

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-011565- -00009-0000

Fecha: 2010-12-28 18:11:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

Referencia : Expediente No. 07.011.565
Asunto : Solicitud de patente para **FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO Y MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Fecha de Solicitud : 06 de febrero de 2007

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **10902** notificado por fijación en lista del 27 de agosto de 2010.

2. Mediante memorial radicado el día 18 de noviembre de 2010 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **10902**.

3. Mediante oficio No. **10902** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Título

Sugiere el Examinador ajustar el título de la solicitud teniendo en cuenta las modificaciones realizadas a las reivindicaciones.

3.2 Reivindicaciones

El Examinador afirma que "la reivindicación 6 define una formulación en comprimidos de liberación extendida en donde el comprimido proporciona una característica de liberación dependiente del pH, es decir por el resultado a alcanzar con el cambio de pH, lo cual es inaceptable".

Con respecto a la reivindicación 4 menciona el Examinador que "se reivindica un porcentaje de activo entre el 0.05% y 5%, no se observa soporte en la descripción ya que en los ejemplos descritos por el solicitante no evidencia formulaciones con una concentración de activo en los límites superior e inferior del rango reivindicado".

3.3 Análisis de patentabilidad

3.3.1 Nivel Inventivo

Para este requisito se considera que "para un experto medio en la materia, que tenga que obtener una formulación de liberación sostenida de pramipexol y que proporcione características de liberación dependientes del pH, así mismo que conozca el estado de la técnica, sería obvio combinar la solución propuesta en D1 (pramipexol, polímeros hidrofílicos), con la combinación de polímeros de D2 (HPMC y Carbopol), llegando de esta manera al contenido de la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes (2-9), por lo cual el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo".

4. Respuesta a las objeciones

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

4.1 Modificación de una solicitud en trámite y aclaraciones

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento

del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones.

La reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de revelar de manera completa las características esenciales de la formulación reclamada. Así, las limitaciones de la anterior reivindicación 4 han sido incluidas en la nueva reivindicación 1. Igualmente, se incluyó en la nueva reivindicación 1 la característica revelada en la descripción en la página 14, líneas 30 a 33, en donde se afirma que la formulación en comprimidos no tiene un revestimiento o contiene un revestimiento no funcional.

Adicionalmente, se han incluido las nuevas reivindicaciones dependientes 2, 3 y 4, las cuales se encuentran soportadas en las páginas 14 y 15 de la descripción.

Finalmente, de acuerdo con las observaciones hechas por el Examinador, el título de la solicitud se modifica a **"FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO Y MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN"**

Solicitamos atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio que consideramos, cumple con las disposiciones de la Decisión 486 y permite además, superar las objeciones formuladas por el Examinador.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

En concordancia con el Artículo 18 de la Decisión 486, 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.

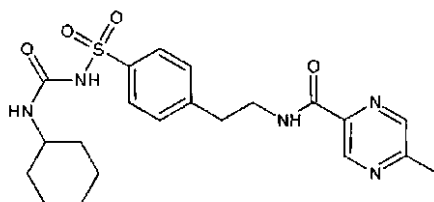
Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una

combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada.

Ahora bien, con respecto al análisis realizado por el Señor Examinador, deseamos poner de presente lo siguiente:

Inicialmente, es importante aclarar que es bien sabido que una persona versada en la materia como regla general no puede concluir a partir de una formulación para un ingrediente activo, las características que se requieren para una formulación con otro ingrediente activo. Lo anterior se debe básicamente a las diferentes propiedades químicas y biológicas de los dos ingredientes activos, entre otras cosas.

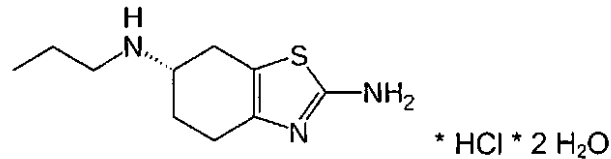
En la solicitud de patente se revela una formulación de liberación extendida del ingrediente activo Glipizida. De acuerdo con el conocimiento general, por ejemplo el encontrado en el sitio web de Wikipedia®¹, la Glipizida un medicamento antidiabético oral de acción media a larga de la clase de las sulfonilureas. 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; y se clasifica como un compuesto BCS II.

