

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SIS
CARRERA 4 No. 7
BOGOTÁ 8, COLC

Teléfono: (57-1) 347 3611
(57-1) 211 8650

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-011565- -00014-0000

Fecha: 2012-08-03 16:44:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 22

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COME
E. S. D.

Trámite: 011
Evento: 378
Actuación: 412

Referencia : Expediente No. 07.011.565
Asunto : Solicitud de patente para: **FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA DE SUS SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES Y UN MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Fecha solicitud : 06 de Febrero de 2007

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **40661** del 28 de junio de 2012, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **"FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA DE SUS SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES Y UN MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN"** a favor de **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**.



II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **40661** del 28 de junio de 2012, fue notificada mediante edicto No. **20040** desfijado el dieciocho (28) de julio de dos mil doce (2012), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el tres (3) de agosto de dos mil doce (2012). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.



III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Negar el privilegio de patente para la invención **"FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA DE SUS SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES Y UN MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN"**

En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

"El estado de la técnica cercano corresponde a los documentos D1 (WO2004010997) y D2 (US20030224050) en donde: D1 divulga una "formulación en tabletas de liberación extendida de una sal soluble de pramipexol (reivindicación 9), dispersa en una matriz que comprende un polímero hidrofílico y almidón que puede ser o no pregelatinizado (pág. 3, párrafo 0015), que los polímeros hidrofílicos pueden escogerse entre polímeros acrílicos, hidroxipropilmetilcelulosa, entre otros, y pueden usarse solos o en combinación (pág. 10, párrafo 0052), asimismo, que se utilizan agentes lubricantes como estearato de magnesio (pág. 7, párrafo 0048) y otros excipientes dentro de los cuales está el dióxido de silicio coloidal (Ej. 5 y 6)."

De acuerdo con el examinador, la presente solicitud se diferencia de D1 en cuanto a que ésta presenta una composición específica de un polímero acrílico con hidroxipropilmetilcelulosa.

Por otro lado, el documento D2 revela una "composición farmacéutica de liberación sostenida que presenta una cubierta la cual contiene polímeros pH-dependientes y polímeros pH-independientes solos o combinados (pág. 1, párrafo 0014) y describe mezclas de polímeros que acompañan el principio activo que están compuestas por hidroxipropilmetilcelulosa en un porcentaje en la formulación de 14% y carbómero en un porcentaje en la formulación del 6% (pág. 2, párrafo 0019, ej. 2) y, que junto con excipientes adecuados y una cubierta sencilla, generan un perfil de liberación como el buscado por la presente solicitud".

De manera consecuente, el examinador señala que una persona versada en el tema estaría en capacidad de mejorar la composición revelada en D1, usando el perfil de liberación reportado en D2. Y así de esta manera, llegar al objeto de la presente solicitud.





ende, el examinador considera que la invención carece de nivel inventivo.

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

Peticiones principales:

1. Revocar la Resolución No. **40661** del 28 de junio de 2012.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **“FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA DE SUS SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES Y UN MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN”** a favor de **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**.

Peticiones subsidiarias:

1. Revocar la Resolución No. **40661** del 28 de junio de 2012.
2. Devolver el expediente a estudio de fondo con el fin de que: i) se estudie la patentabilidad de la invención de método (reivindicaciones 9 a 11) que nunca fue analizada por el Despacho y ii) se efectúe correctamente el estudio de nivel inventivo de la invención de producto, absolviendo todos y cada uno de los puntos legales y técnicos acá planteados.



V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso. En particular, nos encontramos en desacuerdo con el análisis de patentabilidad realizado por el Examinador y consideramos que la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo, tal como se demostrará a continuación.



5.1 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Entonces, el artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

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

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

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial 13-IP-2010 lo siguiente:

“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.

[señalado fuera del texto]





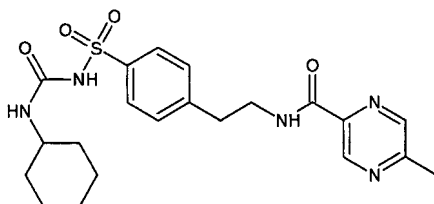
Así, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente.

Para demostrar que la presente solicitud si tiene nivel inventivo, nuestros argumentos son los siguientes:

1. El examinador desconoce el hecho que las composiciones de liberación extendida dependen de manera específica de las propiedades fisicoquímicas del principio activo. De esta manera, comparar las formulaciones de D2 en donde el principio activo es Glipizida y la presente solicitud no es una conclusión correcta desde el punto de vista técnico.
2. El examinador no tiene en cuenta que la invención de la presente solicitud no requiere de un revestimiento funcional, comparado con D2, en el cual se indicaba que dicho revestimiento era necesario u obligatorio técnicamente para la obtención del resultado esperado. Esto por si solo, constituye una ventaja técnica importante. Las demás ventajas no tenidas en cuenta por el examinador fueron:

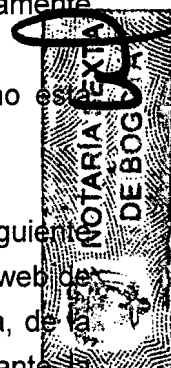
- i. El perfil de liberación extendida en esta invención se logra únicamente mediante los componentes de la matriz.
- ii. De la misma manera, el efecto de liberación dependiente del pH no es correlacionado con un revestimiento funcional.

