

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel E. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 22
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Ivonne M. Sierra

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-101248-00006-0000

Fecha: 2014-08-27 16:57:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

Re: Expediente N° 13-101.248

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ÁCIDO
TETRAHIDROFÓLICO UN PROGESTÁGENO Y UN ESTRÓGENO"

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESSELLSCHAFT.

Nuestra Ref.: P2008/000245A

Medellín
María C. Núñez
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina De Echeona

RESPUESTA AL OFICIO No. 4789 NOTIFICADO POR LA FIJACIÓN EN LISTA No. 017
DE FECHA 29 DE ABRIL DE 2014
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente junto con esta solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 2, 3, 7, 13-16 y 24;
- la Reivindicación 1 ha sido modificada para reclamar una forma de dosificación unitaria, oral y sólida y se ha limitado al progestágeno a drospiridona y el vehículo farmacéuticamente aceptable a celulosa microcristalina, las cuales se encuentran granuladas y adicionalmente que el ácido tetrahidrofólico es un componente extragranular (o de fase externa),

se especifica de acuerdo con las antiguas Reivindicaciones 3, 13, 14 15, 16 y página 37 del Capítulo Descriptivo;

- en la Reivindicación 1 se eliminan las características referentes a la ausencia de vitamina B12 y a la velocidad de liberación del progestágeno;

- se introduce la nueva Reivindicación 15, que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 22 y 24;

- las demás reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia se reenumeran de acuerdo a los cambios realizados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora sostiene que la Reivindicación 1 no es clara porque menciona que el progestágeno es de “liberación inmediata”, lo cual no es una característica técnica, sino un resultado a alcanzar.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto la frase “de liberación inmediata” fue eliminada de la Reivindicación 1, tal y como se evidencia en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora, cumpliendo con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486.

3. a- La Examinadora argumenta que la patente WO9953910 (D1), el artículo “supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women”¹ (D2) y la patente US5916593 (D3) constituyen el estado de la técnica más cercano a la presente invención debido a que:

D1 da a conocer composiciones farmacéuticas que contienen ácido fólico junto con un anticonceptivo oral o una composición de reemplazo hormonal, así como la administración del ácido fólico y un sistema de administración de fármacos útiles para administrar composiciones farmacéuticas.

D2 señala que la ingesta excesiva de ácido fólico podría enmascarar una deficiencia de vitamina B12. Además señala que el [6S]-5-MTHF puede ser una alternativa al ácido fólico debido a que no enmascara los síntomas de la deficiencia de vitamina B12.

¹ Lamers, Y. The American Journal of Clinical Nutrition. “Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women”. 2004. Pgs. 473-478

D3 divulga un proceso de fabricación de unidades de dosificación farmacéutica que comprenden al menos desogestrel o Org 30659, presente en una cantidad de aproximadamente 0.005 a 1.0% en peso de cada unidad de dosificación, en donde el activo y los excipientes se mezclan con agua y se granulan.

i) La Examinadora presenta el siguiente cuadro comparativo entre las características esenciales de la presente invención frente a D1 y D2:

Características esenciales	D1	D2
Reiv 1		
Composición farmacéutica sólida	Composición farmacéutica sólida	Composición farmacéutica sólida
Progestágeno.	Progestágeno.	No menciona
Ácido 5-metil-(6S)-THF.	Ácido Fólico	Ácido 5-metil-(6S)-THF.
No contiene Vitamina B12.	No contiene Vitamina B12.	No contiene Vitamina B12.
Vehículo.	Vehículo.	Vehículo.
	(resumen, Ejs. 1 a 13 y reivindicaciones)	(Todo el documento y Pág. 474, Col. 12q, úf. Párr.)
Efecto:		Efecto:
Anticonceptivo	Anticonceptivo	No menciona
No enmascara los síntomas de deficiencia de Vitamina B12	No menciona	No enmascara los síntomas de deficiencia de Vitamina B12
	(resumen, Ejs. 1 a 13 y reivindicaciones)	(Todo el documento)

A partir de su comparación, la Examinadora afirma que la diferencia entre la presente invención y D1 consiste en que la composición de D1 contiene [6S]-5-metiltetrahidrofolato, no obstante, no hay evidencia técnica que demuestre un efecto técnico diferente para la composición de la presente invención frente a la composición de D1.

Así, el problema técnico que resuelve la presente solicitud es “cómo modificar la composición conocida en D1 para proporcionar otra composición anticonceptiva alternativa”. Sin embargo, el hecho que D2 indique que una ingesta excesiva de ácido fólico puede enmascarar una deficiencia de vitamina B12, así como el hecho que el compuesto [6S]-5-MTHF pueda ser una alternativa al ácido fólico debido a que no enmascara la deficiencia de vitamina B12, motivaría a una persona medianamente versada en la materia a incluir el [6S]-5-MTHF en las composiciones de D1, por lo cual la presente invención se considera obvia.