De otro lado, en la presente invención se revelan matriz comprimida de liberación extendida que contienen como ingrediente activo dihidrato de hidrocloreuro de pramipexol, el cual se caracteriza químicamente por la siguiente estructura:

¹ <http://en.wikipedia.org/wiki/Glipizide>



El Pramipexol es un agonista de los receptores de dopamina D2 y D3; y tiene una solubilidad en agua de más de 20mg/ml. Adicionalmente, el pramipexol está clasificado como un compuesto BCS I.

De lo anterior, es claro que la naturaleza química y las propiedades fisicoquímicas de los dos medicamentos mencionados, son completamente diferentes. Adicionalmente, los dos medicamentos se diferencian farmacológicamente, ya que 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. Aún más, 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 en dosis diarias de hasta 60 mg, mientras que la liberación extendida del pramipexol se aplica en dosis más bajas de 0.375 a 4.5 mg en dosis diarias de hasta 4.5 mg.

Teniendo en cuenta lo anterior, los medicamentos que tienen una vida media más corta, son usualmente más adecuados para ser incorporados en las formas de liberación extendida.

Adicionalmente, la formulación de formas farmacéuticas de liberación extendida es considerada una forma altamente individualizada que depende principalmente de las propiedades del medicamento. De hecho, lo siguiente ha sido ampliamente aceptado en "Introduction to pharmaceutical dosage forms", Howard C. Ansel. Lea & Febiger, page 170, 4ta Edición (1985) (Anexo a este memorial):

"Lo que puede ser considerado como un diseño efectivo de una forma farmacéutica para un medicamento, es simplemente ineficaz en promover la liberación extendida de otro medicamento".

Por lo tanto, teniendo en cuenta la presente situación, una persona versada en la materia no esperaría que dos compuestos con vida media, estructura química y solubilidad diferentes, tuvieran efectos similares en una formulación de liberación extendida. 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 como 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.

En consecuencia, consideramos que el documento D2 no corresponde a una anterioridad relevante, capaz de afectar el nivel inventivo de la presente invención, ya que adicionalmente, el objeto inventivo de D2 y de la presente invención es muy diferente.

De acuerdo con la sección 9 de D2, las formulaciones de liberación extendida pueden tener la desventaja de que "a menudo existe un efecto-estallido que libera una porción sustancial del ingrediente activo de una sola vez. 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-estallido del ingrediente activo"

En las secciones 11 a 12 de D2 se explica que el objeto de D2 es proporcionar una formulación de liberación extendida de glipizida que tiene características de liberación

uniformes, 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 o 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 (Ver sección 48).

Así las cosas, el objeto de de la presente invención es diferente al planteado en el documento D2. En consecuencia, y adicionalmente, consideramos que los argumentos hechos a favor de nivel inventivo en el memorial de respuesta a la oposición presentada por GYNOPHARM S.A., radicado el 25 de noviembre de 2008, no han sido tenidos en cuenta por el Examinador. A este respecto, respetuosamente solicitamos, la consideración de los mismos, ya que dichos argumentos demuestran el nivel inventivo de la presente invención.

En adición a dichos argumentos, cabe aclarar que las composiciones reveladas en D2 no proporcionan enseñanza alguna con respecto a como ajustar a una potencia de dosis específica de manera suave el perfil de liberación del comprimido revelado. Las formulaciones reveladas en D2 recomiendan de manera obligatoria el uso de un recubrimiento funcional para alcanzar la liberación extendida, mencionada anteriormente.

Por el contrario, la presente invención proporciona una matriz de liberación extendida que se propone en la presente invención, sin las desventajas asociadas al revestimiento.

Por ultimo, deseamos llamar la atención en cuanto a las figuras 1 y 2 de D2, las cuales 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 los dibujos 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 la arquitectura de las dos formulaciones.

Por consiguiente, teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que las enseñanzas de las anterioridades citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, tal como acá es reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones.
- Recibo por \$26.000 por una (1) reivindicación adicional después de la décima reivindicación.
- "Introduction to pharmaceutical dosage forms", Howard C. Ansel. Lea & Febiger, página 170, 4ta Edición (1985).

