

REYES & REYES

A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-032749- -00009-0000

Fecha: 2009-01-28 16:39:40 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 30

de 30

239

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 07-032-749

TÍTULO SOLICITADO: FORMA FARMACÉUTICA DE IBUPROFENO DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

PUBLICACIÓN: Gaceta 594 de 31 de Julio de 2008, N° de publicación 611.

PRIORIDAD: US 60/614.932 de 30/09/2004

SOLICITANTE: SCOLR PHARMA, INC.

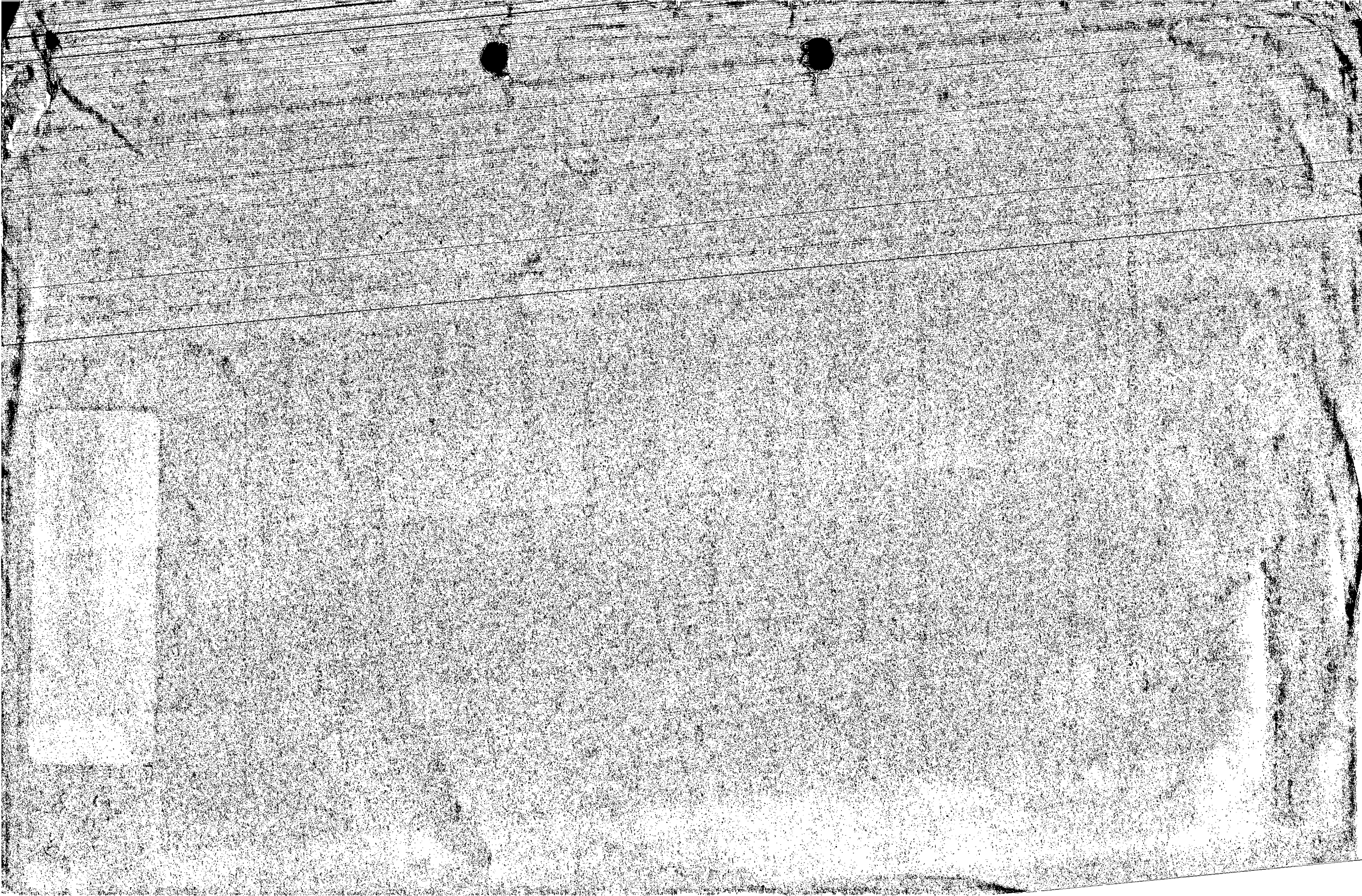
APODERADO: LAURA MICHELSEN NIÑO

TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN

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.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2° de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar y complementar la oposición presentada con antelación, en los siguientes términos:

I. RATIFICACIÓN

Comendidamente me permito insistir en los argumentos planteados en la oposición respetiva, los cuales, como se dijo en su momento, demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario:



En un primer aspecto, la solicitud colombiana en trámite, específicamente en sus reivindicaciones 20 a 24 revela un método para mantener una concentración media de al menos 6,4 microgramos/ml en plasma de ibuprofeno en un paciente durante un periodo de tiempo de 2 a 8 horas, lo cual a la luz de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones es inaceptable, ya que en su aparte d) del artículo 20 del capítulo I, acerca de los requisitos de patentabilidad, expone explícitamente que no serán patentables *"los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos y a los animales"*, y si tenemos en cuenta que la solicitud en trámite lo que reivindica en las reivindicaciones señaladas es precisamente un método de tratamiento, queda claramente expuesta la improcedencia para otorgar el privilegio de patente a esta solicitud.

En otro aspecto, dentro del mismo estado de la técnica se encuentran documentos que describen formulaciones sólidas de administración oral con liberación modificada de Ibuprofeno con algunas de las características que se reivindican en la solicitud colombiana en trámite. Es el caso por ejemplo de la publicación internacional WO 03/063825 (publicada el 07 de Agosto de 2003) en cuyo capítulo reivindicatorio se hace mención al uso de agentes alcalinos, hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros hidrosolubles dentro de la formulación; en la patente americana US 4,877,620 (publicada el 31 de Octubre de 1989) por ejemplo se hace mención de la inclusión de aminoácidos; y por su parte la publicación internacional WO 88/08299 (publicada el 03 de Noviembre de 1988) incluye excipientes como croscarmelosa, estereato de magnesio, ácido esteárico, dióxido de silicio (Sílice), celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado, también, en formulaciones de liberación modificada de ibuprofeno.

La patente Europea EP 0297866 publicada el 04 de Enero de 1987 y titulada "THERAPEUTIC AGENTS" revela el uso de un polímero hidrofílico, - específicamente hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad- en formulaciones de liberación sostenida, en donde se dispersa uniformemente el ibuprofeno y el rango de cantidades en que se encuentra presente dicho polímero, tal como se revela en la solicitud colombiana en trámite.

Existen también documentos donde se revela que a través de formulaciones farmacéuticas del mismo tipo que las descritas por la solicitud colombiana en

trámite (formulaciones sólidas tipo tableta de liberación modificada de ibuprofeno para administración oral), se consigue modificar el tiempo de liberación de ibuprofeno dentro del mismo rango de tiempo en que lo consigue la formulación de dicha solicitud colombiana, o en algunos casos, mas allá de dichos rangos. Por ejemplo la publicación internacional WO 99/12524 (publicada el 18 de Marzo de 1999) revela en su capítulo reivindicatorio que sus formulaciones sólidas tipo tableta de liberación modificada de ibuprofeno para administración oral consiguen dentro de 9 horas una liberación del 50-100%, 60-98%, 65-95%, 70-90% o 70-80% de ibuprofeno, lo que coincide con lo expuesto por la formulación colombiana en trámite que libera un 20% en las primeras 2 horas, con la posterior liberación constante durante 8 horas y en donde al menos el 70% del ibuprofeno se libera a lo largo de un periodo no superior a 14 horas. Por su parte la patente europea EP 0313328 (publicada el 26 de Abril de 1989) menciona un periodo de liberación modificada de ibuprofeno de 12 horas y además incluye en la formulación derivados de celulosa hidroxilados solubles en agua tal como la hidroxipropilmetilcelulosa. Finalmente la publicación internacional WO 98/01117 (publicada el 15 de Enero de 1998) revela periodos de tiempo de 12 a 16 horas partiendo de 500 a 1000 mg de ibuprofeno, que además, es un rango de cantidad incluido o mencionado dentro del rango de cantidad de ibuprofeno reivindicado por la solicitud colombiana (300 a 800 mg).