Frente a los efectos técnicos descritos en la solicitud (mayor estabilidad, liberación inmediata del principio activo y el hecho de facilitar la liberación de la drosperinona mediante la adición de croscarmelosa), la Examinadora afirma que dichos efectos no están asociados a las características técnicas de la composición (es decir, al progestágeno, al [6S]-5-MTHF o al vehículo), señalando que de acuerdo con los conocimientos de una persona medianamente versada en la materia se esperaría que la composición fuese más estable en condiciones normales que en condiciones

drásticas o extremas, al igual que se esperaría aumentar la velocidad de liberación del activo mediante la adición de un superdesintegrante.

ii) De igual manera, la Examinadora presente un cuadro comparativo entre las características técnicas de la Reivindicación 22 frente a D1 y a D3:

Características esenciales	D1	D3
Reiv 22		
Proceso	Composición	Proceso
Granular progestágeno y excipiente.	Progestágeno.	Granular progestágeno y excipiente.
Mezclar el ácido 5-metil-(6S)-THF.	Ácido Fólico	Mezclar
Opcional: continuar.		Opcional: continuar.
Opcional: recolectarlos.	Excipiente. (resumen, Ejs. 1 a 13 y reivindicaciones)	Opcional: recolectarlos. (Todo el documento y reivindicaciones)

A partir de su análisis, la Examinadora afirma que la diferencia entre la presente invención y D3 consiste en que el procedimiento de D3 menciona expresamente la mezcla del granulado con el derivado de ácido fólico, no obstante, no hay evidencia técnica que demuestre un efecto técnico diferente para la composición de la presente invención frente a la composición de D1.

Así, el problema técnico que resuelve la presente solicitud es “cómo modificar el proceso conocido en D1 para proporcionar otro proceso alternativo”. Sin embargo, el hecho de que D1 dé a conocer composiciones farmacéuticas que contienen ácido fólico junto con un anticonceptivo oral o una composición de remplazo hormonal motivaría a una persona medianamente versada en la materia a incluir el derivado de ácido fólico en el método de D1, obteniendo el procedimiento de la Reivindicación 22, por lo cual la presente invención se considera obvia.

b- En respuesta a las observaciones planteadas por la Examinadora, me permito afirmar lo siguiente:

i) En primer lugar, y en vista de las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, cabe destacar que dichas reivindicaciones son novedosas frente al arte previo citado por la Examinadora, debido a que la característica principal de la presente invención es el uso combinado de la celulosa microcristalina (MCC) y de gránulos en una formulación anticonceptiva que comprende ácido 5-metil- (6S)-tetrahidrofólico o una sal del mismo, sabiendo que esta combinación no se encuentra divulgada en ninguno de los documentos citados por la Examinadora toda vez que D1 y D2 no enseñan nada respecto del empleo de la granulación y MCC, mientras que D3 no enseña nada respecto del empleo combinado de MCC con la granulación, ni tampoco enseña el uso de la granulación en presencia de ácido tetrahidrofólico.

ii) Ahora bien, partiendo del hecho que D1 (WO9953910) es el arte previo más cercano (incluso en vista de las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto), debido a que divulga anticonceptivos orales que comprenden un componente de ácido fólico, la diferencia entre D1 y la presente invención radica fundamentalmente en el uso de gránulos que comprenden celulosa microcristalina (MCC) en presencia de ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.

En atención a ello, cabe resaltar que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es el de *proporcionar una forma de dosificación anticonceptiva en la cual el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico sea suficientemente estable y el progestágeno, es decir la drospirenona, sea liberado de manera suficientemente rápida.*

Por consiguiente, y en vista de las enseñanzas de D1, los inventores de la presente solicitud se enfrentaron al desafío de proporcionar una liberación rápida del progestágeno y al mismo tiempo mantener la estabilidad del folato (que es sensible a la humedad) en la composición final. Esto surge claramente a partir de lo divulgado en la página 35, segundo párrafo, del Capítulo Descriptivo.

D1 no hace referencia alguna al problema planteado que pretende resolver la presente invención. Además, desde un principio, una persona medianamente versada en la materia no habría considerado someter a la formulación de la presente invención a una granulación húmeda debido a la inestabilidad del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. Este fue precisamente el motivo por el cual los inventores emplearon la compresión directa en sus primeros intentos de formular una forma de dosificación que proporcione una liberación rápida de la drospirenona. Sin embargo, y tal como se muestra en los ejemplos 1 a 4 de la presente solicitud, estas formulaciones elaboradas por compresión directa no exhibieron una liberación suficientemente rápida de la drospirenona.

A fin de sustentar estos argumentos, me permito hacer referencia a las enseñanzas y a los datos exhibidos en el libro de Remington que demuestran que al cambiar de una compresión directa a una granulación se espera una disminución en la velocidad de liberación (véase la página 549, Figura 31-9, Edición 18; Anexo 1). Además, Lieberman y colaboradores (Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets) proporcionan una enseñanza similar en relación con la MCC (véase el párrafo de la página 175 que se refiere al producto "Avicel"; Anexo 2) cuando manifiestan lo siguiente:

“Cuando se granula en húmedo, se seca y se comprime, ésta (MCC) no se desintegra tan fácilmente como cuando se la utiliza en seco. Puede ser empleada con casi todos los fármacos excepto con aquéllos que son sensibles a la humedad (tales como la aspirina, la penicilina, las vitaminas), a menos que sea sometida a un secado hasta alcanzar un contenido de agua inferior al 1% y luego sea manufacturada en un área deshumedecida”. (subrayado fuera del texto)

Dado que en la compresión directa la MCC no está húmeda, cabe concluir que el arte previo citado no sugiere el uso de MCC y la granulación húmeda una vez que una persona medianamente versada en la materia comprobó que la compresión directa es inefectiva para proporcionar una liberación rápida. Por el contrario, tanto Remington como Liebermann et al., postulan teorías en contra de tal uso, pues indican que la MCC húmeda no se desintegra tan bien como cuando se encuentra seca.

