



No. 07-028993- -00006-0000

Fecha: 2008-11-14 18:26:02 Dep: 2020 NUECREAC. ONI
 Tra: 11 PATENTE Y III Eve: 378 FASE NACIONAL I
 Act: 449 RESPUESTA OPOSICION Folios: 6

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

Asunto	Número de Radicación	07-28993
Actuación	RESPUESTA DE OPOSICIÓN	449
Denominación	"UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE AL TIAZOLIL METIL ESTER DEL ÁCIDO [5S(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-HIDROXI-2-METIL-5-(1- METILETIL)-1-[2-(1METILETIL)-4 TIAZOLIL]-3,6 DIOXO-8,11- BIS(FENILMETIL)-2,4,7,12 TETRAAZATRIDEKAN-13-OICO Y UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLA	
Solicitante	COLL FARMA S.L.	
Opositor	TECNOQUIMICAS S.A.	
Publicación	GACETA 588 DE 31/01/2008, No. 1630	

DANILO ROMERO RAAD, actuando en mi calidad de apoderado de la sociedad solicitante del registro de la patente de la referencia, me permito CONTESTAR LA DEMANDA DE OPOSICION formulada mediante apoderado por **TECNOQUIMICAS S.A.**, notificada mediante fijación en lista de fecha 05 de septiembre de 2008.

I. CONSIDERACIONES

1.1 Que con respecto a la oposición planteada por la firma Tecnoquímicas S.A., manifestamos que ninguno de los documentos mencionados afectan la patentabilidad de la presente invención.

1.2 Así, si bien coincidimos en que el ritonavir era un compuesto ya conocido con anterioridad a la fecha de la prioridad invocada por la solicitud **PI 20070326**, también señalamos que en ninguno de los documentos mencionados por la firma Tecnoquímicas se revelan composiciones farmacéuticas sólidas caracterizadas porque comprenden ritonavir y un compuesto que permita la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición, el cual se selecciona entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice. Mucho menos menciona que entre los silicatos se prefieren los silicatos alcalinos.

1.3 En particular, la solicitud de patente PCT WO 02/096395 no revela ni reivindica una composición farmacéutica sólida de ritonavir. Dicha solicitud revela una

composición donde el compuesto ritonavir se encuentra siempre en solución. Tal como puede observarse, por ejemplo, de la lectura de las reivindicaciones, el relleno de las cápsulas blandas está siempre compuesto por un alcohol y un ácido graso, en donde el relleno contiene suficiente alcohol como para mantener el relleno en solución. Esta formulación presenta el inconveniente de que requiere para su conservación cadena de frío en su almacenamiento y distribución. Asimismo, es conocido que el ritonavir en solución presenta problemas de estabilidad debido a la precipitación del mismo. Además, presenta un grave inconveniente: posee efectos secundarios indeseables. Esto se debe principalmente a que tanto los ácidos grasos de cadena larga como los alcoholes, los cuales son esenciales en dicha formulación, presentan gran intolerancia hepática. Esta inconveniencia se ve incrementada debido al hecho que los pacientes a ser tratados con dicha formulación son aquellos que están afectados por el virus del HIV.

1.4 Por otra parte, la elaboración de cápsulas de gelatina blanda presenta, entre otras, las desventajas de necesitar el empleo de tecnología, equipo y procedimientos costosos y complicados. Además, la tecnología para elaborar cápsulas de gelatina blanda requiere de procedimientos largos y complejos, lo que resulta finalmente en un costo de elaboración mayor.

1.5 Por otro lado, la invención reivindicada en la solicitud **PI 20070326** provee una forma farmacéutica sólida que posee una adecuada biodisponibilidad, una adecuada estabilidad física y química y que puede ser preparada utilizando una tecnología menos costosa y menos complicada que la necesaria para la elaboración de cápsulas blandas. La composición sólida reivindicada en la presente solicitud, no sólo resuelve los problemas del arte previo relacionados con la precipitación del ritonavir, sino que además, dado que no contiene ni alcoholes ni ácidos grasos, **carece de los efectos indeseables que produce la toma de las cápsulas blandas de ritonavir del arte previo.**

1.6 Por otra parte, la solicitud de patente WO 00/59475 mencionada por la firma Tecnoquímicas, revela también formulaciones que mantienen el activo solubilizado en una matriz semi-sólida para lograr su administración oral, pero donde nunca el activo está en estado sólido, como se reivindica en la presente solicitud **PI 20070326**. Mucho menos se revelan composiciones farmacéuticas sólidas caracterizadas porque comprendan ritonavir y un compuesto que permita la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición, seleccionado entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice y mucho menos menciona que entre los silicatos se prefieren los silicatos alcalinos.

