

114
114

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-129061- -00006-0000

Fecha: 2008-05-29 16:47:42 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE IYII Eje: 379 FASE NACIONAL
Act: 444 RESPUESTA REQUE Folios: 9

Ref: Expediente No. 04-129.061

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES

FARMACÉUTICAS DE LASOFOXIFENO QUE PRESENTAN DISTRIBUCIÓN Y
POTENCIA UNIFORME."

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

N.Ref.: P2004/0000156

**RESPUESTA AL OFICIO No. 3177, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No.
58, DE FECHA 29 DE FEBRERO DE 2008.
(EXAMEN DE FONDO)**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar esta solicitud. Para tal efecto, **adjunto un recibo de pago** que cubre la tasa de modificación correspondiente.
2. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

Reivindicación original	Modificaciones
1	Ha sido modificada para indicar que la tableta esta recubierta con una cubierta especifica de Opadry II y Opadry Clear. La base de esta

	modificación se encuentra en los Ejemplos 1 y 2.
4 y 5	Nuevas Reivindicaciones 2 y 3.
7	Nueva Reivindicación 4.
3, 6	Eliminadas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, la materia ahora reivindicada es una franca limitación del alcance originalmente pretendido.

3. a- El examinador argumenta que el título de la invención debe hacer referencia al compuesto activo incluido en las formulaciones de la invención.

b- Con el fin de facilitar el trámite de la presente solicitud, me permito modificar el título como sigue:

**“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LASOFOXIFENO QUE
PRESENTAN DISTRIBUCIÓN Y POTENCIA UNIFORME.”**

4. a- El Examinador argumenta la reivindicación no es concisa por cuanto no precisa los diferentes ingredientes de la composición. Adicionalmente, la Reivindicación en mención comprende el término amplio y ambiguo “aproximadamente”.

b- i) Con el fin de facilitar el trámite de la presente solicitud, el término “aproximadamente” ha sido eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

ii) Adicionalmente, me permito subrayar que la nueva Reivindicación 1 reclama una composición en la que se definen cada uno de sus ingredientes, así como su proporción en la formulación.

5. a- El Examinador establece que los siguientes documentos afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

Nr.	Documento	Fecha

446
2/116
2

D1	W097/16434	09-05-1997
D2	GB 1570993	09-07-1980
D3	EP0700680	13-03-1996
D4	EP 0503521	16-09-1992

El Examinador argumenta que D1 revela composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto (-) cis-6(s)-fenil-5-(r) [4-(2-pirrolidin-etoxi) fenil] -5, 6, 7, 8-tetrahidronaftalen-2-ol (lasofoxifeno), e ingredientes comunes como desintegrantes, lubricantes y diluentes. De esta forma el Examinador concluye que los elementos técnicos esenciales de la presente invención ya habían sido divulgados por D1. Adicionalmente, el Examinador establece que D2, D3, y D4 revela tabletas farmacéuticas que presentan la misma combinación de excipientes propuestos en la presente solicitud (D1: Ejemplo 1).

De acuerdo con lo anterior, el problema de proveer composiciones farmacéuticas con adherencia reducida a las superficies metálicas para ingredientes activos de bajas dosis, fue previamente solucionado en el estado de la técnica. Por lo tanto, el Examinador concluye que las formulaciones de la presente invención no son inventivas a la luz del arte previo. De hecho, el Examinador anota que la Reivindicación 1 no contiene ninguna característica en particular que provea un efecto inesperado o sorprendente.

b- i) Aún cuando D1 describe la posibilidad de aplicar una cubierta acuosa en la tableta allí descrita, dicho documento no divulga la cubierta específica tal como se reivindicada en la nueva Reivindicación 1. D1, para poder afectar la novedad de la presente invención, tendría que revelar los mismos constituyentes, así como la misma proporción de los compuestos en la formulación.

Ahora bien, la información divulgada en D2 no se relaciona con el objeto de la presente invención por cuanto las formulaciones que allí se revelan se dirigen a piran-4onas antialérgicas que tienen actividad similar al cromoglicato. Aunque D2, enseña composiciones farmacéuticas solidas convencionales que comprenden diluentes, lubricantes etc., nada en D2 sugiere composiciones de Lasoxifeno con distribución y potencia uniforme. D2 se refiere específicamente a tabletas que no comprenden almidón, lactosa ni dextrosa, que son materiales considerados en la presente invención. De acuerdo con lo anterior, una persona medianamente versada en la materia atendiendo las sugerencias de D2, no encontraría los elementos suficientes para desarrollar las composiciones de la presente invención.

AA7
117

Asimismo, D3 no tiene relación alguna con la materia reivindicada en la presente solicitud, puesto que dicho documento revela de manera general composiciones farmacéuticas sólidas convencionales, opcionalmente cubiertas, en las que se emplean excipientes comunes (desintegrantes, diluentes, lubricantes), y de manera específica, a formulaciones de liberación controlada de Gepirona, la cual debido a su tiempo de vida media ha sido formulada repetidamente en dosis bajas. Así pues, una persona medianamente versada en la materia atendiendo las sugerencias de D3, estaría motivada a desarrollar una formulación de liberación controlada, más no una formulación como la reclamada en la nueva Reivindicación I.

D4, se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas convencionales, opcionalmente cubiertas que usan excipientes convencionales. Sin embargo, D4 hubiera conducido a la persona medianamente versada en la materia al empleo de agentes activos micronizados y de un excipiente primario con una alta afinidad de unión y un potencial de de-mezcla bajo, características que no se contemplan en la presente invención.

ii) Así, D1 a D4 por su parte, no enseñan tabletas recubiertas de tartrato de lasoxifeno con los excipientes específicos que se reclaman en las reivindicaciones. En ese sentido, llamo la atención del Examinador al hecho que el Manual Andino de Patentes establece que para efectuar una afectación por novedad, la referencia citada debe divulgar todas y cada una de las características técnicas esenciales de la invención¹. Por lo tanto, las composiciones reclamadas son nuevas a la luz de D1, D2, D3 y D4.

iii) Por último, debo mencionar que en ninguna de las referencias citadas por el Examinador se menciona, o siquiera sugiere que la triacetina sería una material de recubrimiento ventajoso, en tanto que disminuye la degradación oxidativa del ingrediente activo (Capítulo Descriptivo página 20, líneas 6-15). La Tabla II de la Descripción presenta ventajas basadas en estabilidad química del ingrediente activo del uso de croscarmelosa sódica en comparación con glicolato de almidón sódico y polivinil pirrolidona. La tabla III (página 22) muestra la ventaja de emplear triacetina sobre la estabilidad del ingrediente activo, en comparación con composiciones en las que se emplea polietilenglicol.

De esta forma, las formulaciones particulares reivindicadas en la presente solicitud fueron desarrolladas para obtener una estabilidad química óptima y para disminuir

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, 2004. ISBN: 9978-43-855-6. Sección 9.4.