Asimismo, Liebermann et al., enseña claramente que la MCC no debe ser empleada junto con fármacos sensibles a la humedad (véase más arriba). Por ende no se esperaría que se utilizara este excipiente debido a que el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico es precisamente uno de tales fármacos sensibles a la humedad.

Por consiguiente, los inventores de la presente solicitud tuvieron que verse enfrentados al desafío técnico que represente el hecho de que el ácido tetrahidrofólico no sería estable en condiciones de granulación y no sería compatible con el uso de MCC húmeda (véase el Anexo 2. discutido más arriba).

Por tal motivo, fue altamente sorprendente descubrir que las composiciones granuladas que se reclaman en la presente solicitud, que comprenden MCC húmeda y un tetrahidrofolato, exhiben tanto una velocidad de liberación satisfactoria del progestágeno como una estabilidad suficiente del folato, tal como se demuestra en los Ejemplos 5 y 6 del Capítulo Descriptivo.

En su análisis la Examinadora señala 3 efectos que se desprenden de los ejemplos de la presente solicitud, y concluye que estos resultados o efectos no están asociados a ninguna de las características técnicas de la composición farmacéutica reclamada. En vista de las modificaciones realizadas en la nueva Reivindicación 1, me permito contradecir los argumentos de la Examinadora, de la siguiente manera:

- La Examinadora señala que el folato es más estable en un envase cerrado que en un envase abierto a temperaturas mayores. Al respecto, cabe destacar que la comparación de la estabilidad en condiciones diferentes carece de relevancia, lo importante en este caso es que en todos los Ejemplos 1 a 6 se obtiene una estabilidad satisfactoria (es decir, suficiente) del folato. Esto probablemente no sea sorprendente en el caso de los ejemplos de compresión directa (Ejemplos 1 a 4), pero es totalmente inesperado y sorprendente en el caso de las composiciones que se obtiene por medio de granulación (Ejemplos 5 y 6).

- Tal y como lo afirma la Examinadora la liberación del EE y el THF es inmediata, mientras que la drospirenona se libera en forma lenta e insatisfactoria cuando se emplea la compresión directa (ejemplos 1 a 4), mientras que la drospirinona se libera suficientemente rápido al emplear la granulación (Ejemplos 5 y 6).

- Ahora bien, cabe señalar que todos los ejemplos, con excepción del Ejemplo 3, comprenden croscarmelosa sódica. Si bien es correcto que se agrega mayor cantidad de croscarmelosa en el Ejemplo 5 que en el Ejemplo 4, también es preciso resaltar que en el Ejemplo 6 se emplea la misma cantidad de croscarmelosa sódica que en el Ejemplo 4. Así las cosas, los Ejemplos 5 y 6 muestran una liberación suficientemente rápida de la drospirenona, por lo que la croscarmelosa sódica no es el factor que incrementa la disolución de la drospirenona, son los gránulos que comprenden drospirenona y MCC los que producen este efecto.

- Finalmente, cabe reiterar que los problemas combinados que se discutieron más arriba (lograr una liberación rápida de la drospirenona y mantener simultáneamente la estabilidad del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico) no se pueden resolver en forma aislada, pues es esperable que el empleo de la granulación para resolver el problema de la liberación rápida afecte directamente al otro problema, es decir, la estabilidad del ácido tetrahidrofólico. Los inventores de la presente invención tuvieron que resolver estos dos problemas interrelacionados en forma simultánea. Además, cabe destacar que es muy usual en las jurisdicciones mayores, incluyendo Europa (por ejemplo), que un problema no pueda ser separado en dos problemas parciales, en particular, si es esperable que la solución a uno de los problemas afecte el resultado con respecto al otro problema.

Por lo tanto, la solución que proponen los inventores a los dos problemas planteados habría sido percibida como “incompatible” por una persona medianamente versada en la materia al momento en que se presentó la solicitud prioritaria correspondiente a la presente solicitud colombiana en estudio. Es decir, no habría habido ninguna expectativa razonable de éxito.

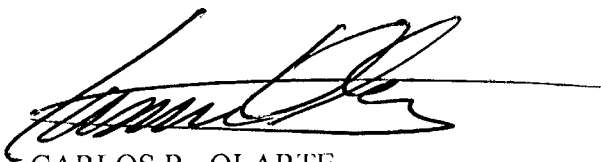
Con base a lo expuesto, se puede concluir que la solución a los problemas planteados en la presente solicitud no era obvia al momento en que se presentó la solicitud prioritaria correspondiente a la presente solicitud colombiana en estudio, en particular, si dicha solución no se analiza en forma aislada y se resuelve en conjunto tal como se describe en el caso de la presente invención. Por consiguiente, el objeto de las presentes reivindicaciones reviste nivel inventivo.

Ahora bien, al respecto de las reivindicaciones dirigidas a un procedimiento de fabricación (nuevas Reivindicaciones 15 y 16), cabe destacar que estas reivindicaciones incluyen las mismas características de granulación, MCC y ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, por lo que son inventivas con base a los mismos conceptos que los productos resultantes.

