

REYES & REYES

A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-056216-00018-0000

Fecha: 2014-12-26 14:15:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 22

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERC

E.

S.

D.

No. 13-056216-00003-0000

Fecha: 2014-12-26 14:15:15 Dep. 2010 DIR.SIGNOSDIS
Tra. 1 MARCAS Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 22

REF:

EXPEDIENTE 12-056-216

**TÍTULO SOLICITADO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
COMPRENDEN 1-CLORO-4-(BETA-D-GLUCO
PIRANOS-1-IL)-2-[4-((S)-TETRAHIDROFURAN-3-IL
OXI)-BENCIL]-BENCENO Y CLORHIDRATO DE
METFORMINA.**

PUBLICACIÓN:

**Gaceta 652 de 17 de Septiembre de 2012, N° de
publicación 1385.**

PRIORIDAD:

EP 09172081.3 02/10/2009.

SOLICITANTE:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

APODERADO:

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

TRÁMITE:

REMISIÓN DE INFORMACIÓN.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en el trámite de la referencia, y con el propósito de coadyuvar en la decisión sobre la solicitud colombiana 12-056-216, referida a nuevas cláusulas reivindicatorias, como composiciones que comprenden un inhibidor de SGLT2 y metformina, de manera respetuosa me permito presentar argumentos adicionales para demostrar que la solicitud en cuestión incumple los requisitos de patentabilidad aplicables, y no merece, por ello, recibir el beneficio patentario.

I. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN.

Con el propósito de reiterar que la solicitud colombiana en trámite carece de los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486, me permito plantear los siguientes argumentos adicionales.

1. Falta de nivel inventivo de la materia reclamada

Según la solicitante, el problema técnico de la presente solicitud es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda un inhibidor de SGLT2 y el fármaco acompañante metformina con propiedades farmacocinéticas mejoradas que facilite su proceso de producción.

Además, la solicitante menciona reiteradamente que la materia de interés es la composición que contiene estos dos ingredientes activos y no la combinación sinérgica de tales compuestos.

Contrario a tal argumentación, la reivindicación 1 modificada presenta una composición general y no ha sido caracterizada por las proporciones de sus ingredientes:

1. *Una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT-2 1-cloro-4- (p-D-glucopiranos-1 -il)-2-[4-((S)-tetrahidrofüran-3-iloxi)-bencil]-benceno, el fármaco acompañante clorhidrato de metformina, y uno o más excipientes farmacéuticos, en donde el inhibidor de SGLT-2 está presente en un intervalo de dosificación de 1 mg o 25 mg, y en donde el clorhidrato de metformina está presente en un intervalo de dosificación de 500mg, 850mg o 1000mg, en donde los excipientes se seleccionan entre el grupo que consiste en uno o más agentes de relleno seleccionados entre el grupo que consiste de celulosa microcristalina (MCC); D-manitol, almidón de maíz y almidón pregelatinizado; un aglutinante seleccionado de un grupo que consiste de copovidona.*

Con el fin de visibilizar estas características, se muestra la materia reclamada en el siguiente cuadro:

Composición farmacéutica reivindicación 1		
El inhibidor de SGLT-2 1-cloro-4- (p-D-glucopiranos-1 -il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno en un intervalo de dosificación de 1 mg o 25 mg		
Clorhidrato de Metformina en un intervalo de dosificación de 500mg, 850mg o 1000mg		
excipientes farmacéuticos	agentes de relleno	celulosa microcristalina (MCC); D-manitol, almidón de maíz y almidón pregelatinizado
	aglutinante	copovidona

Como se observa, la reivindicación es muy general y se refiere a una composición que contiene dos activos (inhibidor de SGLT-2 + Metformina) con un rango no determinado de su contenido, pues la solicitante se refiere a las **dosis** que se emplean de dichos activos, más no se refiere a la cantidad de activo que estaría presente por ejemplo en 100 mg de formulación. Tampoco revela las cantidades, proporciones o mezclas de los excipientes dentro de la formulación, los cuales según la solicitante son la característica técnica esencial de la solicitud en comento.

A este respecto sobre D1 la solicitante menciona:

alguna, puesto que D1 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una o más clases de inhibidores de SGLT-2 en combinación con uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, la tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad (I, II y III), obesidad visceral, obesidad abdominal y síndrome metabólico, sin mención alguna en su Capítulo Descriptivo sobre el tipo de excipientes y/o sus proporciones.

Sin embargo, teniendo en cuenta que la reivindicación principal de la solicitud en trámite, se refiere a una composición que contiene:

- i) inhibidor de SGLT-2, Do: [1mg – 25 mg]
- ii) metformina, Do: 500 mg, 850 mg, 100 mg

iii) excipientes como celulosa microcristalina (MCC), D-manitol, almidón de maíz y almidón pregelatinizado copovidona

D1 si logra afectar dicha materia pues sugiere una composiciones que comprende los componentes i, ii y iii arriba mencionados, como se presenta a continuación:

The present invention is also directed to a composition comprising a Glucopyranosyl-substituted phenyl derivatives selected from the group of compounds 1-17:

(...)

(3) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-benzyl]-benzene (emplaglifozina)

(...)

In one embodiment of the invention Active Ingredient B is selected from the group consisting of metformin, glibenclamide, tolbutamide, glymepiride, glipizid, gliquidone, glibornurid, gliclazid, nateglinide, repaglinide, pioglitazone, rosiglitazone, miglitol, insulin, metaglidase and pramlintide.

In another embodiment of the invention at least one Active Ingredient B is selected from the group consisting of metformin, glymepiride, pioglitazone, rosiglitazone, miglitol and insulin.

(...)

A preferred dosage range of metformin is 100 to 3000 mg, in particular 250 to 3000 mg or 200 to 2000 mg, preferably 500 to 2000 mg, most preferably 500 to 1000 per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 100 to 3000, 50 to 1500 and 35 to 1000 mg respectively. Examples are 500 or 850 mg once, twice or three times daily, 1000 mg once or twice daily or 2000 mg once daily.

The invention also relates to pharmaceutical preparations, containing one or more Active Ingredient A and Active Ingredient B, or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof, optionally combined with conventional excipients and/or carriers.

(...)

For this purpose, the compounds of formula I prepared according to the invention may be formulated, optionally together with other active substances, together with one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol,

water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof, to produce conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions or suppositories.