Si se tiene en cuenta que el nivel inventivo se define sobre el problema técnico a solucionar, en este caso la liberación sostenida de ibuprofeno, es evidente que las diferencias técnicas aportadas por lo reivindicado en la solicitud colombiana en trámite dan una solución a un problema técnico que ya había sido resuelto en el mismo estado de la técnica de manera apreciablemente similar y/o superior.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

Por si no fuesen suficientes los argumentos presentados en el respectivo escrito de oposición, y teniendo en cuenta que la característica fundamental que reivindica la solicitud colombiana en trámite es la liberación modificada de ibuprofeno; es relevante mencionar que dichos comprimidos de liberación modificada, se obtienen a través de diversas maneras, como cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce, con la finalidad común de que se

alcancen en el organismo concentraciones mantenidas durante periodos prolongados de tiempo. Se reconoce además que existen diversos tipos entre los que se encuentran los comprimidos de liberación retardada, en los que el principio activo no se libera hasta un tiempo después de la administración o hasta que existan ciertas condiciones fisiológicas; los de acción repetida, que liberan periódicamente una dosis completa del fármaco en los fluidos gastrointestinales; y los de liberación sostenida, que liberan de forma continua una cantidad de fármaco, y que es la clase a la que finalmente pertenece la formulación descrita por la solicitud colombiana. Como ya se mencionó, estos comprimidos pueden obtenerse por distintos métodos. Uno de los más simples es la incorporación del principio activo en una matriz de naturaleza polimérica que forme una barrera mucilagínosa que controle la difusión del principio activo o que se erosione lentamente permitiendo la liberación gradual del mismo¹. Si miramos de manera detallada la composición de la tableta que reivindica la solicitud en cuestión, es claro y evidente que dicha composición corresponde a esta clase de sistemas en donde el principio activo se incluye en una matriz de naturaleza polimérica.

En otro aspecto, pero en el mismo sentido, es relevante resaltar que se también suficiente información en el estado de la técnica, como por ejemplo los mecanismos implicados en dicha liberación controlada, y que a partir de dichos mecanismos, cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce que dichos sistemas de liberación controlada se pueden clasificar en sistemas monolíticos o matriciales; sistemas tipo reservorio; sistemas activados por el disolvente o sistemas controlados químicamente². Si observamos nuevamente la composición de la tableta descrita en las reivindicaciones de la solicitud colombiana, y a pesar de que no se mencione el método de preparación de dichas tabletas en las reivindicaciones, revisando el capítulo descriptivo de la solicitud encontramos una serie de ejemplos en donde se señala que las formulaciones de ibuprofeno que allí se describen, corresponden a formulaciones denominadas allí como "tabletas monolíticas". Con esta información y con la mención, en el mismo capítulo descriptivo, de varios excipientes aptos para la compresión directa, podemos concluir que dicha tableta reivindicada corresponde a la clasificación de los sistemas monolíticos o matriciales, señalada anteriormente.

¹ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. pagina 145.
² Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. pagina 383.

Profundizando un poco mas, cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce que en dichos sistemas el principio activo se encuentra uniformemente distribuido en el seno de un polímero (tal y como se describe en la reivindicación 1 de la solicitud en cuestión), ya sea en forma de solución o de suspensión; y que según la estructura de dicha matriz polimérica, se pueden distinguir dos subtipos de sistemas: Homogéneos y heterogéneos³. Los sistemas homogéneos son sistemas matriciales no porosos formados por una fase continua en la que se difunde el principio activo, en el cual debe ser soluble. Esencialmente estos sistemas están constituidos por matrices de carácter hidrófobo o hidrogeles. Los sistemas heterogéneos en cambio son sistemas matriciales porosos en los que el proceso de liberación del fármaco depende del coeficiente de difusión de la solución formada al interior de los poros, de la porosidad de la matriz polimérica y de la ramificación de las porosidades. Si miramos nuevamente la composición reivindicada por la solicitud colombiana, podríamos clasificar dicha tableta dentro de los sistemas homogéneos.

Siendo más específicos aun, se reconoce también que en el estado de la técnica se encuentran descritos comprimidos que utilizan polímeros hidrofílicos con elevada capacidad gelificante como excipiente de base, con la finalidad que cuando dichas formulaciones entren en contacto con el medio acuoso gástrico, se produzca una rápida hidratación de las macromoléculas situadas en la interfaz sólido-líquido, seguida de la formación de un lecho viscoso. Estas formulaciones se denominan matrices hidrofílicas. Dentro de dichos polímeros que se pueden utilizar en la elaboración de estas matrices hidrofílicas se pueden considerar los polímeros naturales o semisintéticos (agar-agar, alginatos, quitosanos, almidones modificados); Esteres de celulosa (con la mayor aplicación en el campo de las matrices hidrofílicas); y polímeros de ácido acrílico (carbómeros)⁴. Revisando nuevamente la composición de las tabletas reivindicadas por la solicitud colombiana en trámite, encontramos los excipientes que corresponden a las características descritas anteriormente (tales como almidón pregelatinizado y HPMC), y que ubican a dichas tabletas en la categoría de matrices hidrofílicas.

En otras palabras y resumiendo, las formulaciones reivindicadas por la solicitud colombiana carecen irrefutablemente de nivel inventivo, puesto que como quedó

³ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. paginas 384 a 385.

en evidencia a través de los anteriores argumentos, corresponden a formulaciones ampliamente reconocidas y descritas en el estado de la técnica, y la inclusión de Ibuprofeno dentro de las mismas, no concierne mas que a la aplicación de los correspondientes ensayos de preformulación y formulación que se requieren (como para incluir cualquier otro principio activo) en este tipo de formulaciones.

Finalmente si la definición del problema técnico a solucionar (en este caso la liberación controlada de Ibuprofeno) sobre la base del estado de la técnica, se tiene que en dicho estado, y con anterioridad, se ha resuelto de diversas maneras dicho problema técnico, es decir existen una gran cantidad de publicaciones y documentos que contienen formulaciones donde se libera de manera controlada Ibuprofeno, tal y como lo demuestra una búsqueda en la base de datos DELPHION⁵ con los términos "tablet", "Ibuprofen", "release" y "modified" bajo los parámetros de búsqueda en las reivindicaciones "Claims".

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

III. ANEXOS.

- ✦ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Páginas 145, 383 a 385 y 399 a 402.
- ✦ Copias de la página de Internet de la búsqueda en la base de datos DELPHION con los términos "tablet", "Ibuprofen", "release" y "modified" bajo los parámetros de búsqueda en las reivindicaciones "Claims".

Señor Superintendente.

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR
C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C. S de la J.

⁴ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. pagina 399 a 402.

⁵ <http://www.delphion.com/cgi-bin/patsearch>

245
+

No active trail

DELPHION

RESEARCH

PRODUCTS

INSIDE DELPHION

Log Out Work Files Saved Searches

My Account

Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent Help

Current
Results

PDF
Express

Data Extract

Snapshot

Clustering

File
Histories

Result Set for Query: ((((((ibuprofen) <in> (CLAIMS) AND ((tablet) <in> (CLAIMS) AND ((release) <in> (CLAIMS) AND ((modified) <in> (CLAIMS)) AND (PD>=1964-01-01)) AND (PD<=2004-09-29)))))) Save Search/Create Alert

help

(((ibuprofen) <in> (CLAIMS) AND ((tablet) <in> (CLAIMS) AND

Search

Select Collection(s):
☐ US (Granted - Full text)
☐ US (Applications - Full text)
☐ European (Granted - Full text)
☐ European (Applications - Full text)
☐ German (Granted - Full text)

Select Pub. Date: All dates

Use Relevancy Score? ☒ Yes ☐ No

☐ Front Pages ☐ Full Text

To use this tool:

1. Use text box and selection fields to refine or replace query
2. Use Select, Order, and Add controls to purchase items
3. Use controls at bottom to show or hide fields

Collections searched: European (Applications - Full text), European (Granted - Full text), US (Granted - Full text), WIPO PCT Publications (Full text), US (Applications - Full text)

37 matches found of 12,141,658 patents searched

Displaying results 1 - 37 of 37

Add ☐ selected items

to Work File: Create New Work File

Add

☐ all 37 items (up to 20,000)

Derwent Title

PDF

Publication Title (To sort a column, click label at top)
Abstract

Assignee

Pub. Date

Priority ▼

☒ US20040185097A1

Solid, oral controlled release composition, useful to gradually release active drugs over a long period in the blood stream at a uniform concentration, comprises an active ingredient and a controlled release modifying complex [Derwent Record]

Glenmark Pharmaceuticals Ltd.

2004-09-23

2003-01-31

Controlled release modifying complex and pharmaceutical compositions thereof

Disclosed is a controlled release modifying complex for solid oral controlled release pharmaceutical compositions suitable for once-a-day administration. The composition comprises an active pharmaceutical ingredient, a release modifying complex and other required pharmaceutically acceptable excipients. The release modifying complex comprises a primary release modifying agent, a secondary release modifying agent and an auxiliary release modifying agent or varying combinations thereof, wherein said primary, secondary and auxiliary release modifying agents are present in amounts that synergistically effect and extend the release of active pharmaceutical ingredient.