A la luz de lo anterior, es posible concluir que la formulación aquí reclamada es plenamente patentable debido a que no hay referencias en los documentos citados por la Examinadora que afecte o desvirtúen la novedad o el nivel inventivo de la materia reclamada por la presente solicitud.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Anexo 1. GENARO A. et al. Remington's Pharmaceutical Sciences; Chapter 31, pages 594 & 1635; 18th Edition; 1990
- Anexo 2. LIEERMAN A. et al. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1; MARCEL DEKKER; pages 175, 549 & 550; 1989;
- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por 7 reivindicaciones adicionales.

Remington's
Pharmaceutical
Sciences

Eighteenth Edition

Remington's Pharmaceutical Sciences . . . a treatise on the theory and practice of the pharmaceutical sciences; with essential information about pharmaceutical and medicinal agents; also a guide to the professional responsibilities of the pharmacist as the drug-information specialist of the health team . . . A textbook and reference work for pharmacists, physicians and other practitioners of the pharmaceutical and medical sciences.

EDITORS

Alfonso R. Gennaro, <i>Chairman</i>	Thomas Medwick
Grafton D. Chase	Edward G. Rippie
Ara Der Marderosian	Joseph B. Schwartz
Stewart C. Harvey	Ewart A. Swinyard
Daniel A. Hussar	Gilbert L. Zink

AUTHORS

The 109 chapters of this edition of *Remington's Pharmaceutical Sciences* were written by the editors, by members of the Editorial Board, and by other authors listed on pages ix to xi.

Managing Editor

John E. Hoover

Editorial Assistant

Bonnie Brigham Packer

Director

Allen Misher 1985-1990

Eighteenth Edition—1990

Published in the 170th year of the
PHILADELPHIA COLLEGE OF PHARMACY AND SCIENCE

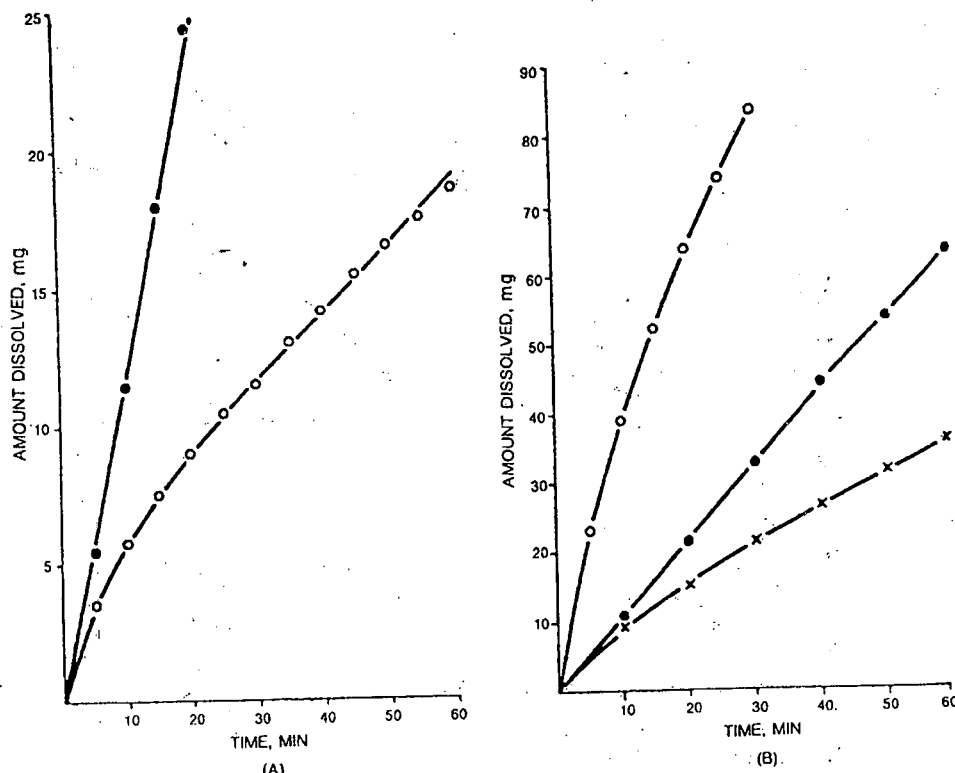


Fig 31-8. Effect of lubricant on the dissolution rate of tablets.⁶

(A) Effect of magnesium stearate on dissolution rate of salicylic acid from rotating disks made from fine salicylic acid powder. Key: O, 3% magnesium stearate; ●, no lubricant added. (B) Effect of lubricant on dissolution rate of salicylic acid contained in compressed tablets (formula A). Key: X, 3% magnesium stearate; ●, no lubricant; O, 3% sodium lauryl sulfate.

dissolution characteristics of the tablets and not the method of granulation per se. Figure 31-9 shows the effect of different granulation methods on the dissolution rate of tablets.