1.7 Asimismo, si bien el documento citado como antecedente no revela en detalle cómo sería el método de elaboración de las composiciones reivindicadas,

cualquier persona versada en la técnica podrá comprender que dicha composiciones deben ser obtenidas fabricando una pasta, nunca un sólido. Para ello, se requieren tecnologías sofisticadas, las cuales no siempre son de fácil acceso en la industria farmacéutica, tales como lo son los extrusores. Esto se debe a que las pastas no se procesan en frío, sino que el recubrimiento debe hacerse en caliente, ya que el carrier debe fundirse.

1.8 Sin perjuicio de la argumentación arriba mencionada, es de destacar que la solicitud WO 00/59475, no está particularmente dirigida al ritonavir, sino a una gran familia de compuestos. Por lo tanto, no se revela que mediante la composición reivindicada se obtenga una mejora en la biodisponibilidad oral del ritonavir como sí puede obtenerse mediante la composición sólida de la invención de la solicitud **PI 20070326**. Finalmente, estas formas semi-sólidas obviamente no fluyen ni son compresibles. Por lo tanto, no podrían emplearse directamente en la elaboración de comprimidos o como granulados para rellenos de cápsulas rígidas, elaboradas con encapsuladoras o comprimidoras comunes. Mucho menos podría emplearse para la elaboración de comprimidos y cápsulas de ritonavir, siendo que para este la carga de droga será alta cuando, por ejemplo, es co-formulado con un inhibidor de proteasa en dosis única combinada.

1.9 El Ritonavir es una droga de baja solubilidad, por lo que posee una baja biodisponibilidad oral; es por ello que la mayoría de las formulaciones que contienen a esta droga del arte previo tienen como principal objetivo lograr que mediante excipientes adecuados (por ejemplos alcoholes o ácidos grasos) la droga llegue al tracto gastro-intestinal ya solubilizada. Para poder ser utilizada para el compuesto ritonavir, la metodología revelada en el documento WO 00/59475 mencionado como antecedente exigiría que dicho compuesto fuera recubierto mediante un carrier y un agente de ionización, de manera de modificar el grado de ionización del Ritonavir y así hacerlo más hidrofílico. Por el contrario, de acuerdo con la invención de la solicitud **PI 20070326**, la hidrofiliidad se logra mediante excipientes que cambian la humectabilidad del ritonavir, no su grado de ionización.

1.10 Tal como se menciona en la página 45 de la solicitud WO 00/59475, la formulación revelada podría mejorar la biodisponibilidad de la formulación manteniendo al agente terapéutico en forma solubilizada o como producto semisólido, recubriéndolo con un surfactante (entre los que se encuentran los ácidos grasos). Dentro de sus reivindicaciones, se mencionan más de 100 compuestos, donde se incluye al Ritonavir recién en la reivindicación 11, compuesto que no es mencionado en ninguno de los ejemplos. Entonces, **se desconoce si esta tecnología es realmente aplicable desde un punto de vista industrial para el compuesto ritonavir**, aunque sí lo sea de manera teórica.

1.11 A diferencia de la publicación WO 00/59475, la gran ventaja que presenta la formulación reivindicada en la solicitud de patente **PI 20070326**, es que se logra resolver un problema farmacotécnico complejo, como puede ser la baja biodisponibilidad oral de una droga, utilizando excipientes comunes y conocidos, por ejemplo silicatos alcalinos u óxido de sílice, que logran mejorar la hidrofobicidad y humectabilidad y por ende aumentan la biodisponibilidad de la misma **manteniendo la droga en estado sólido**. El empleo de esta clase de excipientes no sólo evita el uso de los ácidos grasos que son los causantes de trastornos intestinales en el paciente, sino que deja de ser necesario la inclusión en la formulación de medios que obligan a mantener la droga en solución o donde se emplean condiciones especiales como temperatura extremas (calentamiento para formación de pastas o frío para almacenamiento). Esto evita que puedan producirse problemas de estabilidad como la interconversión polimórfica o precipitación.