246
4

WO04066910A2

Solid, oral controlled release composition, useful to gradually release active drugs over a long period in the blood stream at a uniform concentration, comprises an active ingredient and a controlled release modifying complex [Derwent Record]

GLENMARK
PHARMACEUTICALS
LTD.

2004-08-12 2003-01-31

CONTROLLED RELEASE MODIFYING COMPLEX AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

Disclosed is a controlled release modifying complex for solid suitable comprises modifying excipients. The release modifying an auxiliary release thereof, wherein modifying agents effect and ingredient. oral controlled release pharmaceutical for an once-a-day administration. The active pharmaceutical ingredient, compositions composition a release complex and other required pharmaceutically acceptable release modifying complex comprises a primary agent, a secondary release modifying agent and modifying agent or varying combinations said primary, secondary and auxiliary release are present in amounts that synergistically extend the release of active pharmaceutical ingredient.

Disclosed is a controlled release modifying complex for solid suitable comprises modifying excipients. The release modifying an auxiliary release thereof, wherein modifying agents effect and ingredient. oral controlled release pharmaceutical for an once-a-day administration. The active pharmaceutical ingredient, compositions composition a release complex and other required pharmaceutically acceptable release modifying complex comprises a primary agent, a secondary release modifying agent and modifying agent or varying combinations said primary, secondary and auxiliary release are present in amounts that synergistically extend the release of active pharmaceutical ingredient.

[Show in French]

WO04038428A2

Formulation useful for preparing medicament comprises core comprising an agent dispersed in controlled-release matrix of cross-linked high amylose starch and coat comprising an agent in faster release matrix [Derwent Record]

LABOPHARM INC.

2004-05-06 2002-10-25

CONTROLLED-RELEASE COMPOSITIONS

A solid dosage formulation having a core with a pharmacological agent

247

6

dispersed in a first controlled-release matrix from which release of the agent is relatively slow; and a coat formed over the core and having the agent dispersed in a second controlled-release matrix from which release of the agent is relatively fast. The first matrix can be a cross-linked high amylose starch and the second matrix can be a mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone.

A solid dosage formulation having a core with a pharmacological agent dispersed in a first controlled-release matrix from which release of the agent is relatively slow; and a coat formed over the core and having the agent dispersed in a second controlled-release matrix from which release of the agent is relatively fast. The first matrix can be a cross-linked high amylose starch and the second matrix can be a mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone.

[\[Show in French\]](#)

[WO04028512A1](#)

Dosage form useful for modified release of active ingredients, comprises two cores containing the ingredients and a shell surrounding or separating the cores [\[Derwent Record\]](#)

MCNEIL-PPC, INC. 2004-04-08 2002-09-28

MODIFIED RELEASE DOSAGE FORM WITH TWO CORES

The invention provides a dosage form comprising at least one active ingredient, and first core and second cores surrounded by and separated by a shell. The dosage form provides a delay of at least one hour between the initial release of active ingredient contained in said first core and the initial release of active ingredient contained in said second core after contacting of the dosage form with a liquid medium.

[\[Show in French\]](#)

[WO04028508A1](#)

Composition, useful for modified release of at least one active ingredient upon contact with a liquid medium, comprises at least one active ingredient, a first core and a second core [\[Derwent Record\]](#)

MCNEIL-PPC, INC. 2004-04-08 2002-09-28

MODIFIED RELEASE DOSAGE FORMS WITH TWO CORES AND AN OPENING

A modified release dosage form comprising at least one active ingredient and at least two cores surrounded by a shell is provided. The shell comprises at least one opening and provides for modified release of active ingredient upon contacting of the dosage form with a liquid medium. At least one of the cores is distal from

the opening. In a preferred embodiment, the dosage form has a pulsatile release profile.

[Show in French]

WO03093357A1

Aqueous coating composition for, e.g. medical device, comprises multifunctional polymeric carrier, hydrophilic water-soluble organic monomer, oligomer, prepolymer, polymer or copolymer, and multifunctional crosslinker [Derwent Record]

HYDROMER, INC. 2003-11-13 2002-04-30

COATING COMPOSITION FOR MULTIPLE HYDROPHILIC APPLICATIONS

A coating composition is disclosed which comprises an aqueous polymeric matrix, a hydrophilic polymer, a colloidal metal oxide and a crosslinker. The coating composition when applied on medical devices is hydrophilic, shows improved lubricity, abrasion resistance and substrate adhesion on metallic or plastic substrates. The coating also shows improved water sheeting thus providing the coated substrates with anti-fog properties. The coating absorbs aqueous dye or stain solutions making the substrate suitable for printing.

[Show in French]

US20030203991A1

Aqueous coating composition for, e.g. medical device, comprises multifunctional polymeric carrier, hydrophilic water-soluble organic monomer, oligomer, prepolymer, polymer or copolymer, and multifunctional crosslinker [Derwent Record]

Hydromer, Inc. 2003-10-30 2002-04-30

Coating composition for multiple hydrophilic applications

A coating composition is disclosed which comprises an aqueous polymeric matrix, a hydrophilic polymer, a colloidal metal oxide and a crosslinker. The coating composition when applied on medical devices is hydrophilic, shows improved lubricity, abrasion resistance and substrate adhesion on metallic or plastic substrates. The coating also shows improved water sheeting thus providing the coated substrates with anti-fog properties. The coating absorbs aqueous dye or stain solutions making the substrate suitable for printing.

US20030235616A1

Dosage form for delivering active ingredient such as pharmaceuticals, comprises active ingredient, first core, and second core surrounded by shell comprising openings provided for modified release of active

SOWDEN HARRY S. 2003-12-25 2001-09-28

249

11

ingredient [Derwent Record]

Modified release dosage form

A modified release dosage form comprising at least one active ingredient and at least two cores surrounded by a shell is provided. The shell comprises at least one opening and provides for modified release of active ingredient upon contacting of the dosage form with a liquid medium. At least one of the cores is distal from the opening. In a preferred embodiment, the dosage form has a pulsatile release profile.

- US20030232083A1 **Dosage form for modifying release of active ingredients, comprises first core containing first active ingredient and second core containing second active ingredient, and cores being surrounded and separated by shell** WYNN DAVID 2003-12-18 2001-09-28
[Derwent Record]

Modified release dosage form

The invention provides a dosage form comprising at least one active ingredient, and first core and second cores surrounded by and separated by a shell. The dosage form provides a delay of at least one hour between the initial release of active ingredient contained in said first core and the initial release of active ingredient contained in said second core after contacting of the dosage form with a liquid medium.

- US20040022852A1 **Drug delivery device for controlled release of an active agent comprises a composition having a core and a coating having pore-forming element having dissolution rate slower than the release rate the active ingredients** CHOPRA SHAM 2004-02-05 2001-05-25
[Derwent Record]

Chemical delivery device

The invention provides a controlled release dissolution and diffusion devices which can deliver an active ingredient at a constant or controlled-variable rate comprising an active ingredient and dissolution modifiers and/or an insoluble matrix. The compressed core is coated, except for at least one exposed face, with a coating containing an insoluble polymer or a mixture of an insoluble polymer and pore-forming elements said pore-forming elements having a dissolution rate slower than the release rate so that the pore formation is completed after release of the active

250
#

- US20030003151A1 **Drug delivery device for controlled release of an active agent comprises a composition having a core and a coating having pore-forming element having dissolution rate slower than the release rate the active ingredients** [Derwent Record] CHOPRA SHAM 2003-01-02 2001-05-25

Chemical delivery device

The invention provides a controlled release dissolution and diffusion devices which can deliver an active ingredient at a constant or controlled-variable rate comprising an active ingredient and dissolution modifiers and/or an insoluble matrix. The compressed core is coated, except for at least one exposed face, with a coating containing an insoluble polymer or a mixture of an insoluble polymer and pore-forming elements said pore-forming elements having a dissolution rate slower that the release rate so that the pore formation is completed after release of the active ingredients and the residual inert structures disintegrate. 1

- WO02094227A1 **CONTROLLED RELEASE DRUG DELIVERY DEVICE** SAVIT CONSULTING INC. 2002-11-28 2001-05-25

The invention provides a controlled release dissolution and diffusion devices which can deliver an active ingredient at a constant or controlled-variable rate comprising an active ingredient and dissolution modifiers and/or an insoluble matrix. The compressed core is coated, except for at least one exposed face, with a coating containing an insoluble polymer or a mixture of an insoluble polymer and pore-forming elements said por-forming elements having a dissolution rate slower that the release rate so that the pore formation is completed after release of the active ingredients and the residual inert structures disintegrate.