418
5 118
2

la degradación oxidativa del ingrediente activo. Problemas que no se pueden solucionar a apartir de las divulgaciones de D1 a D4. Por lo tanto, la presente invención representa un salto cualitativo sobre el estado del arte y cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad.

6. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de Oficinas de Patentes en Bangladesh, Bolivia, China, Euroasia, Hong Kong, Libano, Malta, Nueva Zelanda, Nigeria, Singapur, Sur Africa, Korea del Sur.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.²

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y de no haber objeciones adicionales en materia de patentabilidad, respetuosamente solicito se proceda con la concesión del privilegio de patente para la presente invención.

Atentamente,


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

² Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

420
7/120

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Una tableta farmacéutica recubierta con película que consiste de una tableta matriz, una cubierta opaca y una cubierta brillante, donde:

la tableta matriz contiene:

entre 0,3% -14% w/w de (-) cis-6(s)-fenil-5-(r) [4-(2-pirrolidin-1-iletoxi) fenil] -5, 6, 7, 8-tetrahidronaftalen-2-ol, un pro fármaco, una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco;

3,0% w/w de un desintegrante que es croscarmelosa sódica;

0,5% w/w de un antiadherente que es dióxido de silicio;

1,0% w/w de un lubricante que es estearato de magnesio;

81-95% w/w de un diluyente/ filler que es lactosa/celulosa microcristalina.

la cubierta opaca es OpadryII, la cual contiene lactosa monohidrato, hidroxipropil metil celulosa, dióxido de titanio, triacetina y amarillo No 5 (FD&C) laca de aluminio y

la cubierta brillante es Opadry clear, la cual contiene Hidroxipropilmetil celulosa y triacetina.

2. La Composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la matriz comprende :

0,3% w/w de (-) cis-6(s)-fenil-5-(r) [4-(2-pirrolidin-1-iletoxi) fenil] -5, 6, 7, 8-tetrahidronaftalen-2-ol, o una sal, farmacéuticamente aceptable del mismo;

70% w/w de lactosa;

25% w/w de celulosa microcristalina;

3% w/w de croscarmelosa sódica;

0,5% w/w de dióxido de silicio;

1,0% w/w de estearato de magnesio;

3. La Composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la matriz comprende

0,7% w/w de (-) cis-6(s)-fenil-5-(r) [4-(2-pirrolidin-1-iletoxi) fenil] -5, 6, 7, 8-tetrahidronaftalen-2-ol, o una sal, farmacéuticamente aceptable del mismo;

70% w/w de lactosa;

25% w/w de celulosa microcristalina;

3% w/w de croscarmelosa sódica;

0,5% w/w de dióxido de silicio;

1,0% w/w de estearato de magnesio

422
122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 500174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 41,447
FECHA : MAYO 23 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-129061- -00006-0000

Fecha: 2008-05-29 16:47:42 Dep. 2020 NUECREACIONE
Trá. 1.1 PATENTEIYH Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
PLANTE RAISSEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	336805	22/05/2008	4,537,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,600.00
		TOTAL :	\$ 103,600.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

United States Patent [19]

Franz

[11] Patent Number: 4,880,636

[45] Date of Patent: Nov. 14, 1989

[54] FILM COATED TABLET OF RANITIDINE HCL

[76] Inventor: Robert M. Franz, 8712 Mariner Dr., Raleigh, N.C. 27615

[21] Appl. No.: 194,427

[22] Filed: May 13, 1988

[51] Int. Cl.⁴ A61K 9/36

[52] U.S. Cl. 424/480; 424/467

[58] Field of Search 424/467, 480

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,816,062 12/1957 Doerr 424/467
4,128,658 12/1978 Price et al. 514/471
4,274,830 6/1981 Woznicki et al. 424/480 X
4,287,221 9/1981 Tonedachi et al. 424/480 X
4,302,440 11/1981 John et al. 427/3 X
4,522,840 6/1985 Corfield et al. 424/467 X
4,629,620 12/1986 Lindahl et al. 424/467 X

4,687,660 8/1987 Baker et al. 424/467 X
4,704,285 11/1987 Alderman 424/480 X
4,786,504 11/1988 Forse et al. 424/467
4,795,641 1/1989 Kashdan 424/438

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO88/03795 6/1988 PCT Int'l Appl. .
2181052 4/1987 United Kingdom .

Primary Examiner—Thurman K. Page
Attorney, Agent, or Firm—Charles Joyner

[57] ABSTRACT

This invention relates to an improved polymeric film coating for a ranitidine Hydrochloride (HCl) tablet in which the plasticizer triacetin had been added to the polymeric film coating medium. A tablet of this invention has been found to have great stability than a tablet coating with a polymeric film which does not contain triacetin.

6 Claims, No Drawings

FILM COATED TABLET OF RANITIDINE HCl

This invention relates to an improved coated ranitidine hydrochloride (HCl) tablet and its preparation. In particular, the invention relates to the incorporation of a certain plasticizer into a film coating composition which increases the stability of the ranitidine HCl tablet and also prevents the film coating from subsequently obscuring distinctive engravings and embossments which may be present in and on the tablet's surface.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Ranitidine, chemically identified as N-[2-[[[5-(dimethylaminomethyl)-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine (see U.S. Pat. No. 4,128,658), is a known antagonist to histamine H₂ receptors. This drug is widely used in the treatment of duodenal ulcers especially as the hydrochloride salt and in the form of tablets.

Film coating of tableted drug products is a process widely practiced in the pharmaceutical field. Typically this process involves spraying a solution or suspension of a polymeric material conventionally utilized for film coating purposes onto a tablet which is being tumbled in a stream of warm air. As the solvent evaporates the polymeric film coating is uniformly deposited on the tablet's surface. Film coating can be done in either aqueous or organic solvent systems, but aqueous systems are often preferred because they avoid the safety and environmental problems associated with many organic solvents. Film coating of ranitidine HCl tablets is utilized to mask the drug's bitter taste, to provide protection from destructive environmental elements, and for esthetic purposes. It is known that ranitidine HCl is subject to degradation upon aging and that such degradation is accelerated by heat, moisture and light; for example, see *Physicians' Desk Reference*, 41st ed., page 993 (1987). Further, the drug is not only extremely soluble in water (greater than 900 mg/mL at 25° C.) but is also very soluble in many commonly used organic solvents. Such high solubility and propensity to degrade in the presence of heat, moisture and light have therefore made it difficult to maintain the pharmaceutical integrity of polymeric film coated ranitidine HCl tablets.