Así las cosas, una persona versada en la materia efectivamente habría tenido en cuenta el documento D1 ya que sugiere la preparación de una formulación que contenga los dos activos de la presente solicitud, en las cantidades reclamadas, y con excipientes como almidón de maíz o celulosa microcristalina.

2. Falta de claridad del capítulo reivindicatorio

La reivindicación 2 se refiere al tamaño de partícula y su dependencia no está bien establecida:

2. La composición farmacéutica según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde la distribución del tamaño de partícula, preferiblemente por volumen, preferiblemente determinada por el método de difracción de rayo láser, del inhibidor de SGLT2 es tal que $1\text{ }\mu\text{m} < X_{90} < 200\text{ }\mu\text{m}$.

No se puede considerar que tal reivindicación revele características técnicas ESENCIALES de la composición que se desea reclamar, pues la información relacionada con tales tamaños de partículas no definen una composición.

Igualmente, las reivindicaciones 12 y 13 se refieren a materia que no define la composición reclamada, como es el caso de la fuerza de compresión y la disolución de un fármaco, veamos:

*12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la forma de tableta en mono-capa, en donde:
el porcentaje del clorhidrato de metformina es del 84% en peso del núcleo de la tableta;
el porcentaje de inhibidor de SGLT-2 es del 0,1% - 2,5% en peso del núcleo de la tableta;
la fuerza de compresión de la tableta es mayor o igual a 100 N;
el peso del núcleo de la tableta es de 550 hasta 1180mg.*

13. *La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una forma de dosificación farmacéutica de liberación inmediata, caracterizada porque en un ensayo de disolución después de 45 minutos al menos el 75% en peso de cada inhibidor de SGLT-2 y el fármaco acompañante está disuelto.*

Incluso, las reivindicaciones 8, 9 y 10 se refieren a materia que no ayuda a definir con claridad la formulación que se reclama, pues términos como “tableta” o “película de recubrimiento” son muy amplios; además, los tipos de tabletas que se pretenden reclamar poseen características estructurales muy diferentes entre sí:

8. *La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación farmacéutica es una tableta.*

9. *La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, en la que la tableta se selecciona entre una tableta mono-capa, una tableta bi-capa, una tableta recubierta por compresión y una tableta que tiene una película que está recubierta con una película para la carga del fármaco.*

10. *La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8 o 9, en donde la tableta comprende una película de recubrimiento.*

En conclusión, las reivindicaciones 2, 8, 9, 10, 12 y 13 revelan características que no definen con claridad la formulación de interés, que no tiene sustento y soporte en la descripción y que no definen inequívocamente la formulación reclamada.

Vale destacar que en la práctica habitual y especialmente en materia de patentes, las formulaciones deben ser caracterizadas mediante sus componentes y sus proporciones, ya que las demás características dependen del proceso de producción y manipulación de los mismos ingredientes, pero la identidad de la formulación sólo puede darse por las características esenciales de la formulación: componentes y proporciones.

En conexión con lo anterior, tales reivindicaciones no deben ser aceptadas pues no son claras, concisas ni tienen soporte en la descripción, y adicional a esto, afectarían el desarrollo de otros tipos de formulaciones con estos dos activos en

las dosificaciones que se reclaman, que son las mismas recomendadas en el uso de tales principios activos:

emplaglifozina se presenta en comprimidos (10 y 25 mg)¹

metformina: 500 to 1000 mg / Día(D1²)

3. La composición de la reivindicación 7

Aunque la solicitante presenta reivindicaciones con alcances muy amplios o con materia que no tiene nada que ver con la definición clara y concisa de una composición, presenta en la reivindicación 7 una composición con una definición que incluye los porcentajes de los componentes dentro de la formulación:

7. *La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una o más de las siguientes cantidades (% en peso de la masa total del comprimido recubierto)*

0.1 -2.12 %	<i>inhibidor de SGLT-2;</i>
47-88 %	<i>clorhidrato de metformina;</i>
3.9-8.3 %	<i>aglutinante (copovidona);</i>
2.3-8.0 %	<i>agente de relleno 1 (almidón de maíz);</i>
0-4.4 %	<i>agente de relleno 2 (almidón pregelatinizado),</i>
0-33 %	<i>agente de relleno 3 (D-manitol);</i>
0.7-1.5 %	<i>lubricante (estearato de magnesio);</i>
0.05-0.5 %	<i>deslizante (sílica anhidra coloidal);</i>
0.00-3.0 %	<i>desintegrante (crospovidona o croscarmelosa de sodio).</i>

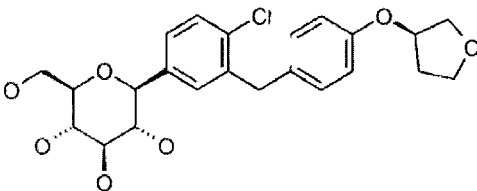
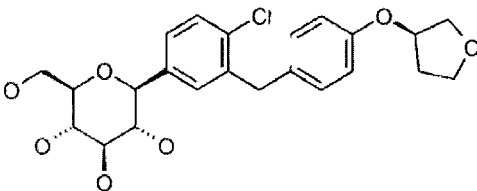
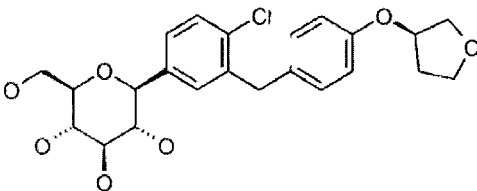
sin embargo, dicha reivindicación aumenta el alcance del inhibidor de SGLT-2 pues no define su formula estructural y en el caso del almidón pregelatinizado se anota que este tipo de excipientes puede tener diferentes variedades, por lo que dicha notación es amplia³.