[Show in French]

- US6607748 **New cross-linked high amylose starch useful as a controlled release excipient is prepared by cross-linking and chemically modifying high amylose starch, gelatinizing and drying** [Derwent Record] LENAERTS VINCENT 2003-08-19 2000-06-29

Cross-linked high amylose starch for use in controlled-release pharmaceutical formulations and processes for its manufacture

The present invention relates to a novel form of cross-linked high

F) *Comprimidos de implantación*

Los comprimidos de implantación están diseñados para ser depositados en la piel. Su objetivo es conseguir una acción prolongada (la duración del efecto entre un mes y un año); deben, pues, presentar bajas velocidades de disolución y disolución en los fluidos tisulares. Ello se consigue utilizando una combinación de compresión o recurriendo a la fusión conjunta del principio activo con ciertos coadyuvantes grasos (grasas hidrogenadas o polietilénóxido 6000). En general, si es posible, se prefiere su fabricación sin la adición de excipientes; en caso de ser precisos, éstos deben ser totalmente solubles. Otros requisitos de los comprimidos de implantación son un reducido tamaño (2-3 mm de diámetro), la fabricación en condiciones de asepsia y el envasado en recipientes estériles. La administración de este tipo de comprimidos debe realizarse mediante técnicas quirúrgicas o utilizando inyectores especiales (inyector de Kern). Su utilización en el hombre ha caído en desuso; han sido sustituidos por otras formas de dosificación, como los tubos de silicona de difusión controlada. No obstante, aunque su empleo está actualmente restringido a la administración de hormonas estimulantes del crecimiento animal, un ejemplo característico del uso de este tipo de comprimidos en humanos lo constituye el disulfiram (Esperal R®, 100 mg), utilizado en el tratamiento crónico del alcoholismo.

G) *Comprimidos de liberación controlada*

Los comprimidos se pueden formular para liberar el principio activo de forma que se alcancen en el organismo concentraciones mantenidas, durante períodos prolongados de tiempo. Existen diversos tipos entre los que se incluyen los comprimidos de liberación retardada, en los que el principio activo no se libera hasta un tiempo después de la administración o hasta que existan ciertas condiciones fisiológicas; los de acción repetida, que liberan periódicamente una dosis del fármaco en los líquidos gastrointestinales, y los de liberación sostenida, que liberan de forma continua una cantidad de fármaco. Estos comprimidos se obtienen por distintos métodos. Uno de los más simples es la incorporación del principio activo en una matriz de naturaleza polimérica que forme una estructura mucilaginosa que controle la difusión del principio activo o que se erosione lentamente permitiendo la liberación gradual del mismo. Otra forma de control de liberación consiste en el recubrimiento de los comprimidos con cubiertas especiales que permiten la cesión del fármaco por difusión, ósmosis, etc. Estos comprimidos requieren la realización de ensayos de disolución adecuadamente diseñados que permitan demostrar si la liberación del principio activo se realiza de acuerdo con la cinética prevista en su diseño. Este tipo de fármacos, dado su creciente uso, será revisado en detalle en otro capítulo.

2.2.12. *Comprimidos recubiertos*

Aunque el recubrimiento de formas sólidas ya era practicado en el antiguo Egipto, una de las primeras referencias escritas a las formas recubiertas aparece en la literatura islámica y se debe a Rhazes (850-923). Tal como se conoce actualmente, el recubrimiento data de fines del siglo XIV, época en la que ya se elaboraban "grageas". En Francia, en el siglo XVII, este método se utilizaba para enmascarar el sabor de algunos medicamentos; con este fin, Derenou revestía las píldoras y pastillas con metales (oro y plata); de aquí proviene el dicho castellano "dorar la píldora". Los recubrimientos azucarados se desarrollaron considerablemente en Francia a mediados del siglo XIX; en 1837 y 1840 se registraron dos patentes de esta técnica. Sin embargo, los recubrimientos pelicular (el método más empleado en la actualidad) y por compresión son tecnologías relativamente nuevas, introducidas en la década de los años 50 del presente siglo.

El recubrimiento de comprimidos, paso adicional en el proceso de fabricación, aumenta el costo del producto; así, la decisión de recubrir un comprimido debe estar justificada por la consecución de uno o más de los siguientes objetivos:

- Enmascarar el color, sabor u olor desagradables.
- Facilitar la administración al presentar una superficie más suave y deslizante.
- Proporcionar una protección física y química de los componentes de la formulación frente a agentes externos (humedad, oxígeno, luz...).
- Evitar incompatibilidades, incorporando por separado (cubierta y núcleo) principios activos no compatibles entre sí.
- Conseguir una liberación controlada del fármaco mediante cubiertas gastroresistentes, que sólo permitan la liberación a nivel intestinal o cubiertas especiales que regulen la velocidad de cesión.

Los comprimidos recubiertos, por sus especiales características, no deben ser triturados, machacados, ya que puede comprometerse la estabilidad del fármaco, su grado de absorción o la seguridad del tratamiento.

Los tipos de recubrimiento de comprimidos incluyen:

- Recubrimiento con azúcar o grageado.
- Recubrimiento pelicular.
- Recubrimiento por compresión.

De ellos, el menos empleado es el último. El grageado, por razones históricas, ha sido el más empleado; sin embargo, en la actualidad, está siendo sustituido por el recubrimiento pelicular. De hecho, la mayoría de los nuevos materiales de recubrimiento se han desarrollado para este tipo de cubierta que, además, es el más simple y menos costoso.

- Disminución de trastornos asociados con la intolerancia gástrica cuando se recurre a la administración oral.
- Paso de fármacos a través de barreras fisiológicas poco permeables como, por ejemplo, la piel.
- Mejora de las características de liberación para principios activos obtenidos por biotecnología.

Frente a estas ventajas, también se pueden señalar las siguientes desventajas:

- Reducción en la cantidad de principio activo absorbido por vía oral, particularmente en aquellos que presentan una ventana de absorción.
- Posibilidad de una sobredosificación por alteración del sistema de liberación.
- Posible desarrollo de tolerancia cuando un medicamento se administra en forma continua durante un largo período de tiempo.

Una revisión de la literatura permite concluir que las formas de liberación controlada pueden suponer, en muchos casos, una notable ventaja, la cual debe ser demostrada, frente a las formulaciones clásicas. Por otro lado, también pueden presentarse desventajas, cuya ausencia debe ser igualmente demostrada.

8.1. Sistemas de liberación controlada

8.1.1. Mecanismos implicados en la liberación controlada

La puesta a punto de un sistema de liberación controlada precisa, más que en cualquier otra forma de dosificación, un profundo conocimiento de los diferentes mecanismos implicados en la liberación de un principio activo a partir de una forma de dosificación.

El proceso que interviene con mayor frecuencia en estas formas de dosificación es la difusión, pero, puesto que los mecanismos capaces de controlarla son múltiples, es conveniente establecer la siguiente clasificación:

- Sistemas monolíticos o matriciales.
- Sistemas reservorio.
- Sistemas activados por el disolvente.
- Sistemas controlados químicamente.

A) Sistemas monolíticos o matriciales

Son aquellos en los que el principio activo está uniformemente distribuido en el seno de un polímero, ya sea en forma de solución o de suspensión. Según la

estructura de la matriz polimérica, se pueden distinguir dos tipos de sistemas: homogéneos y heterogéneos.

1. Sistemas homogéneos

Son sistemas matriciales no porosos formados por una fase continua en la que difunde el soluto, el cual debe ser soluble. Esencialmente, estos sistemas están constituidos por matrices de carácter hidrófobo o hidrogeles.

El tratamiento matemático de la cinética de liberación del principio activo a partir de estos sistemas matriciales es complejo, pero es posible obtener expresiones sencillas que se cumplen hasta que se ha liberado aproximadamente un 60% del principio activo:

$$Q_t = 2 \cdot S \cdot C_0 \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi}} \quad [8.1]$$

$$\frac{dQ_t}{dt} = S \cdot C_0 \sqrt{\frac{D}{\pi \cdot t}} \quad [8.2]$$

donde Q_t es la cantidad de medicamento liberado para un tiempo t ; S , la superficie del sistema; C_0 , la concentración inicial de medicamento, y D , su coeficiente de difusión en el medio considerado.