In the art of tablet film coating, conventional plasticizing agents are frequently added to the polymeric solution or suspension to improve the flexibility of the film coating and thus minimize the filling in or covering over of engraved (cut in to the surface of the tablet) or embossed (raised above the surface) indicia and designs in the tablet face. In order to significantly retard the degradation of ranitidine HCl induced by the natural heat, moisture or light factors of the environment and to successfully mask its taste, the film coating must exceed a certain minimum thickness. Without a plasticizer this thickness can not be achieved for a tablet containing ranitidine HCl without considerable loss of the definition of the indicia and designs in or on the tablets. Preservation of such engraved or embossed indicia and designs is important not only for general appearance and trade dress purposes, but more important, to meet government requirements regarding identification of drug products.

Many of the plasticizers in common use in polymeric film coatings of pharmaceutical products, for example, polyethylene glycol, propylene glycol, dibutyl sebacate, mineral oil, sesame oil and diethyl phthalate, are

unacceptable for use with ranitidine HCl tablets. Such commonly used plasticizers either tend to react with ranitidine HCl or promote degradation at the tablets' surfaces, resulting in pronounced discoloration which renders the tablets unmarketable. In addition, some conventional film coating polymers are also incompatible with ranitidine HCl and thus accelerate its degradation.

U.S. Pat. No. 4,302,440 (incorporated herein by reference and referred to hereinafter as "'440'") provides a review of the art of tablet film coating, and discloses a process and formulations for film coatings of aspirin using an aqueous medium of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). This patent recites the difficulty of using aqueous film coating media with aspirin because of aspirin's instability in water.

While '440 teaches an HPMC film coating for aspirin which incorporates as the plasticizer of choice, triacetin, it does not teach an acceptable HPMC film coating for a tablet of ranitidine HCl. The inherent problems associated with ranitidine HCl because, for example, of its high solubility in many commonly used plasticizers, are quite different from those described for aspirin in '440. Drug dissolution and subsequent migration into the plasticized polymeric film coating after film application is a serious problem with ranitidine HCl. In the case of ranitidine HCl, the phenomenon of drug migration into the film coating, unlike in the aspirin case, occurs with polymeric films deposited from either aqueous or organic systems. Furthermore, '440 addresses degradation during the actual coating process only and makes no mention of the subsequent problem of film related degradation upon aging of the tablets which is a concern in the case of ranitidine HCl.

Patent No. '440 teaches a method for preparing a thinly coated aspirin tablet having a film of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) which is 0.5 to 2.0% of the dry weight of the aspirin tablet core, and 15% to 25% plasticizer, based on the dry weight of the HPMC. The term "tablet core" refers to a compressed tablet prior to coating.

It has now been found that in the case of ranitidine HCl an unacceptable thin film coating would result by applying film solids at the thickness taught in '440. While '440 teaches triacetin as the plasticizer of choice for aqueous film coating of aspirin, it also teaches the use of the alternate plasticizers, such as propylene glycol and polyethylene glycols, which are unsuitable for use with ranitidine HCl because they promote degradation. Further, unlike the aspirin tablet cores described in '440, ranitidine HCl tablet cores, because of their photosensitivity should be protected from light by the use of a colorant or opacifying agent in the film coating.

In summary, while '440 teaches a plasticizer containing aqueous film coating for aspirin tablets, it does not teach one skilled in the art of film coating a suitable film formulation, aqueous or organic solvent based, for a compressed tablet core of ranitidine HCl of composition similar to that taught in U.S. Pat. No. 4,128,658.

SUMMARY OF THE INVENTION

It has now been found that the discoloration of HPMC film coated ranitidine HCl tablets can be minimized by including triacetin (also known as triacetyl glycerol, glyceryl triacetate and 1,2,3-propanetriol triacetate) in the film. Surprisingly, a ranitidine HCl tablet coated with an HPMC film coating containing triacetin, shows a significant improvement in protection against

427
127
121

drug migration into the film compared with a like tablet coated with similar but unplasticized HPMC films and with one coated by HPMC film coatings containing other commonly used plasticizers.

DETAILED DESCRIPTION

The present invention allows an engraved or embossed ranitidine HCl tablet core to be coated to an acceptable thickness for protection from detrimental environmental elements and for taste masking while preserving the engravings or embossments. Further, the triacetin containing film coating of this invention is essentially unreactive with the active drug, i.e., ranitidine HCl. The plasticized film coating of this invention minimizes the migration of ranitidine HCl into the coating and subsequent discoloration of the tablet. The inherent advantages of polymeric film coating including improvement of the appearance of the tablets and enhancement in the ease of swallowing of the tablets are in no way diminished by the present invention. The dissolution profile, and hence, bioavailability, of ranitidine HCl tablets bearing the triacetin containing HPMC coating of this invention remains essentially unaltered, and is comparable in this respect to similar HPMC film coated tablets without a plasticizer.

The plasticizer of the present invention, i.e., triacetin, has the following characteristics:

1. It has a high degree of compatibility with the HPMC coating polymer;
2. It significantly reduces the polymer's glass transition temperature, thus improving film flexibility and definition of the tablet's engravings or embossments;
3. It is a poor solvent for ranitidine HCl (that is, a solubility of less than 0.5 mg/mL), thus minimizing drug dissolution and subsequent migration into the film coating during the coating process and thereafter, and also minimizes the concentration gradient driven drug diffusion during aging;
4. It has a relatively high boiling point (i.e., low vapor pressure) to insure the permanence of the plasticizer upon the application of heat during the coating operation;
5. It is essentially unreactive with ranitidine HCl;

An important embodiment of the present invention is an engraved or embossed ranitidine HCl tablet core uniformly coated with about 2.0 to 4.5 parts by weight of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) per 100 parts by weight of the ranitidine HCl tablet core, about 5% to 25% w/w (preferably 10% to 15% w/w) of triacetin as a plasticizer based on the dry weight of the HPMC, and optionally about 5% to 65% w/w (preferably 25% to 50% w/w) of a colorant or opacifying agent or agents, based on the dry weight of the HPMC. Conventional tableting ingredients such as, for example, flavoring, stabilizing, antioxidant, preserving agents and the like may be included in accordance with standard tableting practice. Furthermore, total film coating solids application to the ranitidine HCl tablet core should be between 2.1 and 5.0 (preferably between 3.0 and 4.0) parts by weight of film coating solids per 100 parts by weight of the ranitidine tablet.

The preferred HPMC used in the coating composition of the invention produces a viscosity of between 4.0 and 7.2 centipoise (cps) when measured as a 2% by weight aqueous solution at 20 degrees centigrade. Other HPMC's which yield viscosities as low as 2.4 and high as 18.0 cps when similarly measured may be satisfacto-

rily applied. The most preferred HPMC composition is hydroxypropyl methylcellulose 2910, which is a propylene glycol ether of methylcellulose containing not less than 7.0% and not more than 12.0% hydroxypropoxy, and not less than 28.0% and not more than 30.0% methoxy, calculated on a dry basis. Acceptable coating solutions range from 1% to 20% by weight of HPMC in a solvent system, with the preferred range between 5% and 10% by weight.