Señora Directora,

Luz Clemencia Soler Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>07.011.565</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. _____ _____	
6	Comprobante de pago No. <u>10-108.531</u> Fecha: <u>20 de diciembre de 2010</u>	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☒ Comprobante de pago por 1 reivindicación adicional después de la décima reivindicación por \$26.000.oo. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	



NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA: Luz Clemencia Solís

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

DVF

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en comprimidos de liberación extendida que comprende pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una matriz que comprende dos polímeros que se hinchan en agua distinto del almidón pregelatinizado, y en la que uno de los dos polímeros es un polímero sustancialmente neutro distinto del almidón pregelatinizado, y en la que uno de los dos polímeros es un polímero aniónico, siendo este último un polímero del ácido acrílico opcionalmente reticulado, y en la que el comprimido no tiene revestimiento o un revestimiento no funcional, y

en donde el contenido de pramipexol, o su sal es de 0,05% a 5% en peso,

en donde el contenido del polímero del ácido acrílico opcionalmente reticulado de 0,5% a 15% en peso,

en donde el contenido del polímero aniónico es de 0,5% a 15% en peso,

en donde el contenido del polímero que se hincha en agua neutros es de 10% a 75% en peso, y

en donde el comprimido puede contener adicionalmente excipientes hasta 100% en peso.

2. La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, caracterizada porque el comprimido no tiene revestimiento.

3. La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, caracterizada porque el comprimido tiene un revestimiento no funcional.

4. La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 3, caracterizada porque la cantidad de revestimiento no funcional es de 1% a 10% en peso total del comprimido.

5. La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en la que el contenido del polímero del ácido acrílico opcionalmente reticulado en la matriz es desde 1% en peso a 10% en peso.

6. La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en la que el polímero sustancialmente neutro es hidroxipropilmetilcelulosa, y en la que el contenido de hidroxipropilmetilcelulosa en la matriz es 10% en peso a 75% en peso, y preferiblemente de 25% en peso a 65% en peso.

7. La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, que consiste en dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, hipromelosa 2208, almidón de maíz, carbómero 941, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

8. Una formulación en comprimidos de liberación extendida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el comprimido resultante proporciona una característica de liberación dependiente del pH con una característica de liberación más rápida en el intervalo de $\text{pH} < 4,5$, Y una característica de liberación más lenta y además independiente del pH en el intervalo de $\text{pH} 4,5$ a $7,5$.

9. Un método para fabricar la formulación en comprimidos de liberación extendida según una de las anteriores reivindicaciones 1 a 8, mediante un proceso de compresión directa que comprende las etapas de

(1) producir una trituración del ingrediente activo, en la que el ingrediente activo es pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, mediante su premezcla con una porción de polímero(s) que se hincha(n) en agua y/u otro(s) excipiente(s) en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;

(2) premezclar la trituración del ingrediente activo de la etapa (1), la porción principal del(los) polímero(s) que se hincha(n) en agua y/o excipientes en un mezclador para obtener una premezcla;

(3) opcionalmente tamizar en seco la premezcla a través de un tamiz para segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad del contenido;

(4) mezclar la premezcla de la etapa (2) o (3) en un mezclador, opcionalmente mediante la adición del resto de los excipientes a la mezcla y continuar el mezclado; y

(5) formar comprimidos de la mezcla final mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.

10. Un método para fabricar la formulación en comprimidos de liberación extendida según una de las anteriores reivindicaciones 1 a 8, mediante un proceso de granulación en húmedo que comprende las etapas de

(1) producir una trituración del ingrediente activo, en la que el ingrediente activo es pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, mediante su mezcla con una porción de los excipientes en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;

(2) granular la trituración del ingrediente activo de la etapa (1) mediante la adición de un líquido de granulación, preferiblemente agua;

(3) secar los gránulos de la etapa (2) en un secador de lecho fluido o en una estufa de secado;

(4) mezclar los gránulos secos de la etapa (3) con el (los) polímero(s) que se hincha(n) en agua y/o excipiente(s) en un mezclador para obtener la mezcla final;

(5) formar comprimidos de la mezcla final de la etapa (4) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.