Como se puede apreciar a la vista de la ecuación 8.1, una representación de la raíz cuadrada del tiempo frente a la cantidad de principio activo liberado, da lugar a una línea recta, siempre que los restantes factores permanezcan constantes. La forma geométrica del sistema desempeña un importante papel en el perfil de liberación; para sistemas con igual superficie, la forma en film es la que presenta una liberación más lenta, mientras que la forma esférica posee una liberación más rápida, tal como se puede observar en las curvas de la figura 8.4.

Si el principio activo se encuentra en la matriz polimérica en forma de suspensión, la cinética de liberación puede expresarse mediante la siguiente ecuación, en la que C_m^s es el coeficiente de solubilidad en la membrana:

$$Q_t = S \sqrt{2 \cdot D \cdot C_0 \cdot C_m^s \cdot t} \quad [8.3]$$

2. Sistemas heterogéneos

Son sistemas matriciales porosos en los que el proceso de liberación depende del coeficiente de difusión de la solución formada en el interior de los poros, de la porosidad de la matriz polimérica y de la tortuosidad de los poros.

251
73

amylose starch and processes for its manufacture. Such cross-linked high amylose starch is useful as an excipient in a controlled-release pharmaceutical formulation when compressed with pharmaceutical agent(s) in a tablet. Such cross-linked high amylose starch is prepared by (a) cross-linking and chemical modification of high amylose starch, (b) gelatinization, and (c) drying to obtain a powder of said controlled release excipient. In a preferred embodiment, such cross-linked high amylose starch is prepared in the following steps: (1) granular cross-linking and additional chemical modification (e.g., hydroxypropylation) of high-amylose starch; (2) thermal gelatinization of the starch from step (1); and (3) drying the starch from step (2) to yield a powder capable of being used as a controlled release excipient.

WO0202084A1

New cross-linked high amylose starch useful as a controlled release excipient is prepared by cross-linking and chemically modifying high amylose starch, gelatinizing and drying [\[Derwent Record\]](#)

LENAERTS, Vincent 2002-01-10 2000-06-29

CROSS-LINKED HIGH AMYLOSE STARCH FOR USE IN CONTROLLED-RELEASE PHARMACEUTICAL FORMULATIONS AND PROCESSES FOR ITS MANUFACTURE

The present invention relates to a novel form of cross-linked high amylose starch and process for its manufacture. Such cross-linked high amylose starch is useful as an excipient in a controlled-release pharmaceutical formulation when compressed with a pharmaceutical agent(s) in a tablet. Such cross-linked high amylose starch is prepared by (a) cross-linking and chemical modification of high amylose starch, (b) gelatinization, and (c) drying to obtain a powder of said controlled release excipient. In a preferred embodiment, such cross-linked high amylose starch is prepared in following steps: (1) granular cross-linking and additionally chemical modification (e.g., hydroxypropylation) of high- amylose starch; (2) thermal gelatinization of the starch from step (1); and (3) drying the starch from step (2) to yield a powder capable of being used as a controlled release excipient.

[\[Show in French\]](#)

252
H

US20030049318A1

Modified release formulation for preventing and treating cough, comprises delayed release portion containing guaifenesin with preset Cmax, drug additive and release delaying matrix and immediate release portion [Derwent Record]

DAVIS ROBERT D. 2003-03-13 2000-04-28

Sustained release formulations of guaifenesin and additional drug ingredients

The invention relates to a novel pharmaceutical sustained release formulation of guaifenesin and at least one additional drug ingredient. The formulation may comprise a hydrophilic polymer, preferably a hydroxypropyl methylcellulose, and a water-insoluble polymer, preferably an acrylic resin, in a ratio range of about one-to-one (1:1) to about nine-to-one (9:1), more preferably a range of about three-to-two (3:2) to about six-to-one (6:1), and most preferably in a range of about two-to-one (2:1) to about four-to-one (4:1) by weight. This formulation capable of providing therapeutically effective bioavailability of guaifenesin for at least twelve hours after dosing in a human subject. The invention also relates to a modified release product which has two portions: a first portion having an immediate release formulation of guaifenesin and a second portion having a sustained release formulation of guaifenesin, wherein one or both portions has at least one additional drug ingredient. The modified release product has a maximum guaifenesin serum concentration equivalent to that of an immediate release guaifenesin tablet, and is capable of providing therapeutically effective bioavailability of guaifenesin for at least twelve hours after dosing in a human subject.

US6569463

Solid composition for delivery of active agents e.g. glyburide comprises carrier optionally containing a substrate having an encapsulation coat containing hydrophilic surfactants e.g. polyoxyethylene alkylethers [Derwent Record]

Lipocine, Inc.

2003-05-27 1999-11-23

Solid carriers for improved delivery of hydrophobic active ingredients in pharmaceutical compositions

The present invention provides solid pharmaceutical compositions for improved delivery of a wide variety of pharmaceutical active ingredients contained therein or separately administered. In one embodiment, the

253

solid pharmaceutical composition includes a solid carrier, the solid carrier including a substrate and an encapsulation coat on the substrate. The encapsulation coat can include different combinations of pharmaceutical active ingredients, hydrophilic surfactant, lipophilic surfactants and triglycerides. In another embodiment, the solid pharmaceutical composition includes a solid carrier, the solid carrier being formed of different combinations of pharmaceutical active ingredients, hydrophilic surfactants, lipophilic surfactants and triglycerides. The compositions of the present invention can be used for improved delivery of hydrophilic or hydrophobic pharmaceutical active ingredients, such as drugs, nutrionals, cosmeceuticals and diagnostic agents.

US20030064097A1

Solid composition for delivery of active agents e.g. glyburide comprises carrier optionally containing a substrate having an encapsulation coat containing hydrophilic surfactants e.g. polyoxyethylene alkylethers

[Derwent Record]

PATEL MAHESH V. 2003-04-03 1999-11-23

SOLID CARRIERS FOR IMPROVED DELIVERY OF HYDROPHOBIC ACTIVE INGREDIENTS IN PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The present invention provides solid pharmaceutical compositions for improved delivery of a wide variety of pharmaceutical active ingredients contained therein or separately administered. In one embodiment, the solid pharmaceutical composition includes a solid carrier, the solid carrier including a substrate and an encapsulation coat on the substrate. The encapsulation coat can include different combinations of pharmaceutical active ingredients, hydrophilic surfactant, lipophilic surfactants and triglycerides. In another embodiment, the solid pharmaceutical composition includes a solid carrier, the solid carrier being formed of different combinations of pharmaceutical active ingredients, hydrophilic surfactants, lipophilic surfactants and triglycerides. The compositions of the present invention can be used for improved delivery of hydrophilic or hydrophobic pharmaceutical active ingredients, such as drugs, nutrionals, cosmeceuticals and diagnostic agents.

254
16

WO0137808A1

Solid composition for delivery of active agents e.g. glyburide comprises carrier optionally containing a substrate having an encapsulation coat containing hydrophilic surfactants e.g. polyoxyethylene alkylethers

[Derwent Record]

LIPOCINE, INC.

2001-05-31 1999-11-23

SOLID CARRIERS FOR IMPROVED DELIVERY OF ACTIVE INGREDIENTS IN PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The present invention provides solid pharmaceutical compositions for improved delivery of a wide variety of pharmaceutical active ingredients contained therein or separately administered. In one embodiment, the solid pharmaceutical composition includes a solid carrier, the solid carrier including a substrate and an encapsulation coat on the substrate. The encapsulation coat can include different combinations of pharmaceutical active ingredients, hydrophilic surfactant, lipophilic surfactants and triglycerides. In another embodiment, the solid pharmaceutical composition includes a solid carrier, the solid carrier being formed of different combinations of pharmaceutical active ingredients, hydrophilic surfactants, lipophilic surfactants and triglycerides. The compositions of the present invention can be used for improved delivery of hydrophilic or hydrophobic pharmaceutical active ingredients, such as drugs, nutrionals, cosmeceuticals and diagnostic agents.

[Show in French]

US20020044968A1

Continuous encapsulation or embedding of component in matrix - used in antibiotics, analgesics, vaccines, anti-inflammatory agents, enzyme inhibitors, dairy products, sweets, beverages, animal feed and special-purpose foods

[Derwent Record]

General Mills, Inc.

2002-04-18 1999-05-17

Embedding and encapsulation of sensitive components into a matrix to obtain discrete controlled release particles

Controlled release, discrete, solid particles which contain an encapsulated and/or embedded component such as a heat sensitive or readily oxidizable pharmaceutically, biologically, or nutritionally active component are continuously produced without substantial destruction of the matrix material or encapsulant. A release-rate controlling component is

255
17

incorporated into the matrix to control the rate of release of the encapsulant from the particles. The additional component may be a hydrophobic component or a high water binding capacity component for extending the release time. The plasticizable matrix material, such as starch, is admixed with at least one plasticizer, such as water, and at least one release-rate controlling component under low shear mixing conditions to plasticize the plasticizable material without substantially destroying the at least one plasticizable material and to obtain a substantially homogeneous plasticized mass. The plasticizer content is substantially reduced and the temperature of the plasticized mass are substantially reduced prior to admixing the plasticized mass with the encapsulant to avoid substantial destruction of the encapsulant and to obtain a formable, extrudable mixture. The mixture is extruded through a die without substantial or essentially no expansion and cut into discrete, relatively dense particles. Release properties may also be controlled by precoating the encapsulant and/or coating the extrudate particles with a film-forming component.