Total film coating solids are applied to the tablet core in the range of between 2.1 and 5 parts by weight of dry film coating per 100 parts by weight of ranitidine HCl tablet core, with the preferred range between 3.0 and 4.0 parts by weight dry film coating per 100 parts by of the ranitidine HCl tablet core.

A variety of colorants or opacifiers may be employed in the coating solution including water soluble dyes, aluminum lakes of water soluble dyes, and inorganic pigments such as titanium dioxide and iron dioxide. The recommended range of application for suitable colorants or opacifiers is from 5% to 65% w/w based on the dry weight of the hydroxypropyl methylcellulose, with the preferred range between 25% and 50% w/w.

The preferred solvent for the film coating components is purified water, but various classes of organic solvents commonly used in this art such as alcohols, ketones, ethers and chlorinated hydrocarbons, for example, ethanol, acetone, tetrahydrofuran, methylene chloride and the like, may also be used.

The HPMC film coating may be suitably applied by conventional art methods for film coating of pharmaceutical tablets. In general, the HPMC is dispersed in purified water or other suitable solvent until dissolved followed by addition and dispersion of the desired amount of triacetin. The colorant or opacifier may then be added and intimately mixed into the dispersion. Additional components such as flavorings, stabilizers, antioxidants, and preservatives may also be added to the coating dispersion. The coating dispersion is applied to the ranitidine HCl tablet cores using standard pharmaceutical tablet coating means. Preferably, the coating dispersion is applied using air atomization spray equipment and a perforated coating pan.

EXAMPLES

The following examples are presented to further illustrate the invention and should in no way be construed as a limitation thereof.

EXAMPLE 1

A. Cast Film Plasticizer Comparison Study

Cast film studies are performed using a typical film aqueous coating composition containing, on a per gram HPMC dry weight basis, plasticizer, 0.2 gm, and Opaspray (trademark of Colorcon, Inc., West Point, PA) colorant solids 0.5 gm. Cast films are prepared by adding 1.5 g of a 15% solids solution to a uniform plate, 42 mm in diameter, and drying at ambient temperature for at least 24 hours. Ranitidine HCl (1.5 gm), of particle size 30 to 200 microns, is then spread uniformly on the dried film coating and stored at 60 degrees centigrade/78.9% relative humidity (RH) for approximately two weeks. The RH is controlled by using a desiccator jar and a saturated KBr solution, which is maintained at 60° C. in a drying oven. This procedure is used to prepare films containing triacetin, triethyl citrate, polyethylene glycol (PEG) 400, propylene glycol and glycerol

128
178
125

as the plasticizer. After two weeks, the cast films are removed and visually examined for discoloration. The results of this study are shown in Table 1.

TABLE 1

Summary of Ranitidine HCl/Plasticizer Study				
Plasticizer	Molecular Weight (G/Mol)	Boiling Point (Deg. C.)	Ranitidine HCl Solubility mg/ml	Cast Film Discoloration
Triacetin	218.20	258	0.042	1 ^b
Triethyl Citrate	276.28	394	0.183	3
PEG 400	380-420	238 ^a	5.17	4
Propylene Glycol	76.09	188	196.5	2
Glycerol	92.09	290	307.2	5

^aFlash Point

^b1 = least discoloration, 5 = greatest discoloration

B. Retarding of Ranitidine HCl Tablet Discoloration with Triacetin

Four batches of ranitidine HCl tablet cores are coated using a procedure according to that described in example 2, *vide infra*. The coating composition of each batch contained Opaspray Pink M-1-1457 as the colorant, and the amount of triacetin varies from 0% to 15% (by 5% increments). All of the tablet cores are coated at the level of 2.5 parts total film solids per 100 parts by weight of the ranitidine tablet core. Tablets are stored for 1 month in high density polyethylene bottles at 60° C./78.9% RH and then visually examined for appearance changes, i.e., the darker the appearance, the greater the decomposition. The results of this study are shown in Table 2.

TABLE 2

Summary of triacetin level effects on HPMC coated tablet appearance after storage in HDPE bottles at 60° C./78.9% RH for 30 days	
Triacetin Level	Appearance ^a
0%	4
5%	3
10%	2
15%	1

^a1 = least decomposition

4 = greatest decomposition

EXAMPLE 2

Hydroxypropyl methylcellulose, 6 cps, 24.24 g, is agitated in approximately 150.00 g of hot purified water. Cold purified water, 124.43 g, is added with agitation to dissolve the polymer. Upon complete dissolution of the hydroxypropyl methylcellulose, the solution is allowed to cool to ambient conditions. Triacetin, 3.65 g, is added to the polymer solution and dispersed. Colorant suspension, 31.01 g, in the form of an Opaspray White M-1-7120 (trademark) colorant suspension (Colorcon Inc., West Point, PA) which contains 39.1% solids by weight is then added and dispersed in the HPMC/triacetin solution. The resulting coating solution has the following composition:

INGREDIENTS	% w/w
Hydroxypropyl methylcellulose 6 cps	7.3
Triacetin	1.1
colorant suspension	9.3
Purified Water	82.3

-continued

INGREDIENTS	% w/w
	100.0

Embossed (raised indicia), uncoated ranitidine HCl tablet cores containing the equivalent of 150 mg of the free base are prepared by mixing the active ingredient with a pharmaceutically suitable binder and lubricant and compressing the mixture into tablet cores weighing 300 mg each in a manner similar to that taught in U.S. Pat. No. 4,128,658. One kg of the uncoated tablet cores are placed in an HCT 30 HI COATER (trademark) perforated coating pan (Vector Corp., Marion, IA). The coating solution is applied using an air atomizing nozzle. Twelve milligrams of film coating solids are applied per tablet. The embossed indicia are essentially as distinct and easy to read as those on the uncoated tablet core. The tablets are found to be substantially free of discoloration after prolonged periods of storage under normal conditions.

EXAMPLE 3

Hydroxypropyl methylcellulose, 27.6 g, 6 cps is agitated in a combination of 136.9 g of isopropyl alcohol and 319.9 g of dichloromethane until dissolved. Triacetin, 4.1 g, is added to the polymer solution and dispersed. Colorant suspension (Opaspray Apricot K-1-1173), 22.5 g, containing 37% w/w solids is then added and dispersed in the solution. The resulting coating solution has the following composition:

INGREDIENTS	% w/w
Hydroxypropyl methylcellulose	5.4
Triacetin	0.8
Colorant suspension	4.4
Isopropyl alcohol	26.8
Dichloromethane	62.6
	100.0

Engraved (indicia cut 0.254 mm into the surface), 300 mg ranitidine HCl tablet cores containing the equivalent of 150 mg of free base are prepared by the method described in example 2. One kg of the uncoated tablets are placed in an HCT 30 HI COATER coating pan. The coating solution is applied using an air atomizing nozzle. Twelve milligrams of film coating solids are applied per tablet. The engraving is substantially free of edge erosion and filling in and the coated tablets are found to be substantially free of discoloration after a prolonged period of normal storage.