Con el fin de diferenciar fisicoquímicamente los compuestos se procede de la siguiente manera. De acuerdo con el conocimiento general, por ejemplo el encontrado en el sitio web de Wikipedia⁴, la Glipizida es un medicamento antidiabético oral de acción media a larga, de la clase de las sulfonilureas. Dicho compuesto está caracterizado químicamente mediante la siguiente estructura:



De acuerdo con el International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 2 (2) 46 2010, la Glipizida tiene una baja solubilidad en agua, de 1.4µg/ml. En términos de

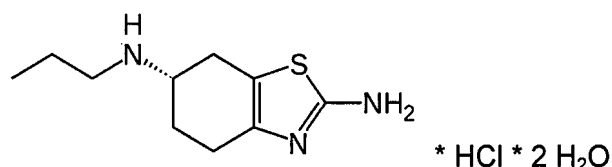
⁴ <http://en.wikipedia.org/wiki/Glipizide>



solubilidad se clasifica como un compuesto BCS II. Debido a su estructura química, es altamente ionizable, mostrando un $pK_a=5.9$ ⁵

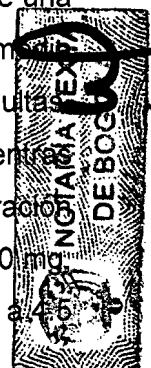


Por otro lado, el ingrediente activo de la presente solicitud es el Pramipexol, el cual está caracterizado por la siguiente estructura:



El Pramipexol es un agonista de los receptores de dopamina y tiene una solubilidad en agua de más de 20mg/ml (alto comparado con Glipizida) y está clasificado como un compuesto BCS I. Debido a su estructura química se requiere de un pH alto para ionizarlo, lo que indica un alto $pK_a=9.6$ ⁶ (comparado con Glipizida).

Es evidente que la naturaleza fisicoquímica de los dos medicamentos es diferente. Más aún, los dos medicamentos tienen una farmacocinética diferente: mientras la Glipizida tiene una vida media relativamente corta de alrededor de 2 a 5 horas, el Pramipexol tiene una vida media que varía entre 9 horas, para personas jóvenes, hasta 14 horas, para personas adultas. Adicionalmente, la Glipizida es de uso periférico (medicamento contra la diabetes), mientras que el Pramipexol es un medicamento que actúa en el cerebro. Finalmente, la liberación extendida de la Glipizida se aplica en dosis de entre 2.5 a 10 mg, dosis diarias de hasta 60 mg, mientras que la liberación extendida del Pramipexol se aplica en dosis mas bajas de 0.375 a 4.5 mg., dosis diarias de hasta 4.5 mg.



De esta manera, es claro de las enseñanzas del estado del arte que los medicamentos con tiempos de vida cortos, debido a su rápido metabolismo o excreción, son regularmente los apropiados para formas de liberación extendida.

⁵ J. Shahla, F. Reza. Role of surfactant and pH on dissolution properties of fenofibrate and glipizide—A technical note. AAPS PharmSciTech, 2006, E17- E22, Volume: 7. Issue: 2. doi: 10.1208/pt070233

⁶ Lei Diao, Yan Shu, and James E. Polli. Uptake of pramipexole by human organic cation transporters. Mol Pharm. 2010 August 2; 7(4): 1342–1347. doi: 10.1021/mp100036b

De acuerdo con lo expuesto en el libro "Introduction to pharmaceutical dosage forms", Howard Ansel. Lea & Febiger, page 170, 4ta Edición (1985) (Anexo a este memorial), es ampliamente aceptado que:

"En este tipo de forma de dosificación [liberación sostenida], el diseño debe estar basado principalmente en las cualidades particulares de cada medicamento de manera individual, especialmente como se refleja en su desempeño biológico. Lo que puede resultar una forma de dosificación efectiva diseñada para un medicamento simplemente es inefectivo para la promoción de la liberación sostenida de otro medicamento debido a las cualidades físicas, químicas y biológicas peculiares de cada sustancia medicamentosa individual. Con el fin de mantener constante el nivel de medicamento en el sistema, el medicamento debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de medicamento que es metabolizada y excretada del cuerpo. Para cada medicamento, existe una cualidad altamente individualizada. En general, los medicamentos mejor adecuados para la incorporación en un producto de liberación sostenida son aquellos que tienen una rápida velocidad de absorción y excreción, aquellos que tienen relativas bajas dosis, medicamentos que son absorbidos uniformemente en el tracto gastrointestinal, aquellos medicamentos empleados en el tratamiento de condiciones crónicas en vez de condiciones agudas"

Por lo tanto, teniendo en cuenta la presente situación, una persona versada en la materia no esperaría que dos compuestos con estructuras químicas, propiedades fisicoquímicas y solubilidades diferentes, tuvieran efectos similares en una formulación de liberación extendida, como la propuesta en la presente invención.

En vista de las diferentes propiedades, una persona versada en la materia esperaría que dichos dos compuestos tuvieran comportamientos diferentes en una formulación de liberación sostenida y por lo tanto, dicha persona versada en la materia no tomaría las enseñanzas de D2, específicamente, la enseñanza correspondiente a cómo hacer formulaciones de liberación sostenida de Glipizida, con el fin de aplicarlas a un comprimido de liberación sostenida que tiene como ingrediente activo el Pramipexol.

CAVELIER

ABOGADOS

Ahora, mediante los siguientes argumentos vamos a mostrar que la presente solicitud tiene características que de haberse tenido en cuenta por el Examinador, lo habrían llevado a concluir que el documento D2 antes que motivar o sugerir la invención, lo que hace es alejar a una persona del oficio normalmente versada en la materia con respecto a la solución acá propuesta.

De acuerdo con la sección 9 de D2, las formulaciones de liberación extendida pueden tener la desventaja de que "a menudo existe un efecto-ráfaga en donde se libera una porción sustancial del ingrediente activo. Algunos sistemas, tal como se describe en U.S. Pat. No. 5,885,616 están diseñados para tener una liberación inmediata de una porción sustancial del ingrediente activo, seguida de una liberación extendida de la porción remanente del ingrediente activo". De esta manera, se concluye lo siguiente en D2 en la sección 10:

"Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de una composición farmacéutica que permita la liberación sostenida de un principio activo, como glipizida, al mismo tiempo que reduce al mínimo el efecto-ráfaga del ingrediente activo"

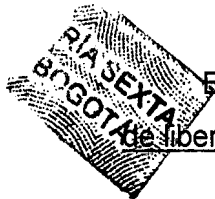
En secciones 11 y 12 de D2 se explica que D2 es proporciona una formulación de liberación extendida de Glipizida caracterizado por un perfil de liberación uniforme, una matriz núcleo con el ingrediente activo (Ver ejemplo 36) y un revestimiento funcional (ver Sección 12). Lo anterior es considerado una característica obligatoria y debe comprender un polímero dependiente de pH o uno independiente de pH (Sección 14 y los Dibujos).