WO0028974A1

Compositions or drug-delivery devices for localized colonic drug release to treat e.g. colonic polyps comprise drugs in core surrounded by coating so that drugs are released into the colon [Derwent Record]

DEXXON LTD.

2000-05-25 1998-11-12

LOCAL DELIVERY OF DRUGS TO THE COLON FOR LOCAL TREATMENT OF COLONIC DISEASES

A composition and method for the treatment of polyp and colon cancer is described, such composition and method providing for the colonic delivery and/or preferential metabolism of a drug or desired agent, especially an NSAID, in the colon of the patient in need of such treatment. [Show in French]

WO0007570A1

Composition used for treating migraine comprises ibuprofen medicament, domperidone medicament and carrier material comprising diluent combined with release modifying agent [Derwent Record]

THE BOOTS COMPANY PLC

2000-02-17 1998-08-05

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING IBUPROFEN AND DOMPERIDONE

A stable pharmaceutical composition comprising a mixture of

+2
256

(i) an ibuprofen medicament; (ii) a domperidone medicament; and (iii) a carrier material characterized in that the carrier material is substantially free of povidone and comprises at least one diluent combined with at least one release modifying agent.

[Show in French]

WO9953934A1

Formulations for treating or preventing inflammation conditions such as arthritis [Derwent Record]

HANSEN, Marianne 1999-10-28 1998-04-17

ROSE-HIP FORMULATIONS AS ANTI-INFLAMMATORY NATURAL MEDICINE FOR ALLEVIATING/REDUCING SYMPTOMS ASSOCIATED WITH INFLAMMATION AND ARTHRITIS

A formulation having a rose-hip concentrate is used to treat and/or alleviate the symptoms associated with inflammation including arthritis or to prevent development of arthritis. The rose-hip concentrate has a high vitamin content relative to conventionally dried material, and is shown, in vitro, to inhibit the chemotaxis and oxidative burst response of human peripheral blood inflammatory cells, as well as the chemotaxis of monocytes. The formulation, in vivo, was found to inhibit chemotaxis of human peripheral blood inflammatory cells and to reduce the level of C-reactive protein, to alleviate pain and reduce inflammation in patients with arthritis.

[Show in French]

EP1017370B1

Oral modified-release, multiple-unit composition for administration of non steroidal antiinflammatory drug [Derwent Record]

Nycomed Danmark 2003-10-29 1997-09-11 ApS

MODIFIED RELEASE MULTIPLE-UNITS COMPOSITIONS OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUG SUBSTANCES (NSAIDs)

[From equivalent

EP1017370A1] An oral pharmaceutical modified release multiple-units composition for the administration of a therapeutically and/or prophylactically effective amount of a non-steroid anti-inflammatory drug substance (In the following abbreviated "an NSAID substance") to obtain both a relatively fast or quick onset of the therapeutic effect and the maintenance of a therapeutically active plasma concentration for a relatively long period of time. The modified release multiple-units composition comprises at least two fractions of multiple units

257

such as a first and a second fraction. The first fraction comprises individual units which are designed to quickly release the drug substance and the second fraction comprises individual units which are designed to slowly release the drug substance to enable a delayed and extended release of the drug substance. Typically, the second fraction comprises multiple units which are coated with a sustained release coating designed to release the drug substance in such a manner that the maintenance of a therapeutically active plasma concentration for a relatively long period of time are obtained. By suitable adjustment of the release pattern of the at least first and second fraction a composition is obtained which is adapted to once- or twice-a-day administration.

[Show in French]

US6599529

Oral modified-release, multiple-unit composition for administration of non steroidal antiinflammatory drug [Derwent Record]

Nycomed Danmark 2003-07-29 1997-09-11 A/S

Modified release multiple-units compositions of non-steroid anti-inflammatory drug substances (NSAIDs)

An oral pharmaceutical modified release multiple-units composition for the administration of a therapeutically and/or prophylactically effective amount of a non-steroid anti-inflammatory drug substance to obtain both a relatively fast onset of the therapeutic effect and the maintenance of a therapeutically active plasma concentration for a relatively long period of time is disclosed.

WO9912524A1

Oral modified-release, multiple-unit composition for administration of non steroidal antiinflammatory drug [Derwent Record]

NYCOMED DANMARK A/S

1999-03-18 1997-09-11

MODIFIED RELEASE MULTIPLE-UNITS COMPOSITIONS OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUG SUBSTANCES (NSAIDs)

An oral pharmaceutical modified release multiple-units composition for the administration of a therapeutically and/or prophylactically effective amount of a non-steroid anti-inflammatory drug substance (in the following abbreviated "an NSAID substance") to obtain both a relatively fast or quick onset of the therapeutic effect and the maintenance of a therapeutically active plasma concentration for a relatively long

228

period of time. The modified release multiple-units composition comprises at least two fractions of multiple units such as a first and a second fraction. The first fraction comprises individual units which are designed to quickly release the drug substance and the second fraction comprises individual units which are designed to slowly release the drug substance to enable a delayed and extended release of the drug substance. Typically, the second fraction comprises multiple units which are coated with a sustained release coating designed to release the drug substance in such a manner that the maintenance of a therapeutically active plasma concentration for a relatively long period of time are obtained. By suitable adjustment of the release pattern of the at least first and second fraction a composition is obtained which is adapted to once- or twice-a-day administration.

[Show in French]

EP0868915A1

Antispasmodic composition - comprising non-steroidal antiinflammatory drug(s), and pitofenone hydrochloride and fempiverinium bromide [Derwent Record]

PANACEA BIOTEC LIMITED

1998-10-07 1997-04-02

An anti-spasmodic and antiinflammatory composition containing a NSAID, pentifenone and fempiverinium

A composition comprising at least one non-steroidal antiinflammatory drug, their salts, their chirally pure forms, isomers and derivatives, analogues and adducts thereof and two drugs pitofenone hydrochloride and fempiverinium bromide in a pharmaceutically acceptable combination.

US20020025971A1

Composition for combating nausea and vomiting in acute migraine - and hastening analgesic and anti-inflammatory response, comprises domperidone, a NSAID and optionally a narcotic analgesic [Derwent Record]

The Boots Company PLC

2002-02-28 1996-06-26

Analgesic and anti-inflammatory compositions comprising domperidone and methods of using same

The present invention provides a method for eliciting an onset hastened analgesic and anti-inflammatory response and combating nausea in acute migraine attacks. This method comprises administering a pharmaceutical composition comprising more than one active

259

ingredient, wherein said more than one active ingredient consist essentially of:

- (i) domperidone or an analogue thereof in an amount sufficient to hasten the onset of the analgesic and anti-inflammatory response and to combat nausea in an acute migraine attack, and
- (ii) a NSAID, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pure (-) or pure (+) optical isomeric form thereof in an analgesically and anti-inflammatory effective amount, wherein said NSAID is selected from the group consisting of propionic acid derivatives, acetic acid derivatives, fenamic acid derivatives, biphenylcarboxylic acid derivatives and oxicams.

WO9731007A1

New sialyl Lewis-x mimetics containing flavanoid backbones - have selectin binding activity, useful in treatment of e.g. cancer, auto-immune diseases and inflammatory disorders and in selectin detection assays [Derwent Record]

GLYCOMED
INCORPORATED

1997-08-28 1996-02-21

SIALYL LEWISx MIMETICS CONTAINING FLAVANOID BACKBONES

Compounds that possess selectin binding activity are described that have athreedimensionally stable configuration for sialic acid and fucose, or analogs, derivatives, or mimics of these groups, such that sialic acid and fucose or their mimics are separated by a linker that permits binding between those groups and the selectins, such compounds being represented by general structural formulae (I) and (II).

[Show in French]

WO9731006A1

Sialyl Lewis x mimetics with a naphthyl instead of a lactose core - are selectin ligand mimetics, used in treatment or prevention of e.g. auto:immune disorders, arthritis, multiple sclerosis, inflammation [Derwent Record]

GLYCOMED
INCORPORATED

1997-08-28 1996-02-21

SIALYL LEWISx MIMETICS CONTAINING NAPHTHYL BACKBONES

Compounds that possess selection binding activity are described that have a threedimensionally stable configuration for sialic acid and fucose, or analogs, derivatives, or mimics of these groups, such that sialic acid and fucose or their mimics are separated by a linker that permits binding between those groups and the selectins, such compounds being

22
260

represented by general structural formula (I).