Effects of Compression Force on Dissolution Rate

In his early studies of the physics of tablet compression, Higuchi (1953), pointed to the great influence of the com-

pressional force employed in the tableting process on the apparent density, porosity, hardness, disintegration time and average primary particle size of compressed tablets. There is always a competing relationship between the en-

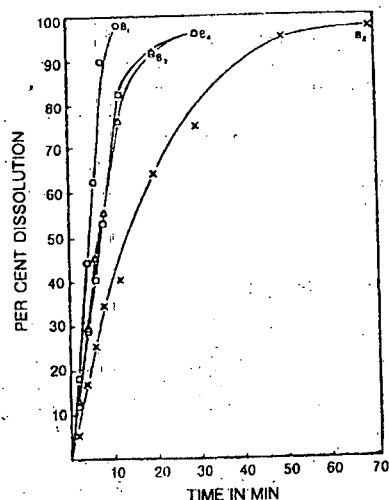


Fig 31-9. Effect of manufacturing process on the dissolution rate of tablets.⁷

Key: B₁ Direct compression with spray dried lactose, B₂ Wet granulation with ethylcellulose and lactose, B₃ Acacia mucilage and lactose, B₄ Starch paste and lactose.

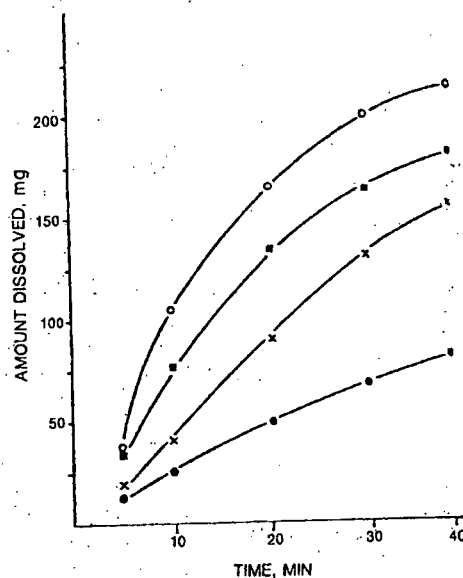


Fig 31-10. Effect of precompression pressure on the dissolution rate of tablets.⁴

Key: Effect of precompression pressure on dissolution rate of salicylic acid contained in compressed tablets. Key: ●, 715 Kg.; X, 1430 Kg.; ■, 2860 Kg.; O, 5730 Kg. pressure per cm.² (Average of five tablets each, formula D.)

the added ingredients are selected in order to give the tablet formulation the desirable physical characteristics allowing the rapid compression of tablets. After compression the tablets must have a number of additional attributes such as appearance, hardness, disintegration ability, appropriate dissolution characteristics and uniformity which also are influenced both by the method of preparation and by the added materials present in the formulation. In the preparation of compressed tablets the formulator also must be cognizant of the effect which the ingredients and methods of preparation may have on the availability of the active ingredients and hence the therapeutic efficacy of the dosage form. In response to a request by physicians to change a dicumarol tablet in order that it might be broken more easily, a Canadian company reformulated to make a large tablet with a score. Subsequent use of the tablet containing the same amount of drug substance as the previous tablet, resulted in complaints that larger-than-usual doses were needed to produce the same therapeutic response. On the other hand, literature reports indicate that the reformulation of a commercial digoxin tablet resulted in a tablet, although containing the same quantity of drug substance, that gave the desired clinical response at half its original dose. Methods and principles that can be used to assess the effects of excipients and additives on drug absorption have been reviewed.^{2,14,15} See Chapters 36, 75 and 76.

Tablet Ingredients

In addition to the active or therapeutic ingredient, tablets contain a number of inert materials. The latter are known as additives or *excipients*. They may be classified according to the part they play in the finished tablet. The first group contains those which help to impart satisfactory processing and compression characteristics to the formulation. These include diluents, binders and glidants and lubricants. The second group of added substances helps to give additional desirable physical characteristics to the finished tablet. Included in this group are disintegrants, colors, and in the case of chewable tablets, flavors and sweetening agents, and in the case of controlled-release tablets, polymers or waxes or other solubility-retarding materials.

Although the term *inert* has been applied to these added materials, it is becoming increasingly apparent that there is an important relationship between the properties of the excipients and the dosage forms containing them. Preformulation studies demonstrate their influence on stability, bioavailability, and the processes by which the dosage forms are prepared. The need for acquiring more information and use standards for excipients has been recognized in a joint venture of the Academy of Pharmaceutical Sciences and the Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain. The result is called the *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. This reference is now distributed widely throughout the world.¹⁶

Diluents

Frequently the single dose of the active ingredient is small and an inert substance is added to increase the bulk in order to make the tablet a practical size for compression. Compressed tablets of dexamethasone contain 0.75 mg steroid per tablet; hence, it is obvious that another material must be added to make tableting possible. Diluents used for this purpose include dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, cellulose, kaolin, mannitol, sodium chloride, dry starch and powdered sugar. Certain diluents, such as mannitol, lactose, sorbitol, sucrose and inositol, when present in sufficient quantity, can impart properties to some compressed tablets that permit disintegration in the mouth by chewing.

Such tablets commonly are called *chewable tablets*. Upon chewing, properly prepared tablets will disintegrate smoothly at a satisfactory rate, have a pleasant taste and feel and leave no unpleasant aftertaste in the mouth. Diluents used as excipients for direct compression formulas have been subjected to prior processing to give them flowability and compressibility. These are discussed under *Direct Compression*, page 1645.