Es claro entonces, que el objeto de D2 es una dosis diaria continua de glipizida mediante una formulación de liberación extendida que debe tener un revestimiento funcional que maneja el perfil de liberación (párrafo 0048).

"Como se usa aquí, 'el polímero de recubrimiento' debería ser un polímero que, al ser incorporado a la película que rodea el núcleo, sirve para retardar la disolución del núcleo.

Ejemplos de polímeros de recubrimiento incluyen polímeros dependientes e independientes de pH"

Es importante notar que el objeto de la presente solicitud se alcanza sin dicho recubrimiento y que el perfil de liberación de Pramipexol es únicamente dependiente de la composición química de la matriz. Dicha matriz se compone de dos tipos de polímero: neutros y aniónicos. La razón de los dos tipos de polímeros determina el perfil de liberación de dicho medicamento.



En este punto, es importante resaltar una ventaja técnica en la presente solicitud: un perfil de liberación ajustable y controlable para diferentes dosis en un periodo de 24 horas.

Dada esta ventaja técnica, el objetivo de esta invención es diseñar una composición farmacéutica que permita ajustar el perfil de liberación del agente activo (página 4, párrafo 3, publicación internacional)

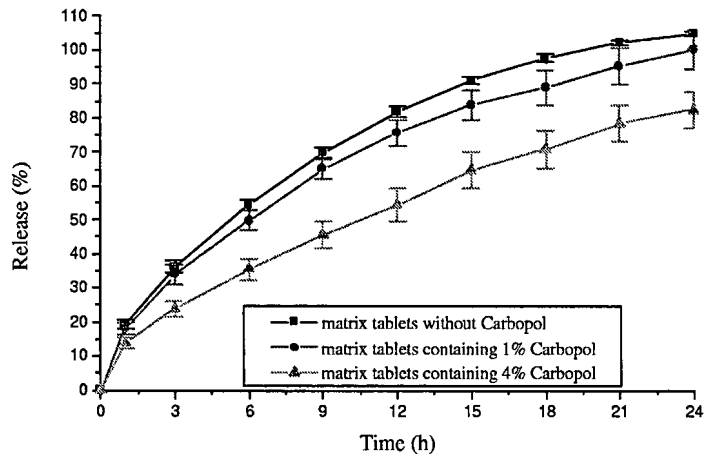
En la descripción de la presente aplicación se sustenta que la liberación controlada del componente activo se lleva a cabo de dos maneras:

- i. Ajustando la cantidad de polímero neutro de hinchamiento. Cantidades mayores de este polímero de hinchamiento generan un incremento en el tiempo de liberación del medicamento. (Página 9, último párrafo de la publicación internacional)
- ii. Ajustando la cantidad de polímero aniónico. Cantidades mayores de estos polímeros, por ejemplo, polímero acrílico ácido, reduce la tasa de liberación.



De esta manera, tal como se resume en la página 10, primer párrafo *"Adicionalmente, cuando se usa una combinación de polímeros, la proporción de dichos polímeros influye en el perfil de liberación de la composición... Tales combinaciones facilitan la farmacocinética de liberación de la composición"*

La figura 3 de la presente invención demuestra el fuerte efecto del polímero acrílico ácido (carbopol) en el perfil de liberación. Es importante notar que pequeños cambios de carbopol que equivalen al 1% y al 4% peso reducen significativamente la liberación de Pramipexol mientras que la ausencia de carbopol implica una liberación rápida.



de la presente solicitud (Internacional: WO2006015942). El eje Y corresponde al porcentaje de liberación y el eje X el tiempo en horas. En el cuadro de la grafica indica: cuadrado sin carbapol, circulo con 1% de carbapol y triangulo 4% de carbapol.

La posibilidad de modular la liberación del compuesto activo a través del uso de un polímero aniónico (carbapol) permite generar un perfil de liberación suave y superior a cualquier alcanzado en el estado de la técnica. Por otro lado, el documento D2 no sugiere ni enseña cómo ajustar de manera suave el perfil de liberación de acuerdo a la fuerza de la dosis requerida. De esta manera, no es razonable afirmar que el uso de D1 combinado con D2 alcanza el objeto propuesto en esta aplicación ya que en esta solicitud se logró una composición superior en términos de la no necesidad de un revestimiento funcional y además que dicha composición es útil para cargar el componente activo Pramipexol.



Una vez mostrado que los perfiles de liberación son logrados sin la necesidad de un revestimiento funcional vamos a profundizar sobre las diferencias de liberación dependiente del pH. Una segunda ventaja importante presentada en esta solicitud es el hecho que el perfil de liberación de medicamento es ligeramente mas rápido, en ambientes de $pH < 4.5$ tal como en los jugos gástricos pero es independiente del valor de pH para un rango de pH de 4.5 - 7.5, el cual correspondería a el pH del tracto intestinal.

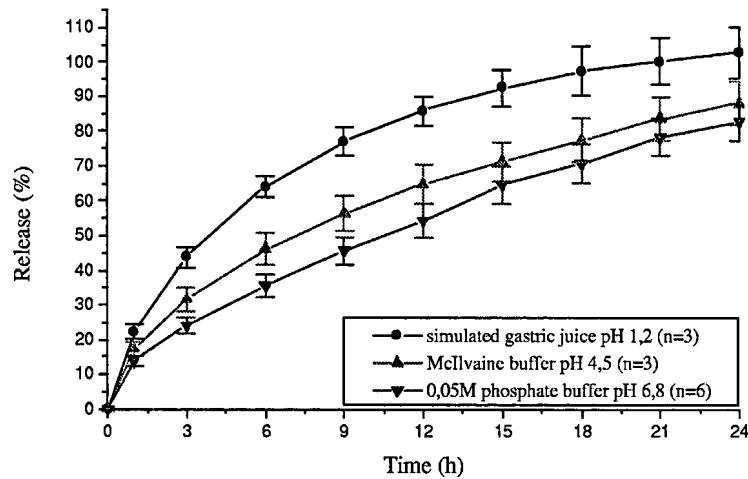


Fig. 2 de la presente solicitud (Internacional: WO2006015942). El eje Y corresponde al porcentaje de liberación y el eje X el tiempo en horas. En el cuadro de la grafica. Circulos: jugos gástricos simulados con pH =1,2. Triángulos hacia arriba: Amortiguador McIlvaine con pH =4.5. Triángulos hacia abajo: Amortiguador de Fosfato con pH =6.8.