[Show in French]

WO9730984A1

Selectin binding aryl derivatives - are useful for treatment of cancer, auto-immune disorders and inflammation [Derwent Record]

GLYCOMED
INCORPORATED

1997-08-28 1996-02-21

**SIALYL LEWISX MIMETICS
CONTAINING PHENYL BACKBONES**

Compounds that possess selectin binding activity are described that have athreedimensionally stable configuration for sialic acid and fucose, or analogs, derivatives, or mimics of these groups, such that sialic acid and fucose or their mimics are separated by a linker that permits binding between those groups and the selectins, such compounds being represented by general structural formula (I).

[Show in French]

WO9706144A1

New quinoline-4-carboxylic acid cpds. with 2-substit. e.g. naphthyl, indolyl - for treating skin or muco-epithelial disease, rejection, graft v. host disease, psoriasis, rheumatoid arthritis and autoimmune diseases. [Derwent Record]

THE DU PONT
MERCK
PHARMACEUTICAL
COMPANY

1997-02-20 1995-08-03

2-CARBOCYCLIC AND 2-HETEROCYCLIC QUINOLINE-4-CARBOXYLIC ACIDS AND SALTS THEREOF USEFUL AS IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS

This invention relates to 2-carbocyclic and 2-heterocyclic quinoline-4-carboxylic acid compounds, and salts thereof, to pharmaceutical compositions comprising such compounds, and to methods of using such compounds for the treatment and/or prevention of organ transplantation rejection, graft versus host disease, and chronic inflammatory diseases, including but not limited to psoriasis and rheumatoid arthritis, in a mammal.

[Show in French]

WO9501096A1

Compsns. comprising a primary agent and a co-agent - used for the treatment of a neurological disease or patho-physiologically related symptomology [Derwent Record]

SHAPIRO, Howard, 1995-01-12 1993-06-29
K.

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USE THEREOF FOR TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISEASES AND ETIOLOGICALLY RELATED SYMPTOMOLOGY

Pharmaceutical compositions for treatment of several neurological diseases and pathophysiologically

23
261

related symptomology in other body tissues, including peripheral neuropathies, secondary symptomology of diabetes, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, alcoholic polyneuropathy and age-onset symptomology, as well as analogous veterinary disease states, are disclosed. Spurious pathological chemical crosslinking of normal intracellular structures is a fundamental aspect of these neurological diseases. Covalent bond crosslinking of protein and lipid subcellular elements appear to underlie the formation of polymerized aggregates of neurofilaments and other structural proteins, and lipo-fuscin. Pharmacological intervention in some neurological diseases using water soluble, small molecular weight primary amine agents and derivatives thereof, as oral therapeutic agents, may compete with cellular protein and lipid amine groups for reaction with disease-induced carbonyl-containing aliphatic and aromatic hydrocarbons. Primary pharmacological agents include 4-aminobenzoic acid and derivatives thereof to facilitate kidney recognition and removal. This invention also includes: (1) oral use of non-absorbable polyamine polymers and amine-related co-agents such as chitosan to covalently bind and sequester potentially toxic carbonyl compounds present in the diet, (2) oral use of known antioxidant co-agents and related nutritional factors and (3) use of the primary agent and co-agents in combination with known medicaments for treatment of these neurological diseases.

[Show in French]

US5560926

Rapid release tablet contg. S-ibuprofen - prepd. by pressing compactate contg. drug with dry binder, used as antiinflammatory, analgesic and antipyretic [Derwent Record]

Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

1996-10-01 1993-02-10

Process for the production of an S-ibuprofen-containing tablet

The invention relates to a process for the production of a tablet containing S-ibuprofen which rapidly releases the active compound, and to S-ibuprofen-containing tablets prepared by this process.

WO9203124A1

CONTROLLED RELEASE FORMULATIONS AND METHOD

A polymeric complex composition comprising a reaction complex formed by the interaction of a polycarboxylic

ORAMED, INC.

1992-03-05 1990-08-21

24
262

REYES & REYES

A B O G A

component with alginic acid or a salt thereof, said interaction being performed in the presence of a divalent cation and in the presence of an active agent selected from the group consisting of medicinal agents and cosmetic agents. Also disclosed is a polymeric delivery system which is formed by a polycarbophil type composition with an active agent, optionally in the presence of water and/or other cosolvent. There is also described a method of controlled release treatment comprising the steps of providing such a polymeric complex and an effective amount of an active agent selected from the group consisting of medicinal agents and cosmetic agents contained within said complex, and contacting an area of skin or mucous membrane to be treated with said composition for a sufficient period of time to allow a therapeutically effective amount of said active agent to be released from the complex. A composition and method for the treatment of xerostomia is also disclosed, comprising polycarbophil in the form of an article having a shape suitable for insertion into the mouth.

[Show in French]

US5445829

Extended release oral pharmaceutical compsn. - comprising immediate release and extended release particles [Derwent Record]

KV Pharmaceutical Company 1995-08-29 1989-05-05

Extended release pharmaceutical formulations

An extended release pharmaceutical formulation adapted to approach zero order release of drug over a 12 to at least 24 hour period, comprised of a mixture of 0 to about 50% of an immediate release particle containing a drug, inert substrate and binder, coated with talc and up to 100% of an extended release particle comprising the immediate release particle coated with a dissolution modifying system containing plasticizers and a film forming agent.

US5133974

Extended release oral pharmaceutical compsn. - comprising immediate release and extended release particles [Derwent Record]

KV Pharmaceutical Company 1992-07-28 1989-05-05

Extended release pharmaceutical formulations

An extended release pharmaceutical formulation adapted to approach zero order release of drug over a 12 to at least 24 hour period, comprised of a mixture of 0 to about 50% of an

25
263

immediate release particle containing a drug, inert substrate and binder, coated with talc and up to 100% of an extended release particle comprising the immediate release particle coated with a dissolution modifying system containing plasticizers and a film forming agent.

US4308251

Sustained-release pharmaceutical tablets - contg. active ingredient, release regulator and erosion promoter in defined ratio [Derwent Record]

Boots Pharmaceuticals, Inc.

1981-12-29 1980-01-11

Controlled release formulations of orally-active medicaments

An improved tablet formulation is provided comprising an effective amount of an active therapeutic agent, especially an acidic therapeutic agent such as aspirin, a release-controlling agent, and an erosion-promoting agent in relative amounts to provide a criticality factor of less than 450, and in proportions of release-controlling and erosion-promoting agent, respectively, between 0.8-1.6 and 1.0-7.5 weight percent per tablet. The tablets of this invention exhibit zero order release in vitro and closely approximate zero order absorption in vivo. The aspirin tablets of the invention produce minimal epigastric distress and can be administered twice-a-day to provide the desired therapeutic effect. The preferred release-controlling agent is cellulose acetate phthalate and the preferred erosion-promoting agent is corn starch.

Order selected items as

Show: ☒ Thumbnail ☒ Title ☒ Derwent Title ☒ Abstract ☒ Assignee	Sort by: Priority Date	Refresh
☒ Pub. Date ☐ Filed ☐ Priority Date ☐ IPC Code ☐ Score [Check all]	Items per page: 50	

[Printer-friendly version](#)



Copyright © 1997-2009 Thomson Reuters

[Subscriptions](#) | [Web Seminars](#) | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact Us](#) | [Help](#)

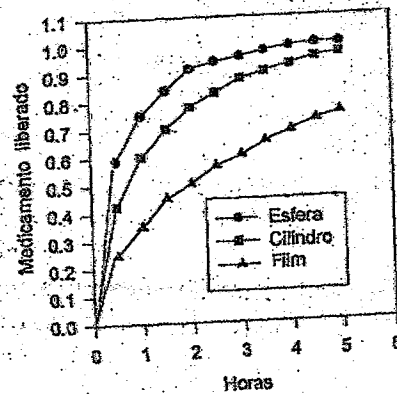


FIGURA 8.4. Influencia de la forma geométrica sobre el perfil de liberación de un principio activo incluido en un sistema matricial homogéneo.