Most formulators of immediate-release tablets tend to use consistently only one or two diluents selected from the above group in their tablet formulations. Usually, these have been selected on the basis of experience and cost factors. However, in the formulation of new therapeutic agents the compatibility of the diluent with the drug must be considered. For example, calcium salts used as diluents for the broad-spectrum antibiotic tetracycline have been shown to interfere with the drug's absorption from the gastrointestinal tract. When drug substances have low water solubility, it is recommended that water-soluble diluents be used to avoid possible bioavailability problems. Highly adsorbent substances, eg, bentonite and kaolin, are to be avoided in making tablets of drugs used clinically in small dosage, such as the cardiac glycosides, alkaloids and the synthetic estrogens. These drug substances may be adsorbed to the point where they are not completely available after administration. The combination of amine bases with lactose, or amine salts with lactose in the presence of an alkaline lubricant, results in tablets which discolor on aging.

Microcrystalline cellulose (Avicel) usually is used as an excipient in direct compression formulas. However, its presence in 5 to 15% concentrations in wet granulations has been shown to be beneficial in the granulation and drying processes in minimizing case-hardening of the tablets and in reducing tablet mottling.

Many ingredients are used for several different purposes, even within the same formulation. For example, corn starch can be used in paste form as a binder. When added in drug or suspension form, it is a good disintegrant. Even though these two uses are to achieve opposite goals, some tablet formulas use corn starch in both ways. In some controlled-release formulas, the polymer hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) is used both as an aid to prolong the release from the tablet, as well as a film-former in the tablet coating. Therefore, most excipients used in formulating tablets and capsules have many uses, and a thorough understanding of their properties and limitations is necessary in order to use them rationally.

Binders

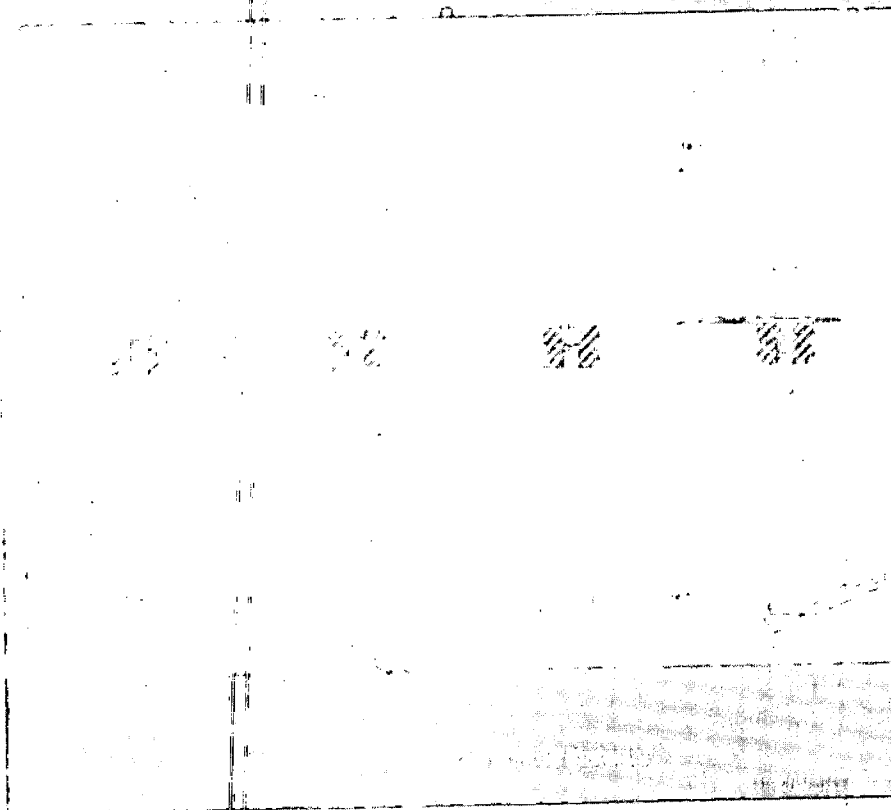
Agents used to impart cohesive qualities to the powdered material are referred to as *binders* or *granulators*. They impart a cohesiveness to the tablet formulation which insures the tablet remaining intact after compression, as well as improving the free-flowing qualities by the formulation of granules of desired hardness and size. Materials commonly used as binders include starch, gelatin and sugars as sucrose, glucose, dextrose, molasses and lactose. Natural and synthetic gums which have been used include acacia, sodium alginate, extract of Irish moss, panwar gum, ghatti gum, mucilage of isapol husks, carboxymethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, Veegum and larch arabogalactan. Other agents which may be considered binders under certain circumstances are polyethylene glycol, ethylcellulose, waxes, water and alcohol.

The quantity of binder used has considerable influence on the characteristics of the compressed tablets. The use of too much binder or too strong a binder will make a hard tablet which will not disintegrate easily and which will cause excessive wear of punches and dies. Differences in binders used

Pharmaceutical Dosage Forms: FABRICATION Volume 1

Second Edition, Reprinted and expanded

Edited by Herbert A. Lieberman,
Associate Professor, and Joseph B. Schwartz



14

Library of Congress Cataloging-In-Publication Data

Pharmaceutical dosage forms--tablets / edited by Herbert A. Lieberman,
Leon Lachman, Joseph B. Schwartz. -- 2nd ed., rev. and expanded.

p. cm.

Includes index.