I claim:

1. A ranitidine HCl tablet coated with a polymeric film comprising: hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), 5% to 25% (based on the weight of said HPMC) triacetin and optionally 5% to 65% (based on the weight of said HPMC) colorant or opacifying agent.

2. A tablet of claim 1 wherein the polymeric coat is in the range of 2.1 to 5.0 parts by weight per 100 parts by weight of the tablet.

3. A tablet of claim 1 wherein the polymeric coat is in the range of 3.5 to 4.5 parts by weight per 100 parts by weight of the tablet.

4. A tablet of claim 1 wherein the polymeric film coating also contains one or more opacifying agents.

5. A tablet of claim 1 wherein the polymeric film coating also contains one or more colorants.

6. A tablet of claim 1 wherein the polymeric film coating also contains one or more colorants and one or more opacifying agents.

* * * * *



US005605889A

United States Patent [19]

Curatolo et al.

[11] **Patent Number:** 5,605,889[45] **Date of Patent:** Feb. 25, 1997[54] **METHOD OF ADMINISTERING
AZITHROMYCIN**[75] **Inventors:** William J. Curatolo, Niantic; George
H. Foulds, Waterford, both of Conn.;
Hyler L. Friedman, Brattleboro, Vt.[73] **Assignee:** Pfizer Inc., New York, N.Y.[21] **Appl. No.:** 235,069[22] **Filed:** Apr. 29, 1994[51] **Int. Cl.⁵** A61K 31/70; A61K 9/14;
A61K 9/20[52] **U.S. Cl.** 514/29; 514/960; 424/464;
424/465; 424/474; 424/480; 424/481; 536/7.2[58] **Field of Search** 514/29, 960; 536/7.2;
424/464, 465, 474, 480, 481[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

4,382,085	5/1983	Sciavolino et al.	514/29
4,474,768	10/1984	Bright	514/29
4,517,359	5/1985	Kohrebel et al.	536/7.4
4,963,531	10/1990	Remington	514/29
5,250,518	10/1993	Kohrebel et al.	514/29
5,350,839	9/1994	Asaka et al.	536/7.4

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0307128	3/1989	European Pat. Off.
0582396	2/1994	European Pat. Off.

OTHER PUBLICATIONSCuratolo et al. *J. Pharm. Sci.*, vol. 77 (4), pp. 322-324,
(1988).Welling et al. *J. Pharm. Sci.*, vol. 67 (6), pp. 764-766,
(1978).Welling et al. *J. Pharm. Sci.*, vol. 68 (2), pp. 150-155,
(1979).Malmberg, A. *Curr. Med. Res. Opin.* vol. 5 (Suppl. 2), pp.
15-18, (1978).Drew et al., *Pharmacotherapy*, 12, 3, 161-173 (1992).Chu et al., *J. Clin. Pharmacol.*, 32, 32-36 (1992).Hopkins, S., *Ann. J. Med.*, 91 (Suppl. 3A), 405-455 (1991).Toothaker et al., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* vol. 20,
173-199, 1980.Russell et al., *Pharmaceutical Research*, vol. 10, No. 2,
187-196, 1993.

CA Abstracts: vol. 120:38194a; 1994.

Zithromax (Trademark of Pfizer, Inc.) Capsules Package
Insert for azithromycin capsule dosage form sold commer-
cially in U.S.*Primary Examiner*—John Kight*Assistant Examiner*—Howard C. Lee*Attorney, Agent, or Firm*—Peter C. Richardson; Gregg C.
Benson; James T. Jones[57] **ABSTRACT**An oral dosage form of azithromycin which does not exhibit
an adverse food effect; Specific azithromycin oral dosage
forms including tablets, powders for oral suspensions and
unit dose packets; Methods of treating microbial infections
with the dosage forms; And therapeutic packages containing
the dosage forms.**99 Claims, No Drawings**

123

177

mycin with time in each subject (fed and fasted) as described above, determine the area under each curve (conventionally, for example by simple integration) and finally determine whether the mean ratio $(AUC_{fed})/(AUC_{fast})$ exceeds 0.80, and whether the lower 90% confidence limit equals or exceeds 0.75.

It is believed that the azithromycin dosage forms of the invention do not exhibit a food effect in large part because they either provide azithromycin ready for dissolution in the GI tract essentially immediately following ingestion (suspensions), or they disintegrate rapidly following ingestion (tablets) and thereby provide azithromycin rapidly for dissolution. While not wishing to be bound by theory, it is believed that if an azithromycin dosage form provides azithromycin immediately following ingestion for dissolution in the GI tract, or at least provides azithromycin for dissolution within a certain time period following ingestion, the azithromycin will be absorbed into the bloodstream at a rate which results in substantially no adverse food effect. In order for an adequate rate of absorption to occur, it is believed that the dosage form should provide azithromycin at a rate such that at least about 90% of the azithromycin dissolves within about 30 minutes following ingestion, preferably within about 15 minutes following ingestion. A non capsule dosage form comprising azithromycin is also considered to fall within the scope of the appended claims if it satisfies the in vitro dissolution testing requirements enumerated herein. An azithromycin dosage form according to the invention exhibits at least about 90% dissolution of azithromycin within about 30 minutes, preferably within 15 minutes, when an amount of the dosage form equivalent to 200 mg of azithromycin is tested as set forth in USP test <7.1> in a USP-2 dissolution apparatus under conditions at least as stringent as the following: 900 ml approx. 0.1M dibasic sodium phosphate buffer, pH 6.0, 37° C. with paddles turning at 100 rpm. This test is described in US Pharmacopoeia XXII, pp. 1578-1579. Dosage forms which pass this test under more stringent conditions (lower volume of buffer, greater amount of dosage form, lower temperature, higher pH, lower paddle speed) are also included under the above definition. Any modifications to this test are also described herein. The time required for dissolution of a particular azithromycin dosage form in this in vitro test is believed to be an indicator of the time required for dissolution of the dosage form in the GI environment. The following discussion is believed pertinent in this regard.

It is generally assumed and observed that the in vitro dissolution rate of dosage forms exhibits a rank order correlation with in vivo dissolution, particularly for a single dosage form type, e.g. tablets, which vary systematically in composition. Thus in vitro dissolution evaluation serves an important role in control of the quality of manufactured dosage forms. It is not necessarily true that the in vitro dissolution rate is exactly the same as the in vivo dissolution rate. This is not surprising, since the artificial conditions of an in vitro dissolution test (e.g. vessel geometry, stirring rate, stirring method, and so forth) are not identical to the conditions under which a dosage form disintegrates and dissolves in the GI tract.