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002677/WC500168595.pdf

² <http://patentscope.wipo.int/search/en/WO2008055940>

³ <https://www.colorcon.com/spanish/products-formulation/all-products/excipients/tablets/starch-1500>

Además, aunque esta reivindicación presenta la función de cada uno de los excipientes, vale la pena destacar que eso no tiene ninguna relevancia para el nivel inventivo de esta solicitud pues como se puede ver a continuación, el documento D1 mencionaba información suficiente para llegar a tal composición:

Reiv. 7 CO 12-056-216	D1						
0.1 -2.12 % <u>inhibidor de SGLT-2</u> ;	<table><tr><th>Ingredients</th><th>dosage</th></tr><tr><td>Active Ingredient A:  A</td><td>1 to 1000 mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.</td></tr><tr><td>Active Ingredient B: a) metformin</td><td>A preferred dosage range of 500 to 1000 mg per day, once, twice or three times daily. Examples are 500 or 850 mg once, twice or three times daily, 1000 mg once or twice daily or 2000 mg once daily.</td></tr></table>	Ingredients	dosage	Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.	Active Ingredient B: a) metformin	A preferred dosage range of 500 to 1000 mg per day, once, twice or three times daily. Examples are 500 or 850 mg once, twice or three times daily, 1000 mg once or twice daily or 2000 mg once daily.
Ingredients	dosage						
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.						
Active Ingredient B: a) metformin	A preferred dosage range of 500 to 1000 mg per day, once, twice or three times daily. Examples are 500 or 850 mg once, twice or three times daily, 1000 mg once or twice daily or 2000 mg once daily.						
47-88 % <u>clorhidrato de metformina</u> ;							
3.9-8.3 % <u>aglutinante (copovidona)</u> ;	For this purpose, the compounds of formula I prepared according to the invention may be formulated, optionally together with other active substances, together with one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g. with <u>corn starch</u> , lactose, glucose, microcrystalline cellulose, <u>magnesium stearate</u> , <u>polyvinylpyrrolidone</u> , citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, cetylstearyl alcohol, <u>carboxymethylcellulose</u> or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof, to produce conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions or suppositories.						
2.3-8.0 % <u>agente de relleno 1 (almidón de maíz)</u> ;							
0-4.4 % <u>agente de relleno 2 (almidón pregelatinizado)</u> ,							
0-33 % <u>agente de relleno 3 (D-manitol)</u> ;							
0.7-1.5 % <u>lubricante (estearato de magnesio)</u> ;							
0.05-0.5 % <u>deslizante (sílica anhidra coloidal)</u> ;							
0.00-3.0 % <u>desintegrante (crospovidona o croscarmelosa de sodio)</u>							

Se puede decir de D1 que únicamente sugiere a la persona versada en la materia a una mezcla de los activos y algunos excipientes, pero, si observamos la reivindicación 7 muestra la integración de materiales como almidón pregelatinizado, manitol y sílice anhidra coloidal, que depende de una rutina en la

experimentación del químico farmacéutico y por esto no puede considerarse un avance en el campo técnico ya que estos son componentes ampliamente conocidos en el estado del arte, así como las proporciones reclamadas, frente a esto la solicitante menciona:

D1 no describe de ninguna manera una forma farmacéutica sólida que permita la combinación de un fármaco (el inhibidor de SGLT2) con una baja dosis de carga y un fármaco asociado (clorhidrato de metformina) con una alta dosis de carga y que de forma simultanea posea propiedades ventajosas como: alta uniformidad de contenido, un tamaño aceptable de la forma de dosificación, un tiempo de desintegración corto, buenas propiedades de disolución, alta biodisponibilidad y efectividad en la producción con la reducción en la pegajosidad, taponamiento y aparición de películas; características alcanzadas con los excipientes específicos descritos en la nueva Reivindicación 1.

En ese sentido, vale la pena mencionar que:

- La cantidad que reclama el solicitante en la reivindicación 1 modificada se refiere a una dosis común de metformina, y la reivindicación 7 menciona que es el 47% - 88% de la composición de metformina, lo que demuestra la falta de claridad y coherencia del capítulo reivindicatorio presentado para presentar la información de proporción de componentes.
- Contrario a lo que argumenta la solicitante, D1 al revelar que las composiciones puede contener la dosificación entre 500 mg y 1000 mg de metformina está revelando lo reclamado en la reivindicación 1 y dependientes.
- Los parámetros como el tiempo de desintegración corto, la alta biodisponibilidad y reducción de pegajosidad se modifican cuando se emplean los excipientes adecuados.

Al situarse en la posición del químico o farmacéutico enfrentado a un proceso farmacotécnico problemático porque resulta pegajoso o a una forma farmacéutica de difícil desintegración, se sabría que en ambos casos es necesario hacer uso de excipientes que coadyuven a entregar el fármaco; por lo anterior, los excipientes son agrupados en diferentes grupos dependiendo de su función, de manera que

en este caso habrían de adicionarse lubricantes como el talco o el estearato de magnesio y desintegrantes.

En el caso de la solicitud colombiana no se considera que exista un avance en el campo técnico, pues al emplear desintegrantes (crospovidona o croscarmelosa⁴) se logra una mejor desintegración, dilución y biodisponibilidad de los activos, lo cual es obvio a la luz de la naturaleza fisicoquímica de los excipientes adicionados.

KOLLIDON CL (Crospovidona)

EXCIPIENTES

KOLLIDON CL

Polvo de color blanco o casi blanco, tiene un ligero olor característico, sin sabor

Se utilizan como desintegrantes en tabletas de liberación inmediata, en Tabletas ODT, en Sachets.

Es un excipiente con alta capacidad para hidrofilar fármacos insolubles, como estabilizante de suspensiones y para formar complejos, así como por sus propiedades de adsorción

DESINTEGRANTES

Un dispersante es un aditivo que se utiliza para lograr que un soluto tenga distribución y dispersión en un disolvente.

Polvo de color blanco o casi blanco, tiene un ligero olor característico, sin sabor

Se utilizan como desintegrantes en tabletas de liberación inmediata, en Tabletas ODT, en Sachets.

Es un excipiente con alta capacidad para hidrofilar fármacos insolubles, como estabilizante de suspensiones y para formar complejos, así como por sus propiedades de adsorción

Y se optimiza el proceso porque se disminuye la pegajosidad, lo cual es obvio teniendo en cuenta la naturaleza del estearato de magnesio y sílice⁵:

⁴ http://www.dva.mx/Dva_A/kollidon-cl-crospovidona-ficha/index.html

⁵ http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/4494-0f0ce65168e2212fc5a0ecfd3cead2bbefd569fd/main/files/Aerosil_200.pdf

Como se observa a continuación, los excipientes adicionados, sus usos y sus proporciones son parte del estado del arte:

Excipientes	Información
0-4.4 % agente de relleno 2 (almidón pregelatinizado),	Es un excipiente farmacéutico único que combina numerosas propiedades en un único producto: aglutinante, desintegrante, diluyente y fluidez mientras tiene propiedades lubricantes.⁶ The study shows that Starch 1500 performed as an excellent binder, producing a compressible granulation and tablets with improved hardness and friability compared to a polymer and super disintegrant combination. Overall, the Starch 1500 formula demonstrated excellent tablet properties and dissolution. While providing comparable binding, the Starch 1500 formula exceeded the disintegration and dissolution performance of the PVP formulation that included a super disintegrant. Formula 2 also showed lower vessel to vessel variation in dissolution compared to Formula 1. (ver art. Multifunctional excipients)
0-33 % agente de relleno 3 (D-manitol);	El manitol es ampliamente conocido por ser usado en la formulación de tabletas y comprimidos por sus propiedades: Diluyentes Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño útil para la compresión. Los comprimidos compactados de dexametasona contienen 0,75 mg de esteroide por comprimido; por eso es obvio que debe agregarse otro material para que sea posible su elaboración. Los diluyentes utilizados para este propósito son fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir a algunos comprimidos compactados, propiedades que les permiten desintegrarse en la boca al masticarlos, por lo que se denominan <i>comprimidos masticables</i>. Con la masticación, los comprimidos preparados en forma adecuada, se desintegran de manera uniforme en una proporción satisfactoria, con grato sabor y sin dejar después una sensación desagradable en la boca. Los diluyentes utilizados como excipientes para las fórmulas sometidas a compresión directa han sido sujetos a un proceso previo para darles fluidez y compresibilidad. Este aspecto se trata bajo el título <i>Compresión directa</i>, página 1009. (Remington Farmacia Escrito por Alfonso R. (DRT) Gennaro)
0.05-0.5 % deslizante (sílica anhidra coloidal);	Como agente lubricante, al 0,1 – 1 %. □ (ver ficha técnica)

De acuerdo a lo anterior, las proporciones de los excipientes empleados ya había sido divulgado por los mismo fabricantes, así mismo, las funciones de los mismos

⁶ <https://www.colorcon.com/spanish/products-formulation/all-products/excipients/tablets/starch-1500>

eran conocidas y los resultados obtenidos por las formulaciones reclamadas eran obvios a la luz de las características de los excipientes adicionados.

Por lo anterior no se puede considerar que la formulación reclamada cumpla con el requisito de nivel inventivo; de igual manera, solicito se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que lo contiene.

II. PRUEBAS.

Ruego que se tengan como pruebas de este escrito, los documentos mencionados en el texto del mismo, todos ellos aportados por el suscrito y obrante en el expediente.

1. European Medicines Agency, EMA/171787/2014, resumen de EPAR para el público general, Jardiance, empaglifozina (2014) p. 1
2. Multifunctional Excipients, 2006, p.
3. Ficha de información técnica de Silice coloidal anhidra

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/171787/2014
EMA/H/C/002677

Resumen del EPAR para el público general

Jardiance empagliflozina

El presente documento resume el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de Jardiance. En él se explica cómo la Agencia ha evaluado dicho medicamento y emitido un dictamen favorable a la autorización de comercialización en la UE y sus condiciones de uso. No está destinado a proporcionar consejos prácticos sobre cómo utilizar Jardiance.

Para más información sobre el tratamiento con Jardiance, el paciente deberá leer el prospecto (también incluido en el EPAR) o consultar a su médico o farmacéutico.

¿Qué es Jardiance y para qué se utiliza?

Jardiance es un medicamento para la diabetes que contiene el principio activo empagliflozina. Se utiliza en adultos con diabetes tipo 2, para controlar los niveles de azúcar en sangre.

Jardiance se puede utilizar como monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2 cuyos niveles de glucosa en sangre no pueden controlarse satisfactoriamente mediante dieta y ejercicio exclusivamente, y aquellos que no pueden tomar metformina (otro medicamento para la diabetes).

Jardiance también se puede utilizar como tratamiento de adición a otros medicamentos para la diabetes, como la insulina, cuando la combinación de estos medicamentos con el ejercicio y la dieta no logre un control adecuado de la enfermedad.

¿Cómo se usa Jardiance?

Jardiance se presenta en comprimidos (10 y 25 mg) y solo se podrá dispensar con receta médica. La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día y, si es necesario, puede aumentarse a 25 mg diariamente en pacientes idóneos.

Si Jardiance se utiliza combinado con insulina o medicamentos que incrementen la producción de insulina en el cuerpo, quizá sea necesario reducir las dosis para disminuir el riesgo de hipoglucemia

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 **Facsimile** +44 (0)20 7418 8416
E-mail info@ema.europa.eu **Website** www.ema.europa.eu

An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2014. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

17 14

(niveles bajos de glucosa en sangre). El efecto de Jardiance se basa en la función renal, por lo que el tratamiento con este medicamento no se recomienda en determinados tipos de pacientes, como pacientes de más de 85 años o con insuficiencia renal moderada o grave. Para más información, consulte el prospecto.

¿Cómo actúa Jardiance?

La diabetes tipo 2 es una enfermedad en la cual el cuerpo no puede fabricar la cantidad de insulina necesaria para controlar el nivel de glucosa en sangre o bien el cuerpo es incapaz de utilizar la insulina de forma eficaz. Esto provoca la elevación de los niveles de glucosa sanguínea.

El principio activo de Jardiance, la empagliflozina, bloquea una proteína de los riñones llamada cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). El SGLT2 es una proteína que devuelve la glucosa de la orina al torrente sanguíneo cuando los riñones filtran la sangre. Al bloquear la acción del SGLT2, Jardiance hace que se elimine más glucosa a través de la orina, con lo que se reducen los niveles de glucosa en sangre.

¿Qué beneficios ha demostrado tener Jardiance en los estudios realizados?

El efecto beneficioso de Jardiance sobre la glucosa en sangre se ha demostrado en cuatro estudios principales en los que participaron más de 2700 pacientes. Se comparó el tratamiento con dosis de 10 o 25 mg de Jardiance una vez al día con la administración de placebo (un tratamiento simulado) en monoterapia o combinado con otros medicamentos para la diabetes (metformina, pioglitazona o metformina y pioglitazona o una sulfonilurea). La principal medida de efectividad fue la variación de los niveles en sangre de una sustancia denominada hemoglobina glucosilada (HbA1c), que refleja el grado de control de los niveles de glucosa en sangre, después de 24 semanas de tratamiento.

En todos los estudios, Jardiance demostró una mejora modesta, aunque clínicamente significativa, en los niveles de HbA1c en comparación con el placebo: en el estudio en el que investigó el uso de Jardiance como monoterapia, la reducción de los niveles de HbA1c superó a la del placebo en un 0,74% con la dosis de 10 mg y un 0,85% con la dosis de 25 mg. También se observaron reducciones pequeñas, pero clínicamente significativas, en los niveles de HbA1c al combinar Jardiance con otros medicamentos. Asimismo, los resultados indicaron que el tratamiento con Jardiance estuvo asociado con una reducción beneficiosa del peso corporal y la presión arterial.