ISBN 0-8247-8044-2 (v. 1 : alk. paper)

1. Tablets (Medicine) 2. Drugs--Dosage forms. I. Lieberman,
Herbert A. II. Lachman, Leon. III. Schwartz, Joseph B.

[DNLM: 1. Dosage Forms. 2. Drugs--administration & dosage. QV
785 P535]

RS201.T2P46 1989

615'.191--dc19

DNLM/DLC

for Library of Congress

89-1629

CIP

Copyright © 1989 by MARCEL DEKKER, INC. All Rights Reserved

Neither this book nor any part may be reproduced or transmitted in
any form or by any means, electronic or mechanical, including photo-
copying, microfilming, and recording, or by any information storage
and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

MARCEL DEKKER, INC.

270 Madison Avenue, New York, New York 10016

Current printing (last digit):

12

PRINTED IN THE UNITED STATES OF AMERICA

to conventional manufacturing techniques, especially to wet granulation. There are many classical theories that attempt to explain the mode of action of disintegrants, especially starches. One theory is that the disintegrant forms pathways throughout the tablet matrix that enable water to be drawn into the structure by capillary action, thus leading to disruption of the tablet. An equally popular concept relates to the swelling of starch grains on exposure to water, a phenomenon that physically ruptures the particle-particle bonding in the tablet matrix. Neither of these mechanisms explains the dramatic explosion that often takes place when tablets containing starch are exposed to water. Unique work carried out by Hess [72] would seem to suggest that on compression there is a significant distortion of the starch grains. On exposure to water, these grains attempt to recover their original shape, and in so doing release a certain amount of stress which, in effect, is responsible for the destruction of interparticulate hydrogen bonds and causes the tablet to be literally blown apart. Starch thus functions as the classical disintegrant. Starch 1500, by virtue of its manufacturing process, retains the disintegrant qualities of the parent cornstarch. These qualities make it a versatile disintegrating agent as both an internal and external disintegrant in tablet formulations (Example 19).

Avicel (microcrystalline cellulose) is a highly effective disintegrant. It has a fast wicking rate for water, hence, it and starch make an excellent combination for effective and rapid disintegration in tablet formulations. One drawback to its use is its tendency to develop static charges with increased moisture content, sometimes causing striation or separation in the granulation. This can be partially overcome by drying the cellulose to remove the moisture. When wet-granulated, dried, and compressed, it does not disintegrate as readily as when unwetted. It can be used with almost all drugs except those that are moisture-sensitive (such as aspirin, penicillin, and vitamins) unless it is dried to a moisture content of less than 1% and then handled in a dehumidified area.

Solka floc (purified wood cellulose) is a white, fibrous, inert, neutral material that can be used alone or in combination with starch as a disintegrating agent for aspirin, penicillin, and other drugs that are pH- and moisture-sensitive. Its fibrous nature endows it with good wicking properties and is more effective when used in combination with clays such as kaolin, bentonite, or Veegum. This combination is especially effective in tablet formulations possibly having a high moisture content (such as ammonium chloride, sodium salicylate, and vitamins).

Alginic acid is a polymer derived from seaweed comprising D-mannuronic and L-glucuronic units. Its affinity for water and high sorption capacity make it an excellent disintegrant. It is insoluble in water, slightly acid in reaction, and should be used only in acidic or neutral granulations. It can be used with aspirin and other analgesic drugs. If used with alkaline salts or salts of organic acids, it tends to form soluble or insoluble alginates that have gelling properties and delay disintegration. It can be successfully used with ascorbic acid, multivitamin formulations, and acid salts of organic bases.

Explotab (sodium starch glycolate) is a partially substituted carboxymethyl starch consisting of granules that absorb water rapidly and swell. The mechanism by which this action takes place involves accelerated absorption of water leading to an enormous increase in volume of granules. This results in rapid and uniform tablet disintegration. Explotab is official in the N.F. XVI.

577 16

ranging from 5 to 35% of the final tablet weight. The major benefits derived from addition of PEG to tablet granulations include prolonging disintegration time and improving the tablet surface texture in instances where the addition of certain medicaments to the formulation might result in a tablet with a rough or pitted surface. The inclusion of varying percentages of PEG 6000 or 8000 to a formulation aids in increasing the attainable hardness of many directly compressible tablet vehicles as well as improving the compressibility of some marginally acceptable granulations. Also, the PEG 6000 or 8000 does not have any discernible flavor or mouth-feel characteristics of its own. Polyethylene glycol, being inert, is compatible with most medicaments that may be incorporated in the tablet formulation. This material can be added to a powder mixture before wet-granulating, added with flavors and lubricants after the granulation is dried, or added to a direct-compression vehicle prior to mixing.

The quantity of PEG added to direct-compression tablet bases is determined by the physical characteristics of each individual vehicle. Some formulations possess a slow disintegration profile of their own and compress to a hardness sufficient to give the desired 5- to 10-min dwell time in the oral cavity. This desired, slow, in vivo disintegration is not possible with some bases because of the rapid disintegration characteristics of the tablet components. Addition of PEG (20-30%) will, in many instances, slow disintegration (erosion) to the desired time interval [43]. Incorporation of PEG in tablets containing medicament in the 30+ percentage range may improve particle cohesive forces, compression characteristics, and tablet hardness values in those instances where addition of the medicament results in a poor or marginally acceptable product.