1.12 Por otra parte, con referencia al documento WO 00/25784 manifestamos que en él, en ningún momento se revela una composición sólida de ritonavir de las características reivindicadas en la solicitud **PI 20070326**. El documento WO 00/25784 revela la asociación de tripanavir y ritonavir en el tratamiento de una infección por VIH. Dicha solicitud revela un tratamiento donde se administra tripanavir con ritonavir, para mejorar la biodisponibilidad del tripanavir en presencia de ritonavir, el cual actúa como booster o sea potenciador farmacológico. Así, la solicitud WO 00/25784 no revela los problemas que resuelve la solicitud **PI 20070326** y mucho menos los resuelve. Tampoco revela de manera alguna composiciones farmacéuticas sólidas caracterizadas porque comprenden ritonavir y un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición, el cual se selecciona entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice y mucho menos menciona que entre los silicatos se prefieren los silicatos alcalinos.

1.13 Con respecto a la solicitud de patente americana US 2004/0024031 citada como antecedente, la misma se refiere a *"la inclusión de Ritonavir en formulaciones sólidas para administración oral, especialmente tabletas y cápsulas, la combinación de Ritonavir con otros fármacos, especialmente con lopinavir, saquinavir, indinavir, amprenavir y tripanavir; y la utilización (y obtención) de la formula polimórfica I en dichas formulaciones"*. Como su título lo indica, la solicitud US 2004/0024031 intenta proteger diferentes polimorfos o formas cristalinas del ritonavir y sus métodos de preparación, específicamente formas III, IV y V. También trata de proteger un proceso de obtención de la forma cristalina I a partir de la forma cristalina IV y de la forma cristalina II a partir de la IV. Para demostrar la aplicación industrial intentan además proteger métodos de tratamiento de las formas III, IV y V, así como composiciones farmacéuticas de la forma III, IV y V. En ninguna parte de esta solicitud se mencionan composiciones

57
295

farmacéuticas con la forma I, ni se menciona cómo mejorar la biodisponibilidad de la forma I ni su estabilidad una vez formulado en un compuesto farmacéutico en estado sólido. Además, cabe destacar que la memoria descriptiva de la solicitud US 2004/0024031 no brinda ningún ejemplo donde se garantice que la forma I obtenida a partir de la IV mejore su biodisponibilidad oral ni tampoco ningún recurso farmacotécnico para su formulación posterior en estado sólido.

1.14 Finalmente, coincidimos con la firma Tecnoquímicas en que *“Los compuestos que especifica dicha solicitud colombiana, tales como los silicatos, el óxido de sílice, kollidon, almidones, lauril sulfato de sodio, tablettose 80, estereato de magnesio, lactosa monohidrato y PVP k30, son excipientes comunes ampliamente utilizados”*. No obstante, deseamos aclarar que los mismos **no son utilizados normalmente para mejorar la humectabilidad de compuestos hidrofóbicos y por ende su biodisponibilidad, como se utilizan en la invención de la solicitud PI 20070326. Así, la presente solicitud resuelve un problema complejo, como es el de la biodisponibilidad y estabilidad del ritonavir, utilizando excipientes de fácil acceso que no implican un aumento en los costos de producción y carecen de efectos indeseables para el paciente que lo consume.**

1.15 Es más, la mejor estabilidad físico-química de la formulación reivindicada en la solicitud **PI 20070326**, permite el uso de envases primarios comunes (con barreras a la humedad normales) y su almacenamiento / traslado a temperatura ambiente, factores que finalmente impactan en el menor costo del producto.

1.16 Por consiguiente la composición farmacéutica sólida de ritonavir reivindicada en la solicitud PI 20070326 es novedosa respecto de los documentos citados como antecedentes, ya que ninguno de ellos revela una composición farmacéutica comprende ritonavir y un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición, el cual se selecciona entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice.