When comparing dosage forms of different type, e.g. capsules and tablets, in vitro dissolution rate should correlate roughly with in vivo dissolution rate. However, subtle differences exist between the disintegration mechanisms of capsules and tablets. For capsules, at least partial dissolution of the gelatin shell must precede complete dissolution of the enclosed drug. Furthermore, capsule shells generally dissolve first at the capsule ends, and later at the capsule center. Tablets, on the other hand, disintegrate homogeneously. Thus subtle differences may exist in the in vitro/in vivo dissolution correlation when comparing capsules and tab-

lets. For example, capsules and tablets which exhibit similar in vitro dissolution rates may exhibit subtle differences in in vivo dissolution rate. While such subtle differences may have no therapeutically significant effect on systemic bioavailability of an orally dosed drug, there are situations in which a significant effect may occur. For example, if a drug has the potential to exhibit an adverse food effect, drug-containing capsules and tablets which exhibit similar in vitro dissolution rates may actually differ with respect to whether an adverse food effect is observed when the dosage forms are orally dosed. In fact, this has been observed for azithromycin, as exemplified in the Examples herein.

For the in vitro dissolution studies disclosed herein, azithromycin was assayed by HPLC, utilizing a 5 micron alumina based hydrocarbonaceous spherical particle chromatographic column (15 cmx0.4 cm), and a 5 micron alumina based hydrocarbonaceous spherical particle precolumn (5 cmx0.4 cm) (both available from ES Industries, Marlton, N.J.). A mobile phase consisting of 71% phosphate buffer/29% acetonitrile (pH 11) was used, with electrochemical detection (e.g. Bioanalytical Systems, West Lafayette, Ind., LC-4B amperometric detector with dual series glassy carbon electrodes).

For in vivo food effect studies, serum azithromycin is assayed using an HPLC assay described by R. M. Shepard et al. (1991) J. Chromatog. Biomed. Appl. 565, 321-337, with amperometric electrochemical detection. Alternatively, any assay method that produces equivalent results, for example, bioassay, can be used.

Tablets according to the invention contain, as necessary ingredients, azithromycin and a disintegrant. Examples of tablet disintegrants are starch, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, sodium carboxymethylcellulose, crosslinked sodium carboxymethylcellulose (sodium croscarmellose; crosslinked starch available under the registered trademark Ac-Di-Sol from FMC Corp., Philadelphia, Pa.), clays (e.g. magnesium aluminum silicate), microcrystalline cellulose (of the type available under the registered trademark Avicel from FMC Corp. or the registered trademark Eneccel from Mendell Corp., Carmel, N.Y.), alginates, gums, surfactants, effervescent mixtures, hydrous aluminum silicate, cross-linked polyvinylpyrrolidone (available commercially under the registered trademark PVP-XL from International Specialty Products, Inc.), and others as known in the art. Preferred disintegrants for azithromycin tablets are sodium croscarmellose (Ac-Di-Sol), sodium starch glycolate (available commercially under the registered trademarks Primogel from Avebe (Union, N.J.) or Generichem, (Little Falls, N.J.) and Explotab from Mendell Corp.), microcrystalline cellulose (Avicel), and cross-linked polyvinylpyrrolidone (PVP-XL). Azithromycin tablets of this invention comprise azithromycin and 1-25% disintegrant, preferably 3-15% disintegrant based on total tablet weight. For example, a 463.5 mg tablet (250 mg activity azithromycin) may contain 9 mg sodium croscarmellose and 27 mg pregelatinized starch.

In addition to the active ingredient azithromycin and a disintegrant, tablets according to this invention may be formulated to optionally include a variety of conventional excipients, depending on the exact formulation, such as binders, flavorings, buffers, diluents, colors, lubricants, sweetening agents, thickening agents, and glidants. Some excipients can serve multiple functions, for example as both binder and disintegrant.

Examples of binders are acacia, cellulose derivatives (such as methylcellulose and carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose), gelatin, glucose, dextrose, xylitol, polymethacrylates, polyvinylpyrrolidone, starch paste, sucrose, sorbitol, pregelatinized starch, gum tragacanth,

alginic acids and salts thereof such as sodium alginate, magnesium aluminum silicate, polyethylene glycol, guar gum, bentonites, and the like. A preferred binder for azithromycin tablets is pregelatinized starch (available, for example, under the registered trademark Starch 1500, from Colorcon, Inc., West Point, Pa.).

Flavors incorporated in the composition may be chosen from synthetic flavor oils and flavoring aromatics and/or natural oils, extracts from plants leaves, flowers, fruits, and so forth and combinations thereof. These may include cinnamon oil, oil of wintergreen, peppermint oils, clove oil, bay oil, anise oil, eucalyptus, thyme oil, cedar leaf oil, oil of nutmeg, oil of sage, oil of bitter almonds, and cassia oil. Also useful as flavors are vanilla, citrus oil, including lemon, orange, grape, lime and grapefruit, and fruit essences, including apple, banana, pear, peach, strawberry, raspberry, cherry, plum, pineapple, apricot, and so forth. The amount of flavoring may depend on a number of factors including the organoleptic effect desired. Generally the flavoring will be present in an amount of from 0.5 to about 3.0 percent by weight based on the total tablet weight, when a flavor is used.

A variety of materials may be used as fillers or diluents. Examples are spray-dried or anhydrous lactose, sucrose, dextrose, mannitol, sorbitol, starch (e.g. starch 1500), cellulose (e.g. microcrystalline cellulose; Avicel), dihydrated or anhydrous dibasic calcium phosphate (available commercially under the registered trademark Emcompress from Mendell or A-Tab and Di-Tab from Rhone-Poulenc, Inc., Monmouth Junction, N.J.), calcium carbonate, calcium sulfate, and others as known in the art.

Lubricants can also be employed herein in the manufacture of certain dosage forms, and will usually be employed when producing tablets. Examples of lubricants are magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate, polyethylene glycol, ethylene oxide polymers (for example, available under the registered trademark Carbowax from Union Carbide, Inc., Danbury, Conn.), sodium lauryl sulfate, magnesium lauryl sulfate, sodium oleate, sodium stearyl fumarate, DL-leucine, colloidal silica, and others as known in the art. Preferred lubricants are magnesium stearate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulfate. Lubricants generally comprise 0.5 to 7.0% of the total tablet weight.

Other excipients such as glidants and coloring agents may also be added to azithromycin tablets. Coloring agents may include titanium dioxide and/or dyes suitable for food such as those known as F. D. & C. dyes and natural coloring agents such as grape skin extract, beet red powder, beta carotene, annatto, carmine, turmeric, paprika, and so forth. A coloring agent is an optional ingredient in the compositions of this invention, but when used will generally be present in an amount up to about 3.5 percent based on the total tablet weight.