11. Un método para fabricar la formulación en comprimidos de liberación extendida según una de las anteriores reivindicaciones 1 a 8, mediante un proceso de granulación en seco que comprende las etapas de

(1) mezclar el ingrediente activo pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, con una porción de las cargas o todos los excipientes en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;

(2) compactar la mezcla de la etapa (1) en un compactador de rodillos adecuado;

(3) reducir las cintas obtenidas durante la etapa (1) a pequeños gránulos mediante unas etapas de trituración o tamizado adecuadas;

(4) opcionalmente mezclar los gránulos de la etapa (3) con el resto de los excipientes en un mezclador para obtener la mezcla final;

(5) formar comprimidos de los gránulos de la etapa (3), o de la mezcla final de la etapa (4), mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.

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

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 A6181]
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

This fourth
Pharmaceuticals
updates the p
taining the styl
The text is inte
pharmacy stud
maceutic sub
discrete dosag
systems, and
care.

Appropriate
initial chapter
tage of pharm
of the official
search and the
of drug subste
siderations in
ulation and co
turing practice
professional pr

The organiz
to routes of ad
age forms, ha
ance and has li
have been add

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

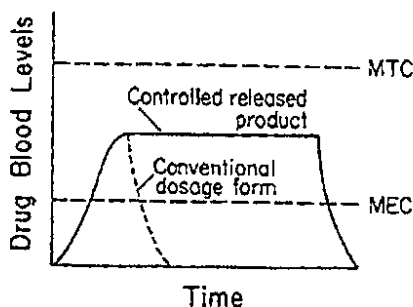


Fig. 6-56. Hypothetical drug blood level-time curves for a conventional solid dosage form and a controlled release product.

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; anturilithic
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	Libri tabs (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	Drumamine (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	Cynergen (Sandoz)	1 and 2 mg	Specific analgesic
Ethacrynic Acid	Edecrin (Merck, Sharp & Dohme)	50 mg	Diuretic

Table 6-4. Continued

Official Tablet
Furosemide
Grisofulvin
Guanethidine Monosulfate
Haloperidol
Hydrochlorothiazide
Ibuprofen
Imipramine Hydrochloride
Isoniazid
Isoproterenol Hydrochloride
Levodopa
Meclizine Hydrochloride
Meprobamate
Meprobamate Hydrochloride
Meprobamate
Methotrexate
Methyldopa
Metronidazole
Methyphenidate Hydrochloride
Nitrofurantoin
Nitroglycerin
Phenobarbital
Phenylbutazone
Piperazine Citrate
Potassium Penicillin

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	Tranquillizer
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
Mecizline Hydrochloride	Bonine (Pfizer)	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 and convulsant
Phenylbutazone	Butazolidin (Geigy)	100 mg	Antirheumatic; antiinflammatory
Piperazine Citrate	Antepar (Burroughs Wellcome)	500 mg	Anthelmintic
Potassium Penicillin G	Pendds (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
Triphenylamine Hydrochloride	PBZ (Geigy)	25 and 50 mg	Antihistaminic
Tsulfapyrimidines	Terfenyl (Squibb)	250 or 500 mg (.83 or 1.67 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

conditions require control of the sustained-release. Although the release product to the pharmaceutical process drug release described below

COATED BEADS
SUSTAINED RELEASE
drug substance as a mixture of small particles in a combination of a combination of the starting material of the beads or granules intended to provide a drug which beeswax or cellulose are at least one third to one half of some granules many coats. Different thick desired product. The coating material so thickens: guishable being light the granules. The and in the is reflected fluids are in dissolving coat, the more delay of drug release. The release. That obtain. Examples include: Spansule (A) Spansule the coating Microcapsules, liquid

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-011565-00009-0000

Fecha: 2010-12-28 18:11:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 200176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 108,531
FECHA : DICIEMBRE 20 DE 2010

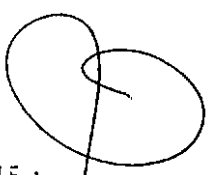
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754337	146326865	20/12/2010	50,421,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
		TOTAL : \$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09255-841-063-2.