Si el medicamento se encuentra incorporado en cantidades pequeñas y es soluble en el medio que penetra en el sistema, entonces su liberación puede ser expresada por la siguiente ecuación:

$$Qt = 2 \cdot Co \sqrt{\frac{Da \cdot \varepsilon \cdot t}{\tau \cdot \pi}} \quad [8.4]$$

donde Da es el coeficiente de difusión; ε , la porosidad, y τ , la tortuosidad de los poros. El parámetro "tortuosidad" es la fracción de la matriz que se encuentra en forma de poros o canales a través de los que puede penetrar el disolvente y representa la totalidad de la matriz después de haberse liberado el principio activo, por lo que será igual a la porosidad inicial más la porosidad resultante de la liberación del medicamento al medio de disolución. Si A es la cantidad de principio activo por unidad de volumen y $1/p$ es el recíproco de la densidad del medicamento, entonces:

$$\varepsilon = \varepsilon_0 + A(1/p) \quad [8.5]$$

Puesto que en la mayoría de los casos ε es muy superior a ε_0 se puede establecer que:

$$\varepsilon = A/p \quad [8.6]$$

El término "tortuosidad" tiene en cuenta la influencia del recorrido de la difusión debido a la ramificación de los poros, por lo que la tortuosidad tiende a disminuir la cantidad de principio activo liberado y por ello aparece en el denominador

de la ecuación 8.4. Un canal recto y sin ramificaciones tiene una tortuosidad de 1, pero en la práctica son frecuentes los valores de 2 o 3. Para algunos sistemas el valor de la tortuosidad es muy elevado y, en estos casos, la ecuación 8.4 no es válida para describir el proceso de liberación del principio activo y es necesario estudiar con más detalle el sistema para establecer los factores que controlan la permeabilidad de la matriz.

Cuando el medicamento se encuentra en la matriz polimérica a una concentración superior al coeficiente de solubilidad, la cinética de liberación viene expresada por la siguiente ecuación:

$$Qt = S \cdot \sqrt{\frac{D_s \cdot \varepsilon}{\tau}} \cdot C_s^2 (2C_s - \varepsilon C_s^2) \cdot t \quad [8.7]$$

B) Sistemas reservorio

Están constituidos por un reservorio de principio activo rodeado de una membrana polimérica que regula el proceso de difusión. Esquemáticamente, el modelo implica la existencia de dos capas de difusión, una en el interior del reservorio y otra en el exterior, y separadas por una membrana (figura 8.5).

Se puede establecer que la permeabilidad P de cada capa es igual a:

$$P = \frac{1}{R} \quad P = \frac{D \cdot K}{h} \quad [8.8]$$

donde D es el coeficiente de difusión del medicamento en cada capa; K , el coeficiente de reparto del medicamento entre la capa acuosa y la membrana, y h , el espesor de la capa. La cantidad de medicamento liberado viene expresada por la siguiente ecuación:

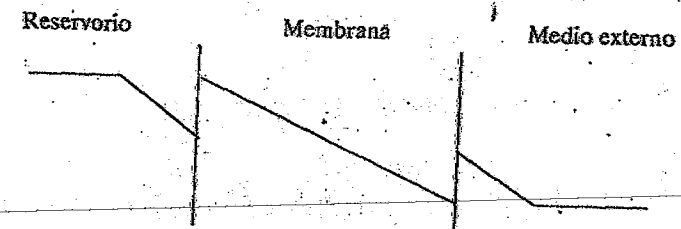


FIGURA 8.5. Liberación de un principio activo a partir de un sistema tipo reservorio.

3. Formulaciones pH-independientes

Puesto que el valor del pH varía de forma considerable a lo largo del tracto gastrointestinal, las formulaciones pH-independientes se presentan como una alternativa muy interesante para su uso por vía oral. Estas formulaciones se obtienen mezclando un principio activo, ácido o base, con agentes *buffer* (sales de ácido o base) y excipientes que permiten obtener unos gránulos que se recubren con derivados de la celulosa que dan lugar a cubiertas semipermeables. Cuando los gránulos se encuentran en el aparato digestivo, penetra fluido a su interior y, por efecto del sistema *buffer*, el pH adquiere un valor adecuado, según el tipo de principio activo, se disuelve éste y difunde a través de la membrana polimérica a velocidad constante.

4. Matrices hidrofílicas

La formulación de principios activos en cápsulas gelatinosas o en comprimidos utilizando polímeros hidrofílicos con elevada capacidad gelificante como excipientes, representa una alternativa de indudable interés en el campo de la liberación controlada oral. Cuando estas formulaciones entran en contacto con un medio acuoso produce una rápida hidratación de las macromoléculas situadas en la interfaz sólido-líquido, seguida de la formación de un lecho viscoso. Tal como se recoge en la figura 8.16, a medida que el agua va penetrando en el sistema con una velocidad que depende en gran medida de la naturaleza del polímero, la capa de gel experimenta una expansión progresiva que externamente se manifiesta en un incremento de su espesor. Al mismo tiempo, los estratos exteriores ya completamente hidratados se van desmenuando en un proceso de erosión que lleva consigo la posibilidad de que el proceso de penetración de agua se prolongue hasta la total dispersión del sistema.

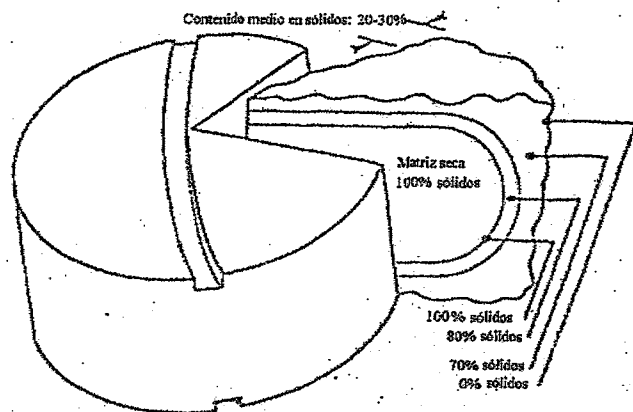


FIGURA 8.16. Representación esquemática del proceso de hidratación de un comprimido de matriz hidrofílica.

La liberación del principio activo a partir de un sistema matricial hidrofílico puede producirse por dos procesos simultáneos, tal como se recoge en la figura 8.17.

- Erosión o desgaste de las capas más externas y de menor consistencia del gel.
- Disolución del principio activo en el medio líquido y difusión a través del gel barrera, una vez que éste se ha formado.

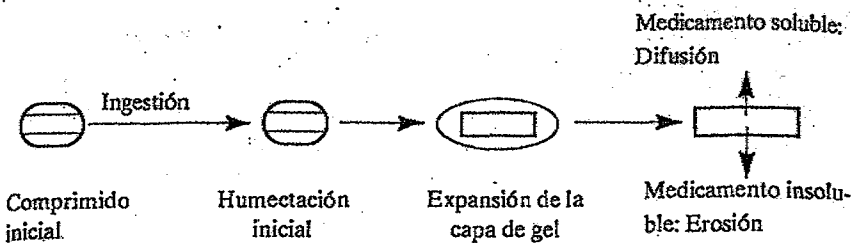


FIGURA 8.17. Liberación de un principio activo a partir de una matriz hidrofílica.

El predominio de uno u otro mecanismo está directamente relacionado con la solubilidad del principio activo. Si ésta es reducida, las posibilidades de erosión y difusión serán prácticamente nulas y la liberación se producirá casi exclusivamente por erosión superficial, con lo que se obtendrán perfiles característicos de cinética de orden 0. En cambio, si el principio activo es moderada o marcadamente hidrosoluble, el mecanismo implicado en la liberación será la difusión; en el último caso, pueden distinguirse tres etapas en el proceso global de liberación:

- En la fase inicial el agua disuelve el principio activo que se encuentra en la superficie, lo que provoca su liberación inmediata. El agua penetra en la matriz a través de los poros y se produce la gelificación del polímero. En esta primera etapa la velocidad de penetración del líquido depende de la porosidad del sistema y la capa de gel no constituye necesariamente una capa de gel continua, especialmente cuando las partículas son relativamente grandes.
- En la segunda etapa o estacionaria, que abarca del 60 al 70% del proceso, el frente de agua penetra de forma continua en el sistema, al tiempo que se produce la expansión de la capa de gel. Durante la misma, la liberación del principio activo está controlada por el proceso de difusión y no por el de disolución del principio activo o por la velocidad de penetración del agua en el sistema.
- El período final o de agotamiento comienza cuando el frente ha alcanzado el centro del sistema y la concentración de principio activo ha caído por



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Laura Michelsen Niño
Apoderada

Oficio N°: 2113

ASUNTO:	Radicación PCT N°	07-32749
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	440
	Folios	010

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Procaps S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E).

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Laura Michelsen Niño
Apoderada

Oficio N°: 2114

ASUNTO:	Radicación PCT N°	07-32749
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	440
	Folios	081

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de Tecnoquímicas S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E).

20 FEB. 2009

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021