Figura 2 muestra un mayor liberación de medicamento para un pH =1.2 que para un pH mayor a 4.5. El perfil de liberación no varía significativamente para un rango de pH de 4.5-6.8. Este efecto es ventajoso ya que en un tratamiento de tipo crónico, se requiere nivelar los niveles de Pramipexol en plasma sanguíneo al inicio de cada ciclo de aplicación. Una vez se termina el ciclo (24 horas después) los niveles se reducen y es necesario reajustarlos al inicio de cada ciclo lo que implica que debe haber una liberación mayor al inicio del ciclo.

Por ultimo, es importante tener en cuenta las figuras 1 y 2 de D2 que muestran formulaciones de glipizida de liberación extendida con y sin revestimiento. El objetivo de dicho documento D2 era tener formulaciones con características de liberación continuas. El tiempo para liberar mas del 80% del ingrediente activo es de menos de 12 horas, de acuerdo con las enseñanzas encontradas en las figuras 1 y 2 de D2, mientras que en la presente invención se requiere de un tiempo sustancialmente mas largo, de hasta 24 horas, para liberar el 80% del ingrediente activo, para alcanzar la biodisponibilidad y tolerabilidad deseada del compuesto.

Los perfiles de liberación enseñados en D2 no serían por lo tanto aceptables para el tratamiento con pramipexol. Adicionalmente, solo la característica correspondiente al revestimiento se considera como enseñanza técnica relevante que hace parte de D2; sin embargo dicho documento no revela formulaciones sin revestimiento exitosas.

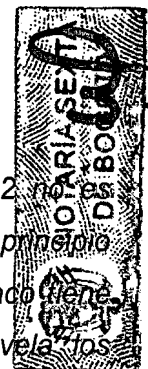
Al comparar las figuras 1 y 2 de D2 con las figuras 2 y 3 de la presente solicitud, se hace evidente que en la presente solicitud se tiene un perfil de liberación que es continuo y suave a lo largo del tiempo. Igualmente, es evidente que la forma de las curvas de dichas figuras 2 y 3 de la presente invención, con respecto a la de las figuras de D2, es diferente, lo que evidencia las diferencias entre el objeto de D2 con respecto a la presente invención. Lo anterior, es igualmente cierto para el diseño de las dos formulaciones.

De acuerdo con el examinador



"D2 revela una composición farmacéutica de liberación sostenida que presenta una cubierta la cual contiene polímeros pH-dependientes y polímeros pH- independientes solos o combinados (pág. 1, párrafo 0014) y describe mezclas de polímeros que acompañan el principio activo que están compuestas por hidroxipropilmetilcelulosa en un porcentaje en la formulación de 14% y carbómero en un porcentaje en la formulación del 6% (pág. 2, párrafo 0019, ej. 2) y, que junto con excipientes adecuados y una cubierta sencilla, generan un perfil de liberación como el buscado por la presente solicitud".

Además, la resolución impugnada señala lo siguiente:



"En referencia al argumento de la solicitante, según el cual el documento D2 no es relevante para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto el principio activo es distinto al de la presente solicitud y que, adicionalmente, dicho fármaco tiene características distintas al pramipexol cabe anotar que este documento revela los componentes específicos de la matriz empleada en la formulación de la presente solicitud, es decir, HPMC y carbómero que, por lo demás son utilizados habitualmente en la industria farmacéutica, por lo cual la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear las enseñanzas del documento D2 con el fin de mejorar las condiciones de liberación del pramipexol"

De la lectura cuidadosa de este párrafo que, en esencia corresponde al centro de la argumentación del Despacho para negar la patente, nos permitimos señalar lo siguiente:

- La diferenciación que hace el Examinador entre lo revelado en los documentos D1 y D2 no es correcta y se limita a una simple comparación de elementos sin un análisis profundo del estado del arte para el 13 de agosto de 2004 con respecto a la posibilidad de formular composiciones de libración extendida cuyo principio activo es el pramipexol.
- Lo anterior es fundamental en la aplicación del método problema-solución por cuanto el mismo esta sustentado en la figura del examinador como persona con conocimientos medios en la técnica que no experto y mucho menos inventor.
- Por lo tanto, cualquier conclusión del Examinador con respecto a sugerencias a partir del estado del arte para la formulación de las composiciones reclamadas debe estar basada en documentos o fragmentos de documentos de donde la conclusión hubiera sido técnicamente predicable.



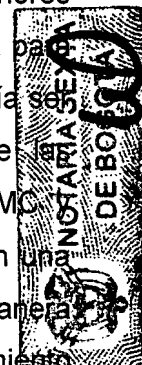
Por esta misma razón, la Guía para el examen de patentes expedida por su Despacho señala expresamente lo siguiente: "El examinador debe presentar los documentos relevantes que anulan el nivel inventivo de la invención en estudio y el examen de cómo las divulgaciones previas inducen a la persona del oficio normalmente versada en la materia a realizar la invención sin que se hubiese requerido de su parte investigación alguna. De otro lado, si el solicitante aporta información para demostrar o probar que su invención ofrece un efecto mejorado frente a lo ya conocido, el examinador deberá analizar si dicha información manifiesta un aporte al estado de la técnica y de esta manera llegar a la conclusión que la invención tiene nivel inventivo".