1.17 Asimismo, la composición farmacéutica sólida de ritonavir reivindicada en la solicitud PI 20070326 es inventiva respecto de los documentos citados como antecedentes ya que en ninguno de ellos se logra una mejora en la biodisponibilidad del ritonavir que sea predecible y reproducible entre distintos lotes de medicamentos, libre de efectos secundarios indeseables para el paciente que lo consume, estable química y físicamente y que puede producirse mediante una tecnología fácilmente accesible y menos complicada que la necesaria para la elaboración de cápsulas blandas, mediante una composición farmacéutica como la reivindicada.

55
296

Finalmente, dado que ha quedado demostrada la novedad y altura inventiva de la reivindicación principal, manifestamos que todas las subordinadas a ella, incluida la reivindicación 15, también lo son.

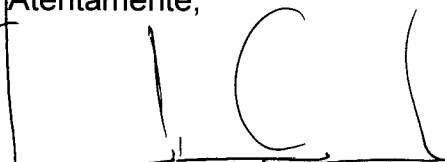
II. PETICIÓN

2.1 Teniendo en cuenta que ninguno de los documentos mencionados en la oposición afectan la patentabilidad de la presente invención, solicito a su Despacho se sirva **DECLARAR INFUNDADA** la oposición presentada por TECNOQUIMICAS S.A y en su lugar como consecuencia de esa declaración, **CONCEDA** el registro de "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE AL TIAZOLIL METIL ESTER DEL ÁCIDO [5S(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-HIDROXI-2 METIL-5-(1-METILETIL)-1-[2-(1METILETIL)-4TIAZOLIL]-3,6 DIOXO-8,11 BIS(FENILMETIL)-2,4,7,12 TETRAAZATRIDEKAN-13-OICO Y UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLA, en favor de COLL FARMA S.L.

III. NOTIFICACIONES

3.1 Tanto la sociedad COLL FARMA S.L., como el suscrito recibiremos Notificaciones en la Secretaria de esa División o en la Calle 72 No. 10 - 03 Oficina 301 de la ciudad de Bogotá D. C., teléfono 3490155.

Atentamente,



DANILO ROMERO RAAD

C.C. 79.547.687 de Bogotá

T.P. 79.289 del C. S. de la J.

are well known to those skilled in the art of pharmacy, and non-limiting examples of suitable excipients are provided herein. Whether a particular excipient is suitable for incorporation into a pharmaceutical composition or dosage form depends on a variety of factors well known in the art including, but not limited to, the way in which the dosage form will be administered to a patient. For example, oral dosage forms such as tablets may contain excipients not suited for use in parenteral dosage forms. The suitability of a particular excipient may also depend on the specific active ingredients in the dosage form. For example, the decomposition of some active ingredients can be accelerated by some excipients such as lactose, or when exposed to water. Active ingredients that comprise primary or secondary amines are particularly susceptible to such accelerated decomposition. Consequently, this invention encompasses pharmaceutical compositions and dosage forms that contain little, if any, lactose or other mono- or di-saccharides. As used herein, the term "lactose-free" means that the amount of lactose present, if any, is insufficient to substantially increase the degradation rate of an active ingredient.

[0064] Lactose-free compositions of the invention can comprise excipients that are well known in the art and are listed, for example, in the U.S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002). In general, lactose-free compositions comprise active ingredients, a binder/filler, and a lubricant in pharmaceutically compatible and pharmaceutically acceptable amounts. Preferred lactose-free dosage forms comprise active ingredients, microcrystalline cellulose, pre-gelatinized starch, and magnesium stearate.

[0065] This invention further encompasses anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms comprising active ingredients, since water can facilitate the degradation of some compounds. For example, the addition of water (e.g., 5%) is widely accepted in the pharmaceutical arts as a means of simulating long-term storage in order to determine characteristics such as shelf-life or the stability of formulations over time. See, e.g., Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pp. 379-80. Water and heat accelerate the decomposition of some compounds. Thus, the effect of water on a formulation can be of great significance since moisture and/or humidity are commonly encountered during manufacture, handling, packaging, storage, shipment, and use of formulations.

[0066] Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity conditions. Pharmaceutical compositions and dosage forms that comprise lactose and at least one active ingredient that comprises a primary or secondary amine are preferably anhydrous if substantial contact with moisture and/or humidity during manufacturing, packaging, and/or storage is expected.