Se obtuvieron pruebas de respaldo en otros seis estudios. Algunos de ellos fueron prolongaciones de los estudios principales, y sugerían que los beneficios del medicamento continuaban cuanto más duraba el tratamiento. Otras pruebas sugerían que la combinación del medicamento con la insulina era beneficiosa.

¿Cuál es el riesgo asociado a Jardiance?

El efecto secundario más frecuente de Jardiance (que puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas) es la hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en sangre) cuando el medicamento se toma con una sulfonilurea o insulina. Para consultar la lista completa de efectos adversos y restricciones de Jardiance, ver el prospecto.

¿Por qué se ha aprobado Jardiance?

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia decidió que los beneficios de Jardiance son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su uso en la UE. El CHMP llegó a la conclusión de que Jardiance había demostrado eficacia a la hora de reducir los niveles de glucosa en

10 15

sangre en pacientes con diabetes tipo 2, administrado como monoterapia o combinado con otros medicamentos para la diabetes con diferentes mecanismos de acción. Además, se observaron reducciones beneficiosas en el peso y la presión arterial en los pacientes tratados con Jardiance. Sin embargo, las ventajas del medicamento son menores en pacientes con deficiencia renal, por lo que el CHMP desaconsejó su uso en algunos pacientes, dependiendo de su función renal. En lo que respecta a la seguridad, los efectos secundarios se consideraron controlables.

¿Qué medidas se han adoptado para garantizar un uso seguro y eficaz de Jardiance?

Se ha elaborado un plan de gestión de riesgos para garantizar que Jardiance se administra de una forma lo más segura posible. Basándose en este plan, se ha incluido en el Resumen de las Características del Producto y el prospecto de Jardiance la información sobre seguridad que incluye las precauciones pertinentes que deben adoptar los profesionales sanitarios y los pacientes.

Encontrará más información en el resumen del plan de gestión de riesgos.

Otras informaciones sobre Jardiance

La Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento Jardiance el 22 de mayo de 2014.

El EPAR completo y el resumen del plan de gestión de riesgos de Jardiance pueden consultarse en el sitio web de la Agencia: ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports. Para mayor información sobre el tratamiento con Jardiance, lea el prospecto (también incluido en el EPAR) o consulte a su médico o farmacéutico.

Fecha de la última actualización del presente resumen: 05-2014.

MULTIFUNCTIONAL EXCIPIENTS

Choosing the right excipients can make all the difference in the efficient production of robust tablets. This article presents a case history of a pharmaceutical manufacturer that replaced a polymer binder, a super disintegrant and a portion of a standard filler with a multifunctional partially pregelatinized starch (PPG Starch) and achieved remarkable results. The PPG Starch improved the tablet's physical properties and dissolution properties with fewer processing steps, leading to a less complex formulation and dramatically lower costs. Gus Labella, Global Technical Manager Excipients, and Michael McDougal, Global Business Manager, Excipients, for Colorcon explain.

Today, more than ever, pharmaceutical formulators are seeking ways to improve the manufacturing process and product quality through the use of functional excipients.

Selecting the best excipients, however, is a juggling act, requiring a balance between time and cost efficiencies as well as anticipated product performance.

Historically, formulations in the development of new drug products contained native corn starch which was used as both a binder and disintegrant. As a binder, the starch was converted to a paste before adding it to the wet granulation. As a disintegrant, it was added dry to the powder blend. Due to flow and compressibility concerns, alternative excipients and excipient combinations were examined.

One such example is the use of polymer binders in combination with super disintegrants. Another is the use of PPG Starch.

The following case study demonstrates how a PPG starch, Starch 1500 from Colorcon, outperformed a polymer[1] and super disintegrant[2] in a high shear wet granulation application with an estimated cost savings of 60%.

One key reason is that Starch 1500 performs multiple functions within a wet granulation formulation, as a binder, disintegrant, filler and lubricant, eliminating the need for a multitude of costly excipients and additional processing steps.

Choosing excipients in wet granulation
High shear wet granulation is a preferred manufacturing method in

many companies because it allows for rapid production of compressible granulations.

As stated, PPG Starch combines all the beneficial properties of both native corn starch and fully pregelatinized starch making it ideal as both a binder and disintegrant, eliminating the cost and time of separate products and processing steps.

Starch 1500 also has self-lubricating properties, which reduces the need for high levels of lubricants, thus improving mechanical strength and dissolution of the product.

Polymers such as PVP (povidone) can be used as binders, but require the addition of a super disintegrant.

When hydrated, these binders produce viscous, tacky, aggressive solutions

that hold the granules together, but can cause processing difficulties such as rapid over-granulation.

On stability, polymers can lead to tablet hardening and a decrease in dissolution performance, and since they typically require the addition of costly super disintegrants to break apart the tablet and granulation, the formulations are considerably more expensive, and can potentially have a negative effect on product stability as well as on the film coating appearance of the finished product.

In this case study, a pharmaceutical manufacturer wanted to accelerate the development process and reduce the overall cost of one of its products. The company used PVP, CCS (crosscarmellose sodium), MCC (microcrystalline cellulose) and magnesium stearate (see table 1, Formula 1) as its initial formulation.

They sought a partner, Colorcon, with full-service capabilities to meet this formulation challenge – to accelerate the development process and reduce overall costs.

Colorcon created a formula, utilizing a water-soluble, high-dose model drug (Guaifenesin), with Starch 1500 (Formula 2) as both the granulation binder and the disintegrant. The pharmaceutical company compared the high shear granulation and tablet properties of the original formulation (Formula 1) with the new PPG Starch based formulation.

Results

Tablet hardness and friability

The PPG Starch based formula produced more robust tablets, with higher hardness in the upper range (see Figure 1). The use of stearic acid allowed for better bonding of materials. In addition, for nearly every compression force, Formula 2 produced lower friabilities (Figure 2). These are important benefits because more robust tablets enable the product to withstand further manufacturing steps such as film coating, printing, and packaging.