- A pesar de lo anterior, brilla por su ausencia un análisis de este tipo en la resolución acá impugnada pues el Examinador no señaló cómo o a partir de qué enseñanza de D2, resultaba obvio cambiar el elemento activo de la composición allí revelada por la el elemento activo de la presente invención para solucionar el problema técnico acá planteado.
- Más aún, señala la Guía que la obviedad esta referida a la posibilidad de que el técnico medio pudiera anticipar el uso del nuevo principio activo "...sin que se hubiese requerido de su parte investigación alguna". Esta conclusión de la Guía nos obliga a preguntarle al Señor Examinador si, en su opinión y referido al año 2004,

una persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera podido anticipar los efectos de la presente invención o si hubiera requerido de investigación y/o experimentación? La respuesta a esta pregunta deviene obligatoria al momento de decidirse el recurso no solamente porque dicha experimentación es necesaria aún hoy en materia de formulación de medicamentos sino porque es la motivación necesaria para la validez de todo acto administrativo.

- Yendo un poco más adelante en la aplicación del método problema-solución al campo de las invenciones farmacéuticas, la misma Guía expedida recientemente por su Despacho señala lo siguiente con respecto al análisis que debe hacerse de las invenciones por cambio de elementos: "El examen de nivel inventivo de una invención que consiste en cambiar elementos en un producto o proceso conocidos, debe considerar si existía motivación en el estado de la técnica para realizar dicho cambio, y si el efecto técnico que se produce era de esperarse".
- No solamente es claro que en el presente caso, el Examinador no siguió este proceso para estudiar la presente invención sino que al aplicar los anteriores principios al caso en estudio, se debe concluir que no existe motivación en D2 para cambiar el elemento activo y que el efecto producido por dicho cambio no podía ser anticipado. A este respecto, respetuosamente ponemos de presente que las sugerencias del estado del arte no se refieren únicamente al uso de HPMC Carbómero para solucionar el problema técnico sino al uso de Pramipexol en una composición que proporcione un perfil de liberación del agente activo de una manera suave y que responda a cambios de pH sin la necesidad de un revestimiento funcional como el propuesto en D2.
- Finalmente, el análisis de nivel inventivo que señala la Guía de su Despacho, obliga al Examinador a tener en cuenta ciertos indicios de nivel inventivo. A este respecto se debe tener en cuenta que un indicio es un hecho a partir del cual se puede inferir con certeza otro hecho, de tal manera que si no existe prueba en contrario el Examinador debe atenerse a dicha prueba y por ende, tener por probado el hecho inferido. Así, tratándose de invenciones en el campo farmacéutico, la Guía señala que los siguientes son indicios de nivel inventivo: "Superación de un prejuicio técnico" o "Efecto técnico sorprendente".



- La simple mención que hace el Examinador con respecto a que los demás elementos de la combinación fueran conocidos y usados ampliamente en la industria farmacéutica no solo demuestra que no hubo estudio de nivel inventivo sino que no desvirtúa el indicio de nivel inventivo probado en el trámite de la solicitud.

Con base en lo expuesto por el examinador y los argumentos técnicos expuestos, me permito respetuosamente formular la siguiente pregunta al examinador.

¿Cómo una persona versada en la materia y usando compuestos enseñados en D2 puede diseñar de manera obvia una composición con un perfil de liberación suave, que sea dependiente de pH y que funcione sin un revestimiento funcional? Dado que D2 no revela formulaciones sin revestimiento exitosas, es decir, considera que el revestimiento resultaba obligatorio para los fines de la composición.

Basado en los argumentos anteriormente expuestos, no hay manera de agregar la característica funcional de la dependencia de pH a D1 basado en D2 y así obtener las características funcionales de la presente solicitud. Si esto fuese posible, la composición de usar D2 para mejorar D1 sería un compuesto con principio activo Pramipexol, una matriz tal como la revelada en D1 y D2 y un revestimiento funcional que brinde las características funcionales de liberación del principio activo dependiente de pH. Por ende, la combinación de los documentos D1 y D2 lleva a un objeto deferente del reclamado en esta solicitud.

Por lo tanto, es claro que las enseñanzas de D2, no solo no sugerían el uso de pramipexol en la formulación de un comprimido de liberación sostenida sino que las características técnicas de la invención que aparecen expresamente son señaladas como no reputables de la invención de D2 y que por ende, dichas enseñanzas hubieran alejado a una persona con conocimiento medio en el arte de buscar la solución acá propuesta.

Se debe tener en cuenta que al momento de realizar el examen de nivel inventivo, el examinador esta obligado a "...determinar la materia que si es patentable y excluir o negar aquella que no lo es, de acuerdo con el estado de la técnica y de conformidad con la legislación y la jurisprudencia y **no solo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica**"(pág.71 de la Guía de Patentes).

Lo anterior, por cuanto este fue el análisis que no hizo el examinador pues se limitó a establecer similitudes y diferencias, desconociendo el contexto de las mismas y por sobre todo, el conocimiento del estado del arte a la fecha en que debe retrotraerse dicho estudio, esto es, a 2004.

Por las anteriores razones, respetuosamente solicitamos que al momento de resolver el presente recurso se aborde punto por punto cada uno de los temas acá tratados, no solo en cuanto a las conclusiones técnicas alcanzadas sino en cuanto a la manera de efectuarse el estudio, pues el acto impugnado carece de motivación a este respecto y su simple ausencia, vicia *per se* de nulidad la resolución.

De otro lado, el Examinador señala en la resolución impugnada lo siguiente:



"De otro lado, las reivindicaciones 9 a 11 que se relacionan con un método para frabricar la formulación, tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo porque los pasos empleados son los utilizados habitualmente en la preparación de formulaciones de liberación extendida".



Si bien es cierto, la argumentación corta, no por corta, carece de fundamento, es claro que analizar el nivel inventivo de toda una invención (método revelado en las reivindicaciones 9 a 11) en un párrafo de escasos cuatro renglones es *per se* un indicio de que dicho análisis no fue efectuado correctamente.

Y no fue efectuado correctamente porque en este caso, de manera aún más flagrante, no se menciona ni siquiera un documento del estado del arte, como en el análisis de la invención anterior, sino que su negativa se contrae a una apreciación subjetiva del Examinador al respecto.