[0067] An anhydrous pharmaceutical composition should be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are preferably packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastics, unit dose containers (e.g., vials) with or without dessicants, blister packs, and strip packs.

[0068] The invention further encompasses pharmaceutical compositions and dosage forms that comprise one or more compounds that reduce the rate by which an active ingredient will decompose. Such compounds, which are referred to herein as "stabilizers," include, but are not limited to, antioxidants such as ascorbic acid, pH buffers, or salt buffers.

[0069] Like the amounts and types of excipients, the amounts and specific types of active ingredients in a dosage form may differ depending on factors such as, but not limited to, the route by which it is to be administered to patients. However, typical dosage forms of the invention comprise Ritonavir in an amount of from about 50 mg to about 1000 mg, preferably in an amount of from about 75 mg to about 750 mg, and most preferably in an amount of from about 100 mg to about 500 mg.

4.4.1. ORAL DOSAGE FORMS

[0070] Pharmaceutical compositions of the invention that are suitable for oral administration can be presented as discrete dosage forms, such as, but are not limited to, tablets (e.g., chewable tablets), caplets, capsules, and liquids (e.g., flavored syrups). Such dosage forms contain predetermined amounts of active ingredients, and may be prepared by methods of pharmacy well known to those skilled in the art. See generally, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990).

[0071] Typical oral dosage forms of the invention are prepared by combining the active ingredient(s) in an intimate admixture with at least one excipient according to conventional pharmaceutical compounding techniques. Excipients can take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration. For example, excipients suitable for use in oral liquid or aerosol dosage forms include, but are not limited to, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, and coloring agents. Examples of excipients suitable for use in solid oral dosage forms (e.g., powders, tablets, capsules, and caplets) include, but are not limited to, starches, sugars, microcrystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, stabilizers, and disintegrating agents.

[0072] Because of their ease of administration, tablets, caplets, and capsules represent the most advantageous oral dosage unit forms, in which case solid excipients are employed. If desired, tablets and caplets can be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques. Such dosage forms can be prepared by any of the methods of pharmacy. In general, pharmaceutical compositions and dosage forms are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredients with liquid carriers, finely divided solid carriers, or both, and then shaping the product into the desired presentation if necessary.

[0073] For example, a tablet can be prepared by compression or molding. Compressed tablets can be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredients in a free-flowing form such as powder or granules, optionally mixed with an excipient. Molded tablets can be made by molding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent.

[0074] Examples of excipients that can be used in oral dosage forms of the invention include, but are not limited to,

binders, fillers, stabilizers, disintegrants, surfactants (as wetting agents) and lubricants. Binders suitable for use in pharmaceutical compositions and dosage forms include, but are not limited to, corn starch, potato starch, or other starches, gelatin, natural and synthetic gums such as acacia, sodium alginate, alginic acid, other alginates, powdered tragacanth, guar gum, cellulose and its derivatives (e.g., ethyl cellulose, cellulose acetate, carboxymethyl cellulose calcium, sodium carboxymethyl cellulose), polyvinyl pyrrolidone, methyl cellulose, pre-gelatinized starch, hydroxypropyl methyl cellulose, (e.g., Nos. 2208, 2906, 2910), microcrystalline cellulose, and mixtures thereof.

[0075] Suitable forms of microcrystalline cellulose include, but are not limited to, the materials sold as AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (available from FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa.), and mixtures thereof. A specific binder is a mixture of microcrystalline cellulose and sodium carboxymethyl cellulose sold as AVICEL RC-581. Suitable anhydrous or low moisture excipients or additives include AVICEL-PH-103TM and Starch 1500 LM.

[0076] Examples of fillers suitable for use in the pharmaceutical compositions and dosage forms disclosed herein include, but are not limited to, talc, calcium carbonate (e.g., granules or powder), microcrystalline cellulose, powdered cellulose, dextrates, kaolin, mannitol, silicic acid, sorbitol, starch, pre-gelatinized starch, and mixtures thereof. The binder or filler in pharmaceutical compositions of the invention is typically present in from about 50 to about 99 weight percent of the pharmaceutical composition or dosage form.