As known in the art, tablet blends may be dry-granulated or wet granulated before tableting. Alternatively, tablet blends may be directly compressed. The choice of processing approach depends upon the properties of the drug and chosen excipients, for example particle size, blending compatibility, density and flowability. For azithromycin tablets, granulation is preferred, with wet granulation being most preferred. Azithromycin may be wet-granulated, and then other excipients may be added extragranularly. Alternatively, azithromycin and one or more excipients may be wet-granulated. In addition, tablets may also be coated, with a coating that exhibits little or no effect on or interference with tablet dissolution, to assure ease of swallowing or to provide an elegant appearance.

In a preferred embodiment, tablets of this invention are film-coated to provide ease of swallowing and an elegant appearance. Many polymeric film-coating materials are

known in the art. A preferred film-coating material is hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). HPMC may be obtained commercially, for example from Colorcon Corp., in coating formulations containing excipients which serve as coating aids, under the registered trademark Opadry. Opadry formulations may contain lactose, polydextrose, triacetin, polyethyleneglycol, polysorbate 80, titanium dioxide, and one or more dyes or lakes. Other suitable film-forming polymers also may be used herein, including, hydroxypropylcellulose, and acrylate-methacrylate copolymers.

The tableting process itself is otherwise standard and readily practiced by forming a tablet from a desired blend or mixture of ingredients into the appropriate shape using a conventional tablet press. Tablet formulation and conventional processing techniques have been widely described, for Example in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*; Edited By Lieberman, Lachman, and Schwartz; Published by Marcel Dekker, Inc., 2d Edition, Copyright 1989, the text of which is herein incorporated by reference.

The azithromycin dosage forms of this invention also include powders to make oral suspensions, and also the oral suspensions themselves. Generally the powder is a non-caking, free flowing powder which is sold direct to pharmacies or other retail outlets and then made up into the actual suspension by a pharmacist. The oral suspension is thus the actual dosage form ingested by patients. The typical shelf life for a suspension is about five days because azithromycin therapy is generally of five days duration.

Azithromycin suspensions according to the invention contain, as necessary ingredients in addition to azithromycin, one or more thickening agents in a total amount of 0.1 to 2%, and a buffer or pH-altering agent in an amount of 0.1 to 2.5%, with percentages being based on the weight of the dry powder formulation. Dispersing agents may also be used in an amount of from 0.05 to 2%. Preservatives may also be used in an amount from 0.1 to 2%.

Suitable thickening agents function as suspending agents and include, for example, hydrocolloid gums known for such purpose, examples of which include xanthan gum, guar gum, locust bean gum, gum tragacanth, and the like. Alternatively, synthetic suspending agents may be used such as sodium carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylcellulose and the like.

Dispersing agents include colloidal silicon dioxide, available from Cabot Corporation, Boston, Mass. under the trade designation Cab-O-Sil.

For the purpose of preparing formulations of a powder for oral suspension, the bitter taste of azithromycin may be masked by including a basic buffer or pH-altering agent which will provide a pH of approximately 10 in the constituted suspension. Maintenance of the pH at around 10 minimizes the quantity of azithromycin in solution, and thus masks the bitter taste of the drug. Many combinations of flavors or flavor systems may be used in addition to mask the bitter taste of azithromycin. Preferred flavors are those which provide a constant flavor for approximately 5 days at the elevated pH of the formulation after constitution. A preferred flavor system consists of spray dried cherry #11929, artificial creme de vanilla #11489, and spray-dried artificial banana #15223 available commercially from Bush Boake Allen, Inc., Chicago, Ill. Artificial sweeteners may also be used.

A powder used to make a suspension herein may also contain conventional optional ingredients such as (1) wetting agents such as sorbitan monolaurate, polysorbate 80, and sodium lauryl sulfate; (2) anti-foaming agents and (3) sweeteners and fillers such as glucose. The powder may also contain a buffer to maintain a high pH upon reconstitution, as discussed above. Suitable buffers and pH-altering agents

125
179

sión 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 rotación 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 unidos 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 tabletados 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 comprime.

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 estuviera 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 mezcla 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 cristallitos individuales son retenidos muy juntos por uniones de hidrógeno. La desintegración de los comprimidos que contienen celulosa se debe a la ruptura de las uniones entre los cristallitos 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/p, y se lo entibia 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 desintegrador 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 estén tibias o

PVP-
povidona

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 euicelulosa 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. Esta 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 unirse 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 nylon 60 a 100 sobre la granulación. En producción, esto se denomina *ramizar* 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 tan 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 sobrecagitación 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

432
132

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 usar 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 asbestos) 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(los) 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 sódico 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 sódico 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 celulosa y productos de la madera, la esponja natural, las resinas de intercambio catiónico, el ácido algínico, la goma guar, la pulpa de citras 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 parte se 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 pequeñas más efectivo p sulfatazol cuan de la granulaci este proceso. T. milar, las arcill. buenos desinteg laciones prepar desintegrantes e gránulos.

Además de otros factores l. desintegración y aglutinante. la d pueden influir e tanto, cuando e ma relacionado mido compacta dependa de la d desintegrante.

La evolución una manera efec los comprimidos contienen una m acidulante, como den generar efers Se añade una car producir una reat do la desintegra Una desventaja r po efervescente i servarse en atm que duran la elab paquete. Los con constituyen la for agentes edulcora

Los colorante no tienen otra fu tética de la forma bricante a contri ción y también e modo de recono de colorantes en posibilita que el , en el código de : AMA para recono venenamiento

Todos los col farmacéuticos de la FDA. Durante dos a rígidas norm de ello, muchos ha lorantes de la FD& se han incluido co mente aprobados e 92-1. Cada país r aprobados y los fo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 27 de junio de 2008

Abogado
CARLOS R. OLARTE
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	04129061
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	Nº 9 2 2 8
	Folios	020

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/IB2003/003074
Fecha de Presentación Internacional 30-06-2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: (Folios: 40 a 73) como se radicó inicialmente.

1.2. Reivindicaciones: 1 a 7 (Folios: 74 a 76) como se radicó inicialmente. Modificadas: 1 a 4 (folios: 120 y 121).

1.3. Prioridad: 10/07/2002 US 60/395090.

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado en la presente solicitud.

3. Objeto de la invención:

El título de la presente solicitud se modificó de la siguiente manera: "Composiciones farmacéuticas de lasofoxifeno que presentan distribución y potencia uniforme" (ver folio: 115).

El objeto de la presente solicitud se refiere a composiciones farmacéuticas que tienen una distribución y potencia de fármaco uniforme, que utilizan lasofoxifeno como ingrediente activo y que contienen un dióxido de silicio para reducir la pérdida de ingrediente activo durante el proceso de fabricación.