Como lo citamos anteriormente, este tipo de análisis se encuentra proscrito por la misma Guía de Patentes de su Despacho que obliga al examinador a no basarse en apreciaciones personales y a sustentar técnicamente y de conformidad con la ley y la jurisprudencia sus conclusiones.

Lo anterior resulta aún más grave si se tiene en cuenta que en la única acción oficial proferida en este expediente, el Despacho no había efectuado análisis de patentabilidad alguno con respecto a esta invención (método), pues nunca se dio la oportunidad a mi representada de controvertir cualquier análisis a este respecto dentro del trámite de la solicitud y por cuyo examen se canceló oportunamente la tasa correspondiente.

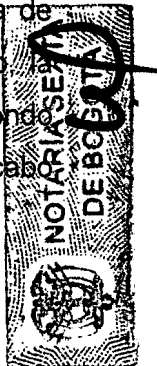
Se debe tener en cuenta que la simple mención de que las reivindicaciones no son patentables, no constituye motivación válida y/o suficiente de un acto administrativo, tal y como lo ha manifestado reiteradamente la jurisprudencia contencioso administrativa, por cuanto ello conllevó la violación del debido proceso (artículo 29 de la Constitución nacional y artículo 45 de la Decisión 486) y en este caso, del derecho de defensa que, para el caso de las patentes, se protege mediante la expedición y traslado de las objeciones correspondientes al solicitante por lo menos una vez durante el trámite de la solicitud.

Teniendo en cuenta lo anterior y con el fin de dar aplicación estricta a la práctica de patentes, que dicho sea de paso, corresponde estrictamente a la Guía de su Despacho, la resolución impugnada debe revocarse con el fin de devolver el expediente a estudio de fondo para que se efectúe el mismo con respecto a la invención de método y se lleve a cabo correctamente para la invención de producto.

Conclusión

El documento D1, el documento D2 o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la formulación reivindicada en la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.



Dicho mérito investigativo ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado patentes para invenciones equivalentes. Tal es el caso de la patente Europea: EP1781260 (B1) en 2010-11-03.

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho pronunciarse expresamente sobre cada una de las siguiente pretensiones:

Peticiones principales:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **40661** del 28 de junio de 2012, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2 Que se otorgue el privilegio de patente de invención para: **"FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA DE SUS SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES Y UN MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN"** a favor de **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**.

Peticiones subsidiarias:

6.3 Revocar la Resolución No. **40661** del 28 de junio de 2012.

6.4 Devolver el expediente a estudio de fondo con el fin de que: i) se estudie la patentabilidad de la invención de método (reivindicaciones 9 a 11) que nunca fue analizada por el Despacho y ii) se efectúe correctamente el estudio de nivel inventivo de la invención de producto, absolviendo todos y cada uno de los puntos legales y técnicos acá planteados.

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

IX. ANEXOS

Copia del documento Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, p. Philadelphia: Lea & Febiger, cuarta edición (1985).

Señor Superintendente,



Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

RECEIVED
RECIBO DE DOCUMENTO Y PRESENTACION PERSONAL
BOGOTÁ, D.C. 03 ACO 2012
Ante el
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ D.C.
Comodoro (prev.)
Leopoldo Suarez
de Vae
3 J 4 F 6 3 4 4
TP 23 J 11
Y declara (así o por su firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) Laya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Lea Olenencia Sobalzo
TP # 23 J 11 055



70

Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms

HOWARD C. ANSEL, Ph.D.

Professor and Dean, College of Pharmacy

The University of Georgia

FOURTH EDITION



LEA & FEBIGER • *Philadelphia*

1985

Lea & Febiger
600 Washington Square
Philadelphia, PA 19106-4198
U.S.A.
(215) 922-1330

Library of Congress Cataloging in Publication Data

Ansel, Howard C., 1933-

Introduction to pharmaceutical dosage forms.

Includes bibliographies and index.

1. Drugs—Dosage forms. I. Title. [DNLM: 1. Dosage
Forms. 2. Drugs—administration & dosage. QV 785 A618i]
RS200.A57 1985 615'.1 84-9732
ISBN 0-8121-0956-2

1st Edition, 1969

Reprinted, 1972

2nd Edition, 1976

Reprinted, 1978

3rd Edition, 1981

Reprinted, 1982

4th Edition, 1985

The use of portions of the text of USPXXI-NFXVI is by permission of the USP Convention. The Convention is not responsible for any inaccuracy of quotation or for any false or misleading implication that may arise from separation of excerpts from the original context or by obsolescence resulting from publication of a supplement.

Copyright © 1985 by Lea & Febiger. Copyright under the International Copyright Union. All Rights Reserved. This book is protected by copyright. No part of it may be reproduced in any manner or by any means without written permission of the publisher.

PRINTED IN THE UNITED STATES OF AMERICA

Print No. 4 3 2 1

lowing exceptions. Since hypodermic tablets are intended to be used as the source of drug for injection, the tablets are prepared under rigid aseptic conditions (even though the tablets are not sterilized nor claimed to be sterile) so that an efficacious injection may be prepared by the physician. They are prepared in dust-free environments. Lactose that has been specially recrystallized is used as the base to ensure rapid and complete solution of the hypodermic tablets. It is the physician's responsibility to handle the tablets aseptically and to sterilize the final solution after preparation. As mentioned earlier, the use of hypodermic tablets is rare with the availability of sterile unit-dose parenteral preparations in disposable syringes becoming more and more prevalent.

Official Tablets

Examples of official tablets are presented in Table 6-4.

Controlled-Release Forms

Some solid dosage forms are designed to release their medication to the body for absorption rapidly and completely, whereas other products are designed to release the drug slowly for more prolonged drug release and sustained drug action. The latter types of dosage forms are commonly referred to as *controlled-release*, *delayed-release*, *sustained-action*, *prolonged-action*, *sustained-release*, *prolonged-release*, *timed-release*, *slow-release*, *extended-action*, or *extended-release* tablets or capsules.