[0077] Disintegrants are used in the compositions of the invention to provide tablets that disintegrate when exposed to an aqueous environment. Tablets that contain too much disintegrant may disintegrate in storage, while those that contain too little may not disintegrate at a desired rate or under the desired conditions. Thus, a sufficient amount of disintegrant that is neither too much nor too little to detrimentally alter the release of the active ingredients should be used to form solid oral dosage forms of the invention. The amount of disintegrant used varies based upon the type of formulation, and is readily discernible to those of ordinary skill in the art. Typical pharmaceutical compositions comprise from about 0.5 to about 15 weight percent of disintegrant, preferably from about 1 to about 5 weight percent of disintegrant.

[0078] Disintegrants that can be used in pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention include, but are not limited to, agar-agar, alginic acid, calcium carbonate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polacrillin potassium, sodium starch glycolate, potato or tapioca starch, other starches, pre-gelatinized starch, other starches, clays, other alginates, other celluloses, gums, and mixtures thereof.

[0079] Examples of surfactants as wetting agents or aids include, but are not limited to, sodium lauryl sulfate (SDS) and poloxamers (e.g., PLURONICS). The former is a solid while the latter are liquids and available in various grades (ex. 188, 237, etc.) based on molecular weight. The action of these agents in pharmaceutical compositions or formulation is particularly important as the oral dosage forms are ingested and drug release must take place in the body.

[0080] Lubricants that can be used in pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention include, but are not limited to, calcium stearate, magnesium stearate, mineral oil, light mineral oil, glycerin, sorbitol, mannitol, polyethylene glycol, other glycols, stearic acid, sodium lauryl sulfate, talc, hydrogenated vegetable oil (e.g., peanut oil, cottonseed oil, sunflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil, and soybean oil), zinc stearate, ethyl oleate, ethyl laureate, agar, and mixtures thereof. Additional lubricants include, for example, a syloid silica gel (AEROSIL 200, manufactured by W.R. Grace Co. of Baltimore, Md.), a coagulated aerosol of synthetic silica (marketed by Degussa Co. of Plano, Tex.), CAB-O-SIL (a pyrogenic silicon dioxide product sold by Cabot Co. of Boston, Mass.), and mixtures thereof. If used at all, lubricants are typically used in an amount of less than about 1 weight percent of the pharmaceutical compositions or dosage forms into which they are incorporated.

[0081] Specific dosage forms into which Ritonavir(III), Ritonavir(IV), and Ritonavir(V) can be incorporated, or which can be prepared using the forms of this invention, are disclosed in U.S. Pat. No. 6,232,333, which is incorporated herein by reference.

4.4.2. DELAYED RELEASE DOSAGE FORMS

[0082] Active ingredients of the invention can be administered by controlled release means or by delivery devices that are well known to those of ordinary skill in the art. Examples include, but are not limited to, those described in U.S. Pat. Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; and 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, and 5,733,566, each of which is incorporated herein by reference. Such dosage forms can be used to provide slow or controlled-release of one or more active ingredients using, for example, hydroxypropyl methyl cellulose, other polymer matrices, gels, permeable membranes, osmotic systems, multilayer coatings, microparticles, liposomes, microspheres, or a combination thereof to provide the desired release profile in varying proportions. Suitable controlled-release formulations known to those of ordinary skill in the art, including those described herein, can be readily selected for use with the active ingredients of the invention. The invention thus encompasses single unit dosage forms suitable for oral administration such as, but not limited to, tablets, capsules, gels, and caplets that are adapted for controlled-release.

[0083] All controlled-release pharmaceutical products have a common goal of improving drug therapy over that achieved by their non-controlled counterparts. Ideally, the use of an optimally designed controlled-release preparation in medical treatment is characterized by a minimum of drug substance being employed to cure or control the condition in a minimum amount of time. Advantages of controlled-release formulations include extended activity of the drug, reduced dosage frequency, and increased patient compliance. In addition, controlled-release formulations can be used to affect the time of onset of action or other characteristics, such as blood levels of the drug, and can thus affect the occurrence of side (e.g., adverse) effects.

[0084] Most controlled-release formulations are designed to initially release an amount of drug (active ingredient) that promptly produces the desired therapeutic effect, and gradu-