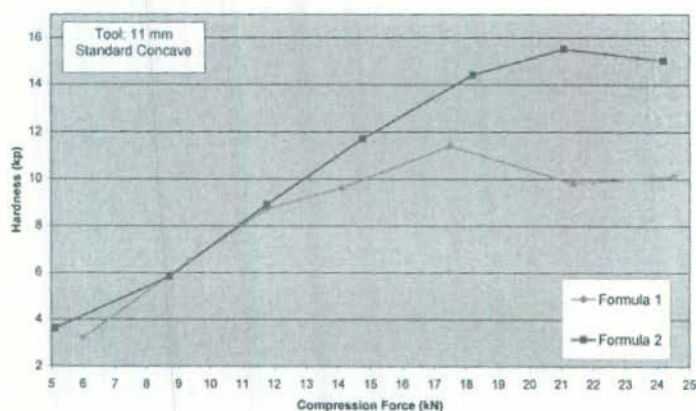


Figure 1: Tablet hardness

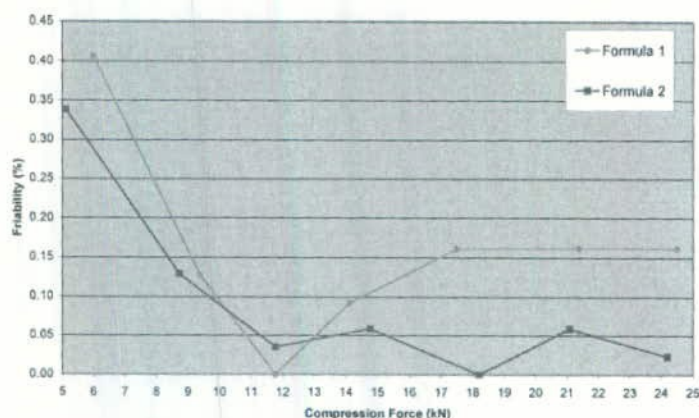


Figure 2: Tablet friability

Dissolution and disintegration performance

At all compression forces tested, disintegration times for Formula 2 were faster than those for Formula 1 containing a super disintegrant (Figure 3) even though the tablets in the upper compression force range were higher in hardness than Formula 1.

The PPG Starch based formula also produced a more rapid release of the drug (Figure 4). The tablets were compressed at the same force, 12 kN, and produced similar hardnesses. In addition, the PPG Starch formula produced a lower vessel to vessel variation in the percent of drug released at the 15 minute time point than Formula 1.

Ejection forces

Both formulations demonstrated effective lubrication with low ejection

forces. Formula 1 was prepared with a common use level of magnesium stearate (1.0%) and due to the self lubrication properties of Starch 1500, Formula 2 required a lower level of lubricant while still producing satisfactory ejection forces.

Cost savings

The multifunctional Starch 1500 not only demonstrated performance benefits over polymer/super disintegrant combinations, but also improved cost-savings and profitability.

By replacing PVP, CCS (both generally higher priced excipients) and half of the MCC with the multifunctional Starch 1500, the company achieved a substantial reduction in the raw material cost as well as in the cost of manufacture.

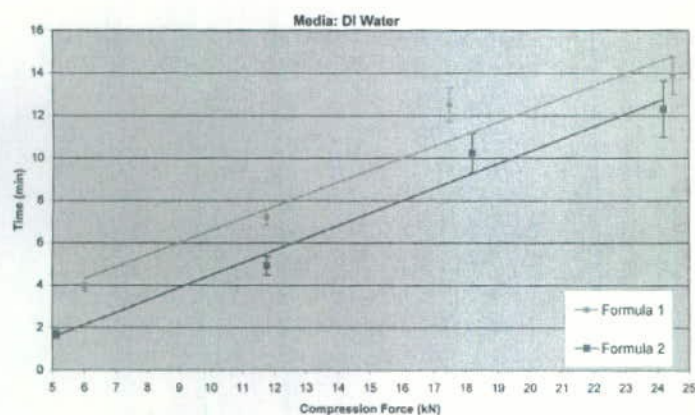


Figure 3: Tablet dissolution

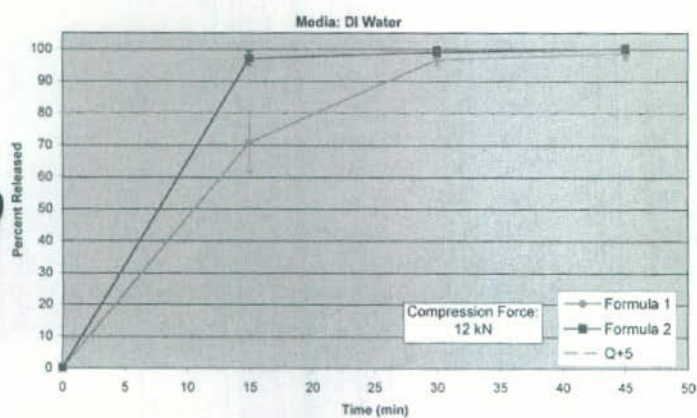


Figure 4: Tablet disintegration

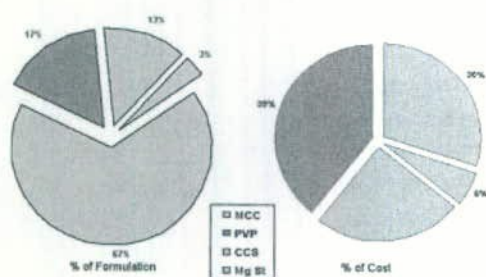


Figure 5: Cost Pie-chart

Table I: Recipe for Tablet Formulation

Ingredient	Formula 1		Formula 2	
	Per cent	mg/tablet	Per cent	mg/tablet
Granulation				
Guaifenesin USP	69.77	300	67.99	300
MCC NF	10	43	-	-
CCS NF	2	8.6	-	-
Povidone USP	5	21.5	-	-
Pregelatinized Starch NF	-	-	16	68.8
Dry additions				
MCC NF	10.23	44	9.48	40.77
CCS NF	2	8.6	-	-
Mag Stearate NF	1	4.3	-	-
Pregelatinized starch	-	-	4	17.2
Stearic acid NF	-	-	0.5	2.15
Colloidal Silicon dioxide	-	-	0.25	1.08
NF	-	-	-	-
Total	100	430	100	430

Figure 5 shows that polymeric binders and super disintegrants can comprise up to 70% of the total excipient cost of a tablet. Replacing the PVP, CCS and half of the MCC with Starch 1500 can result in a formulation cost savings of more than 60%.