Según la descripción, el documento US 5552412 describe una clase de moduladores potentes, selectivos y activos por vía oral de los receptores de estrógenos (SERM) (por ejemplo derivados de tetrahidronaftalen-2-ol), que son de utilidad en el tratamiento o prevención del cáncer de mama, osteoporosis, obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia, endometriosis y enfermedad prostática. Estos SERM tienen biodisponibilidad oral mejorada con respecto a los SERM disponibles actualmente en el comercio (p. ej. Raloxifeno). Los SERM descritos en el documento US 5552412 son muy potentes, permitiendo de este modo formas de baja dosificación. Sin embargo, la formulación de composiciones en el intervalo más bajo de dosificación presenta el desafío de mantener una potencia y uniformidad consistentes en el proceso de fabricación del producto farmacológico.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 4 (folios: 120 y 121): Una tableta farmacéutica recubierta con película que consiste de una tableta matriz, una cubierta opaca y una cubierta brillante, donde:

La tableta matriz contiene:

Entre 0.3% - 14% w/w de (-) cis-6(s)-fenil-5(r) [4-(2-pirrolidin-1-iletoxi) fenil]-5, 6, 7, 8-tetrahidronaftalen-2-ol, un profármaco, una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco.

3,0% w/w de un desintegrante que es croscarmelosa sódica;

0,5% w/w de un antiadherente que es dióxido de silicio;

1,0% w/w de un lubricante que es estearato de magnesio;

81-95% w/w de un diluyente/filler que es lactosa/celulosa microcristalina.

La cubierta opaca es Opadry II, la cual contiene lactosa monohidrato, hidroxipropil metil celulosa, dióxido de titanio, triacetina y amarillo N° 5 (FD&C) laca de aluminio y la cubierta brillante es Opadry clear, la cual contiene hidroxipropil metil celulosa y triacetina.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una formulación y proceso mejorados, capaces de minimizar la adherencia de los ingredientes activos sobre superficies metálicas durante la fabricación de medicamentos en especial de aquellos que tienen un bajo contenido en dosificación.

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en una tableta farmacéutica recubierta con película que consiste de una tableta matriz, una cubierta opaca y una cubierta brillante, donde la tableta matriz contiene: (-) cis-6(s)-fenil-5(r) [4-(2-pirrolidin-1-iletoxi) fenil]-5, 6, 7, 8-tetrahidronaftalen-2-ol, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, estearato de magnesio, lactosa/celulosa microcristalina, opadry.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 9/30, 31/40; A61P 5/00.

4. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 10-07-2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 97/16434	(-) cis-6(S)-phenyl-5(R)[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol D-tartrate	9 de mayo de 1997
D2	US 4880636	Film coated tablet of ranitidine	14 de noviembre de 1989
D3	US 5605889	Method of administering azithromycin	25 de febrero de 1997
D4	Libro	Remington Farmacia ¹	1995

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente:

Una tableta farmacéutica recubierta con película que consiste de una tableta matriz, una cubierta opaca y una cubierta brillante, donde:

La tableta matriz contiene:

Entre 0.3% - 14% w/w de (-) cis-6(s)-fenil-5(r) [4-(2-pirrolidin-1-iletoxi) fenil]-5, 6, 7, 8-tetrahidronaftalen-2-ol, un profármaco, una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco.

3,0% w/w de un desintegrante que es croscarmelosa sódica;

0,5% w/w de un antiadherente que es dióxido de silicio;

1,0% w/w de un lubricante que es estearato de magnesio;

81-95% w/w de un diluyente/filler que es lactosa/celulosa microcristalina.

La cubierta opaca es Opadry II, la cual contiene lactosa monohidrato, hidroxipropil metil celulosa, dióxido de titanio, triacetina y amarillo N° 5 (FD&C) laca de aluminio y la cubierta brillante es Opadry clear, la cual contiene hidroxipropil metil celulosa y triacetina.

La anterioridad: WO 97/16434 (folios: 94 a 97), se relaciona con: el compuesto (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il]-etoxi]fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (lasofoxifeno) y formulaciones del mismo como por ejemplo: cápsulas, tabletas, gránulos, etc.; los excipientes empleados son los convencionales tales como: un desintegrante como carboximetilcelulosa, almidón; lubricante (como el estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio), un diluyente (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, glucosa, entre otros).

Los documentos US 5605889 y US 4880636 (folios: 123 a 129) mencionan formulaciones recubiertas de película y que emplean los excipientes convencionales de las composiciones de la presente solicitud tales como: croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), opadry (que contiene

¹ GENARO, Alfonso R. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires. 1995.

entre otros componentes la triacetina), el dióxido de silicio, estearato de magnesio. Los porcentajes en que se pueden encontrar dentro de la formulación, también concuerdan con las cantidades en que se encuentran en las composiciones de la presente solicitud. Por ejemplo, en US 5605889 se dice que la proporción de desintegrante (entre los cuales el preferido es croscarmelosa sódica) es de 1 a 25% y en la presente solicitud es de 3%, de estearato de magnesio (lubricante) en dicho documento es de 0.5 a 7.0% y en la presente solicitud es de 1.0%.

En el documento "Remington Farmacia" (folios: 130 a 132) se mencionan excipientes comúnmente empleados en la fabricación de tabletas como por ejemplo: HPMC que se emplea para formar película en las tabletas, como lubricante se puede emplear el estearato de magnesio el cual se emplea en concentraciones menores al 1% aunque la cantidad puede variar entre 0.1 al 5%; también se encuentra el dióxido de silicio como deslizante en bajas concentraciones del 1% o menos; como desintegrante puede estar encontrarse la croscarmelosa en proporciones entre 2% y 4%.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de una formulación y proceso mejorados, capaces de minimizar la adherencia de los ingredientes activos sobre superficies metálicas durante la fabricación de medicamentos en especial de aquellos que tienen un bajo contenido en dosificación, se había resuelto previamente mediante formulaciones que contienen un disgregante, un deslizante, un lubricante y un diluyente ya conocidos(as). Por esta razón se considera que las formulaciones que tienen estos tipos de excipientes reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Las reivindicaciones 1 a 4 (folios: 120 y 121) de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a tabletas farmacéuticas recubiertas de lasofoxifeno, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvias para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1 junto con D2-D3 o D1 junto con D2-D4 divulgaban previamente formulaciones de lasofoxifeno con un disgregante, un deslizante, un lubricante y un diluyente y otras formulaciones con la misma base de excipientes de la presente solicitud, aun cuando no mencionen el mismo principio activo de la presente solicitud (folios: 126 a 132), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud, es decir, tabletas farmacéuticas recubiertas con película de lasofoxifeno; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 97/16434	1 a 4	Nivel Inventivo
D2	US 4880636	1 a 4	Nivel Inventivo
D3	US 5605889	1 a 4	Nivel Inventivo
D4	Libro: Remington Farmacia	1 a 4	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 Única N° 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 11 JUL. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 1852

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202005