The term "controlled-release" and the other like-terms indicate that the release of the drug from the dosage form occurs in a planned, predictable, and slower-than-normal manner. Controlled-release dosage forms *deliver* the drug (to the body) at a specific planned and controlled rate. Thus, the term "drug delivery" is also a frequently used phrase when reference is made to the "systems" which deliver drugs in a controlled manner.

The goal of controlled-release technology is to produce a convenient, self-administered dosage form that yields a constant infusion of the drug. The advantages include:

1. Extended daytime and nighttime activity of the drug

2. Potential for reduced incidence of side effects
3. Reduced dosage frequency
4. Increased patient compliance
5. Potential lower daily cost to patient due to fewer dosage units used.

Controlled-release dosage forms that provide sustained drug release require less frequent drug administration than ordinary dosage forms. This is considered an advantage in assuring patient compliance in the taking of medication. Patients required to take 1 or 2 tablets a day are thought to be less likely to forget a dose than if they were required to take their medication 3 or 4 times a day. Also, depending upon the medication and the dosage form, the daily cost to the patient may be less with less frequent dosage administration.

Rather than providing *sustained-release*, some solid dosage forms are designed to sequentially release two full doses of a drug. Such dosage forms also enable the patient to be maintained on the drug for longer than usual periods following the administration of a single dosage unit. These types of products are usually termed *repeat-action* tablets or capsules.

Many of these specialized types of dosage forms are protected by patents and have been given trademark names that help to identify both the manufacturer and the type of pharmaceutical product.

Sustained-Release Forms

Most sustained-release forms are designed so that the administration of a single dosage unit provides the immediate release of an amount of

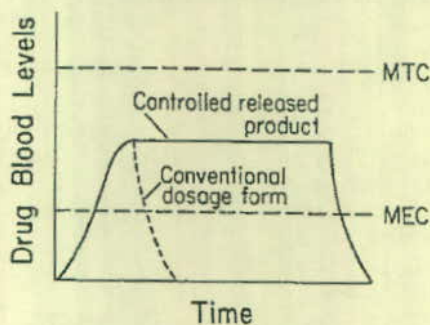


Fig. 6-56. Hypothetical drug blood level-time curves for a conventional solid dosage form and a controlled release product.

Table 6-4. Examples of Some Official Tablets

Official Tablet	Some Representative Commercial Products	Tablet Strengths Usually Available	Category and Comments
Acetaminophen	Tylenol (McNeil); Tempra (Mead Johnson)	325, 500 and 650 mg	Analgesic and antipyretic
Acetazolamide	Diamox (Lederle)	125 and 250 mg	Carbonic anhydrase inhibitor used in secretion control (diuretic)
Allopurinol	Zyloprim (Burroughs Wellcome)	100 and 300 mg	Antigout; antiuric lithic
Aminophylline	—	100 and 200 mg	Smooth muscle relaxant; plain or enteric coated tablets
Amitriptyline HCl	Elavil HCl (Merck, Sharp & Dohme)	10, 25, and 50 mg	Antidepressant
Aspirin	—	65, 81, 162, 325, 500 and 650 mg	Analgesic; some tablets enteric-coated, some chewable, some sustained release.
Atropine Sulfate	—	0.3, 0.4, and 0.6 mg	Anticholinergic; tablets usually compressed or molded tablet triturates.
Betamethasone	Celestone (Schering)	0.6 mg	Adrenocorticoid
Bisacodyl	Dulcolax (Boehringer Ingelheim)	5 mg	Cathartic; enteric coated tablets.
Chlorambucil	Leukeran (Burroughs Wellcome)	2 mg	Antineoplastic
Chlordiazepoxide	Libritabs (Roche)	5, 10, and 25 mg	Antianxiety
Chlorpheniramine Maleate	Chlor-Trimeton Maleate (Schering)	4, 8, and 12 mg	Antihistaminic; some tablets sustained-release
Chlorpromazine Hydrochloride	Thorazine (Smith, Kline & French)	10, 25, 50, 100, and 200 mg	Antiemetic; antipsychotic; sedative.
Chlorpropamide	Diabinese (Pfizer)	100 and 250 mg	Antidiabetic
Cimetidine	Tagamet (Smith, Kline & French)	200 and 300 mg	Histamine H_2 receptor antagonist
Codeine Phosphate	—	15, 30, and 60 mg	Antitussive; narcotic analgesic
Colchicine	—	0.5 and 0.6 mg	Suppressant for gout
Dexamethasone	Decadron (Merck, Sharp & Dohme); Deronil (Schering)	0.25, 0.5, 0.75, 1.5 and 4.0 mg	Adrenocorticoid
Diazepam	Valium (Roche)	2, 5, and 10 mg	Sedative; skeletal muscle relaxant
Dicoumarol	Dicoumarol (Abbott)	25, 50, and 100 mg	Anticoagulant
Digitoxin	Crystodigin (Lilly); Purodigin (Wyeth)	0.05, 0.1, 0.15 and 0.2 mg	Cardiotonic
Digoxin	Lanoxin (Burroughs Wellcome)	0.25 and 0.5 mg	Cardiotonic
Dimenhydrinate	Dramamine (Searle)	50 mg	Antinauseant
Diphenoxylate HCl and Atropine Sulfate	Lomotil (Searle)	2.5 mg diphenoxylate and 25 mcg atropine sulfate	Antidiarrheal
Ephedrine Sulfate	—	25 and 30 mg	Bronchodilator; vasoconstrictor
Ergotamine Tartrate	Gynergen (Sandoz)	1 and 2 mg	Specific analgesic
Ethacrynic Acid	Edecrin (Merck, Sharp & Dohme)	50 mg	Diuretic