Conclusion

The study shows that Starch 1500 performed as an excellent binder, producing a compressible granulation and tablets with improved hardness and friability compared to a polymer and super disintegrant combination.

Overall, the Starch 1500 formula demonstrated excellent tablet properties and dissolution. While providing comparable binding, the Starch 1500 formula exceeded the disintegration and dissolution performance of the PVP formulation that included a super disintegrant. Formula 2 also showed lower vessel to vessel variation in dissolution compared to Formula 1.

Starch 1500 can be used in wet granulation, direct compression, capsule filling, and roller compaction formulations. The use of Starch 1500 is an excellent way to reduce process time and cost while preserving optimal properties in a well constructed formulation.

FOR MORE INFORMATION

For more information on Starch 1500[®] visit www.coloncon.com

STARCH 1500®

Partially Pregelatinized Maize Starch

Technical Bulletin

Starch 1500® partially pregelatinized maize starch results in partial solubility, increased particle size, improved flow properties and good compactibility compared to native starch.

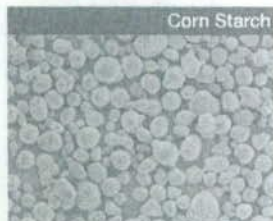
Functions as binder and disintegrant. Provides excellent stability for moisture sensitive drugs and cost effective content uniformity as a carrier for low dose APIs.

StarCap 1500® co-processed starch excipient is a mix of globally accepted excipients (corn starch and pregelatinized starch) designed for use in capsules and tablets.

Functions as a diluent with excellent disintegration and dissolution properties independent of media pH. Inert and free flowing, processed to provide good compactibility, especially for dry processes.

Composition

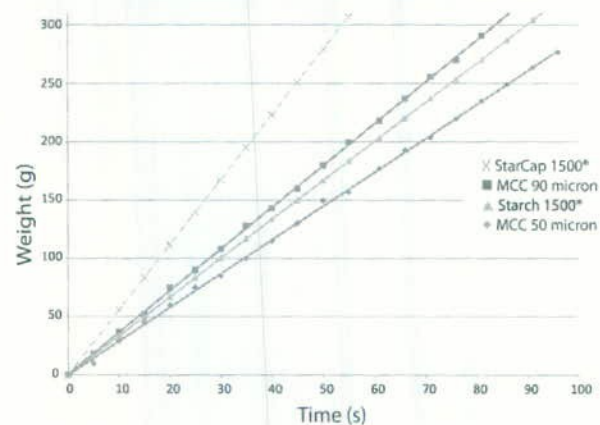
- Amylopectin ~ 73% water soluble polymer providing binding properties when released from starch grain (gelatinization)
- Amylose ~ 27% insoluble polymer swells when wetted providing disintegrant properties in the ungelatinized starch grains



Typical Properties

	Starch 1500	StarCap 1500
Gelatinization Level (%)	~20	~2
Particle Size (micron)	~65	~90
Bulk Density (g/ cc)	0.61	0.42
Tapped Density (g/ cc)	0.82	0.58
Carr's Comp. Index (%)	26	28
Flow Rate (g/ sec)	3.3	5.7
Moisture (%)	7.2	9.1
Water Activity	0.33	0.41
Typical Use Levels	5-20% (range 1-50%)	1-99%

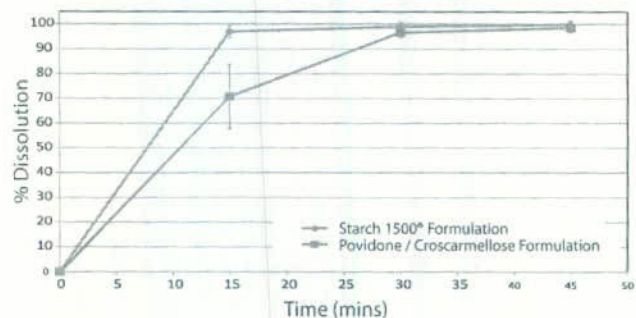
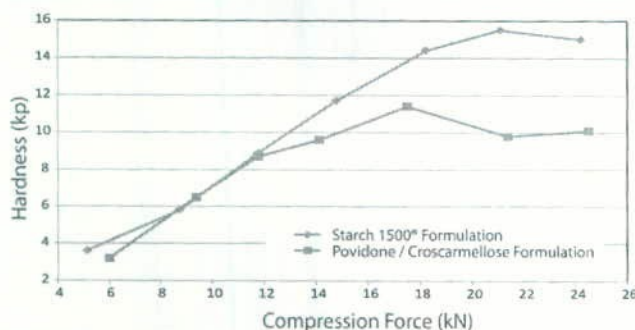
Flow Properties



The shape and size of StarCap 1500 results in improved flow over similarly sized MCC. Consistency of shape and particle size distribution means good flowability and less need for additional glidant.

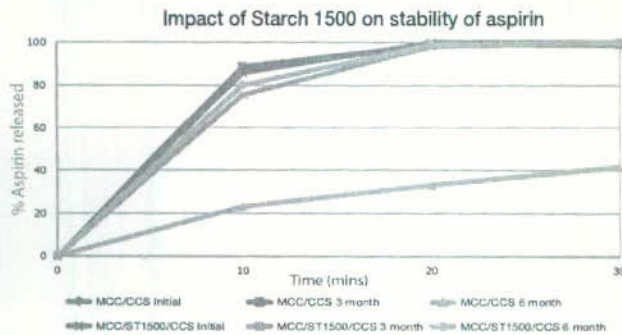
Comparison of Starch 1500 to PVP and Croscarmellose Sodium

Demonstrating improvements in binding and disintegration properties, while reducing cost of excipient by 60% (guaifenesin study)