Table 6-4. Continued

Official Tablet	Some Representative Commercial Products	Tablet Strengths Usually Available	Category and Comments
Furosemide	Lasix (Hoechst-Roussel)	20, 40, and 80 mg	Diuretic; antihypercalcemic; antihypertensive
Griseofulvin	Fulvicin U/F (Schering); Grifulvin V (McNeil)	125, 250, and 500 mg	Antifungal. Official tablets are of microcrystalline griseofulvin.
Guanethidine Monosulfate	Ismelin (Ciba)	10 and 25 mg	Antihypertensive
Haloperidol	Haldol (McNeil)	0.5, 1, 2, 5, 10 and 20 mg	Tranquilizer
Hydrochlorothiazide	Esidrix (Ciba); Hydro-Diuril (Merck, Sharp & Dohme); Oretic (Abbott)	25 and 50 mg	Diuretic; antihypertensive
Ibuprofen	Motrin (Upjohn); Rufen (Boots)	300, 400, and 600 mg	Analgesic; antipyretic
Imipramine Hydrochloride	Tofranil (Geigy)	10, 25, and 50 mg	Anti-depressant (tricyclic)
Isoniazid	Nydrazid (Squibb)	50, 100, and 300 mg	Antibacterial (tuberculostatic)
Isoproterenol Hydrochloride	Isuprel (Breon)	10 and 15 mg	Adrenergic (bronchodilator) sublingual tablets; disintegration time, 3 minutes
Levodopa	Larodopa (Roche)	100, 250, and 500 mg	Antidyskinetic
Meclozine Hydrochloride	Bonine (Pfipharmecs)	12.5 and 25 mg	Antinauseant. Commercial product is a chewable tablet.
Meperidine Hydrochloride	Demerol (Winthrop)	50 and 100 mg	Narcotic analgesic
Meprobamate	Equanil (Wyeth); Miltown (Wallace)	200, 400 and 600 mg	Sedative; hypnotic
Methotrexate	As methotrexate (Lederle)	2.5 mg	Antineoplastic; antipsoriatic
Methyldopa	Aldomet (Merck, Sharp & Dohme)	125, 250, and 500 mg	Antihypertensive
Metronidazole	Flagyl (Searle)	250 mg	Antiamoebic; antitrichomonal
Methylphenidate Hydrochloride	Ritalin Hydrochloride (Ciba)	5, 10, and 20 mg	Central stimulant
Nitrofurantoin	Furadantin (Norwich-Eaton)	50 and 100 mg	Antibacterial (urinary)
Nitroglycerin	Various	150, 300, 400 and 600 mg	Anti-anginal sublingual tablets (T.T.s); disintegration time, 2 min.; dispense in original glass container to retain potency.
Phenobarbital	Various	15, 30, 60, and 100 mg	Hypnotic; sedative anticonvulsant
Phenylbutazone	Butazolidin (Geigy)	100 mg	Antirheumatic; antiinflammatory
Piperazine Citrate	Antepar (Burroughs Wellcome)	500 mg	Anthelmintic
Potassium Penicillin G	Pentids (Squibb)	100,000, 250,000, 400,000, 500,000 and 800,000 units	Antibacterial

Table 6-4. Continued

Official Tablet	Some Representative Commercial Products	Tablet Strengths Usually Available	Category and Comments
Penicillin V Potassium	Pen Vee K (Wyeth); V-cillin K (Lilly)	125, 250, and 500 mg (200,000, 400,000 and 800,000 units)	Antibacterial
Prednisolone	Delta-Cortef (Upjohn)	1, 2.5, and 5 mg	Adrenocorticoid
Prednisone	Deltasone (Upjohn); Meticorten (Schering)	1, 2.5, 5, 10, 20, and 25 mg	Adrenocorticoid
Probenecid	Benemid (Merck, Sharp & Dohme)	500 mg	Uricosuric; renal tubular blocking agent
Propranolol HCl	Inderal (Ayerst)	10, 20, 40 and 80 mg	Antianginal; antiarrhythmic; antihypertensive
Quinine Sulfate	—	120, 200, and 300 mg	Antimalarial
Thyroid	—	15, 30, 60, 100, 125, 150, 200, 250, and 500 mg	Thyroid hormone
Tolbutamide	Orinase (Upjohn)	250 and 500 mg	Antidiabetic
Tripelennamine Hydrochloride	PBZ (Geigy)	25 and 50 mg	Antihistaminic
Trisulfapyrimidines	Terfonyl (Squibb)	250 or 500 mg (.83 or 167 mg ea. of sulfadiazine, sulfamerazine, and sulfamethazine)	Antibacterial
Warfarin Sodium	Coumadin Sodium (Endo); Panwarfin (Abbott)	2, 2.5, 5, 7.5, 10 and 25 mg	Anticoagulant

drug that promptly produces the desired therapeutic effect and gradual and continual release of other amounts of drug to maintain this level of effect over an extended period, usually 8 to 12 hours. The advantage of this type of dosage form is the production of even blood levels of the drug without the necessity of the repeated administration of dosage units (see Fig. 6-56).

In this type of dosage form, the design must be based primarily on the particular qualities of each individual drug, especially as reflected in its biological performance. What may be an effective type of dosage form design for one drug simply is ineffective in promoting the sustained release of another drug because of the peculiar physical, chemical, and biological qualities of each individual drug substance. In order to maintain the constant level of drug in the system, the drug must be released from the dosage form at a rate that will replace the amount of drug being metabolized and excreted from the body. For each drug, this is a highly individualized quality. In general, the drugs best suited for incorporation into a sustained release product

are those having a fairly rapid rate of absorption and excretion, those having relatively small doses, drugs that are uniformly absorbed from the gastrointestinal tract, and those drugs used in the treatment of chronic rather than acute conditions.

The reasons for these desired qualities for sustained-action forms may be briefly explained as follows. Drugs with slow rates of absorption and excretion are usually inherently long-acting and their preparation into sustained-action type dosage forms is not necessary. Drugs given in large doses are not suitable for the preparation of the sustained-action product because the individual dosage unit needed to maintain the constant therapeutic blood level of the drug would likely have to be too large for the patient to swallow. Drugs absorbed at different rates as they pass along the gastrointestinal tract are not good candidates for sustained-release products, since their drug release and therefore drug absorption will fluctuate, depending upon the position of the drug in the gastrointestinal tract and its rate of movement within the tract. Drugs for acute