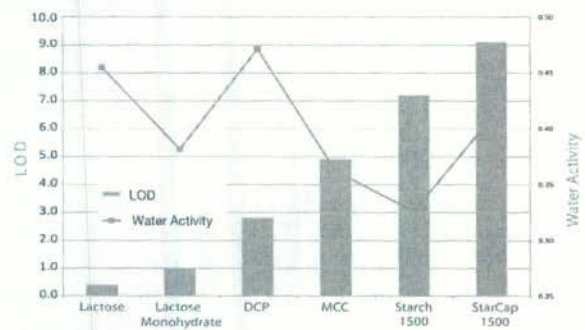


STARCH 1500®
PARTIALLY PREGELATINIZED MAIZE STARCH

Colorcon®

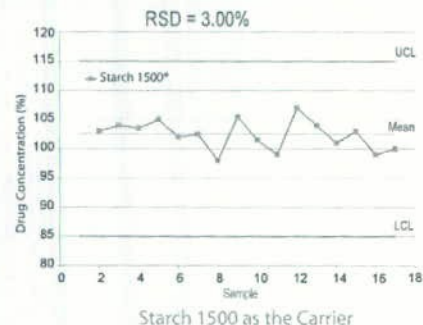
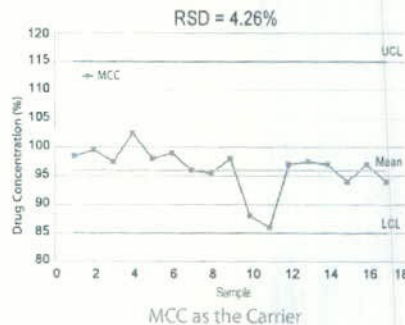
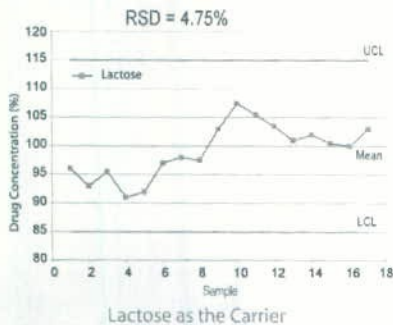


Moisture scavenging properties of Starch 1500 makes it an excellent diluent to enhance stability of moisture sensitive drugs.



While Starch 1500 has a high moisture content, it has low water activity, this gives better stability to moisture sensitive actives. Moisture is bound compared to free, as in other excipients.

Starch 1500 Low Dose Uniformity



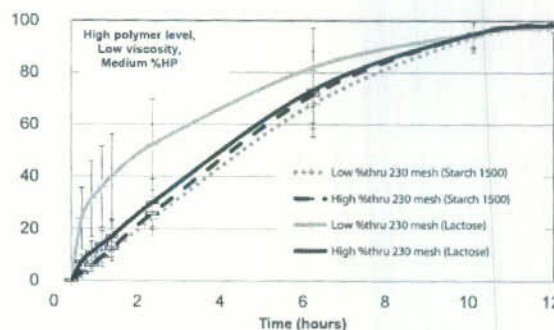
- Reduction in cost and complexity
- Eliminates wet granulation step
- Improves content uniformity

Reference: Hashim Ahmed, Ph.D. and Navnit Shah, Ph.D. Formulation of Low Dose Medicine-Theory and Practice. Amer Pharm Review, Vol 3, Issue 3 (2000).

Dose Uniformity

Starch 1500 as diluent in matrix formulations can minimize differences in drug release ($f_2 > 50$) despite variations in properties of hypromellose (METHOCEL™ K100LV). Replacing lactose with Starch 1500 as diluent, results in more robust formulations. Recent studies have highlighted that similar combinations can be used to reduce the variability that may be associated with hydrophilic matrices through Quality by Design (QbD).

Effect of particle size and diluent (30% polymer level)



Filler	f_2
Lactose	39.9
Starch 1500	81.1

Reference, CRS 2011 Poster : Deng H, Use of Starch 1500 to minimize variability on drug release from hydrophilic matrices.

Colorcon has negotiated exclusive rights for customers using pregelatinized starch and hydrophilic polymers (including, but not limited to METHOCEL™ premium cellulose ethers), covered under patent by Janssen (US Patent No 6,667,060).



For more information, contact your Colorcon representative or call:

North America +1-215-699-7733 Europe/Middle East/Africa +44-(0)-1322-293000 Asia Pacific +65-6438-0318 Latin America +54-11-5556-7700

You can also visit our website at www.colorcon.com

© BPSI Holdings LLC, 2012. The information contained in this document is proprietary to Colorcon and may not be used or disseminated inappropriately.

All trademarks, except where noted, are property of BPSI Holdings LLC. METHOCEL™ is the Trademark of the Dow Chemical Company.

FRS_Starch1500_V2_0712

AEROSIL 200

Sinónimos:	Silice coloidal anhidra. Dióxido de silicio coloidal. E-551.
Formula Molecular:	SiO ₂
Peso Molecular:	60,08
Datos Físico-Químicos:	Polvo amorfo, blanco o casi blanco, fino, ligero. Prácticamente insoluble en agua y en ácidos minerales a excepción del ácido fluorhídrico, se disuelve en disoluciones calientes de hidróxidos alcalinos.
Propiedades y usos:	Es un polvo muy voluminoso que se prepara por hidrólisis de la fase de vapor de un compuesto de sílice. Se usa ampliamente como agente suspensor y espesante en farmacia, cosmética, y alimentación. Se usa en la preparación de pomadas, supositorios, suspensiones, como estabilizador en emulsiones, y para recubrir comprimidos. También puede usarse como agente granulante y lubricante en la elaboración de comprimidos. Forma geles transparentes, dependiendo del grado de viscosidad y de la polaridad del líquido, precisando los líquidos polares una mayor concentración que los no polares. La viscosidad es independiente de la temperatura, aunque a pH < 7,5 puede verse incrementada. Absorbe gran cantidad de agua, por lo que se utiliza como protector de sustancias higroscópicas y como excipiente en la preparación de cápsulas de estos productos.
Dosificación:	Como agente suspensor y espesante, al 2 – 10 %. Como estabilizador de emulsiones, al 1 – 5 %. Como agente lubricante, al 0,1 – 1 %. En aerosoles, al 0,5 – 2 %.
Efectos secundarios:	Su inhalación puede producir irritación el tracto respiratorio, aunque no se ha asociado con silicosis.
Precauciones:	Proteger la boca y los ojos del polvo, y evitar una inhalación excesiva. El área de trabajo ha de estar bien ventilada.
Incompatibilidades:	Dietilestilbestrol.
Conservación:	En envases bien cerrados. PROTEGER DE LA HUMEDAD.
Ejemplos de formulación:	Pomada antiséptica Tintura de mirra 210 g

FICHAS DE INFORMACIÓN TÉCNICA

Alcanfor	15 g
Bálsamo Perú	75 g
Aerosil 200	12 g
Lanolina anhidra c.s.p.	665 g

Cápsulas de yoduro potásico

Potasio yoduro	300 mg
Aerosil 200 c.s. para 1 cápsula nº 15	

Bibliografía:

- *Monografías Farmacéuticas*, C.O.F. de Alicante (1998).
- *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed., 2009.