Addition of polyethylene glycol to a wet-granulated tablet base will also aid binding and improve the organoleptic quality of the product, but its use in this type of granulation is mostly relegated to the latter function, as tablet disintegration can be controlled by the incorporation of different binders or binder concentrations. The resulting tablet will have a soft, wet, and spongy consistency, difficult to compress, susceptible to picking and binding, as well as possessing an exceptionally long (20-30 min) in vivo disintegration time if the quantity of PEG added to a wet-granulated vehicle is excessive. Polyethylene glycol is best added externally with flavor and lubricants when incorporated in a wet granulation tablet base.

Other Fillers

Other fillers suitable for inclusion into compressed lozenge tablet base include dicalcium phosphate (Emcompress [88]), calcium sulfate (powder or Compactrol [90]), calcium carbonate, and lactose [44]. These materials, when added in varying percentages, aid in the densification of the granulation to improve flow and die fill characteristics. Dicalcium phosphate, Compactrol, and lactose can be used in either wet granulations or direct-compression vehicles, while powdered calcium sulfate and calcium carbonate are most suitable for wet-granulated tablet bases.

Microcrystalline cellulose (Avicel) is another filler suitable for incorporation into both wet and direct-compression granulations, as an aid in improving marginal compression characteristics of a formulation. Avicel is available in a variety of particle sizes as well as in anhydrous form, and is suitable for moisture-sensitive medicaments or for materials that are sticky or hygroscopic [45]. Some disadvantages of microcrystalline cellulose

17

548

in lozenge tablet base include (a) diminution of granulation flow characteristics when this material is incorporated in concentrations above 20%; (b) decrease in lozenge disintegration time due to the exceptional disintegration properties of Avicel; (c) production of a particulate disintegration instead of a smooth erosion of the lozenge; (d) reduction in organoleptic appeal due to the starchy, fibrous, and drying mouth-feel imparted to the lozenge as it dissolves in the oral cavity. Avicel added in concentrations of less than 20% can improve the compression of marginally compressible tablet granulations without imparting many of the above-mentioned negative characteristics to the product. A summary of tablet vehicle components is presented in Table 7.

Binders

The function of a binder in a wet-granulated tablet base is to hold together as discrete granules the particulate matter that forms as a result of the granulating procedure. The binder is also the major contributor to final tablet hardness, since the type and concentration of binder present will enhance the intragranular forces in each individual granule as well as the intergranular forces, which are the bonding forces between granules [31].

When preparing a tablet granulation, if the intragranular force is greater than the intergranular force, the tablet will break, leaving an irregular and rough surface on the fracture line; but if the intergranular force or forces are greater, the fracture will be smooth. When compressing quantities of active ingredients into direct-compression vehicles, the intergranular forces must be maintained at a level sufficient to produce tablets with acceptable hardness and compression characteristics of their own. As these materials are added to a direct-compression tablet base, the level and efficiency of the intergranular forces of the tablet base are reduced, resulting in a lessening of tablet hardness, compression, and, in some instances, flow characteristics. At a certain critical concentration (different for each medicament in each individual tablet vehicle), the compression quality or attainable hardness values fall out of the acceptable range. Additional binder is required when this situation occurs, to form particles possessing sufficient intergranular force to produce a tablet within the required hardness and compression parameters.

Remedial actions required to improve direct-compression granulations may include (a) the addition of more tablet base to lower medicament concentration; (b) the incorporation of adjunct materials designed to improve the compression quality (e.g., PEG 6000 or 8000). A major disadvantage of adding more tablet vehicle is an increase in final tablet size and weight. The alternative, if neither of the above approaches proves acceptable, may be conversion to the preparation of a wet-granulated tablet base.

Since the compressed-tablet lozenge weight is in the range of 1.5–4.0 g, medicament concentration usually will not exceed 20%, a level that is suitable for compression into most directly compressible granulations. Use of wet granulation is reserved for improvement of organoleptic quality of the tablet, prolonging disintegration time, or the preference of the formulator for the wet granulation method of tablet base preparation.

Binders that are most effective in the wet granulation of compressed-tablet lozenges include acacia, corn syrup, sugar syrup, gelatin, polyvinylpyrrolidone, tragacanth, and methylcellulose. These ingredients are effective in increasing the intergranular forces while at the same time helping to improve the demulcent and surface texture characteristics of the lozenge when it is dissolving in the oral cavity.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una forma de dosificación unitaria, oral y sólida caracterizada porque comprende
 - i) ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una de sus sales aceptable desde el punto de vista farmacéutico; y
 - ii) gránulos que comprenden drospirenona y celulosa microcristalina.
2. La forma de dosificación de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque comprende un estrógeno.
3. La forma de dosificación de acuerdo con la Reivindicación 2, caracterizada porque el estrógeno se selecciona del grupo formado por etinilestradiol, estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, mestranol y sulfato de estrona.
4. La forma de dosificación de acuerdo con la Reivindicación 3, caracterizada porque el estrógeno es etinilestradiol.
5. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la drospirenona se encuentra en forma micronizada.
6. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el ácido tetrahidrofólico es una sal del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
7. La forma de dosificación de acuerdo con la Reivindicación 6, caracterizada porque la sal del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico es la sal de calcio.
8. La forma de dosificación de acuerdo con la Reivindicación 7, caracterizada porque la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se encuentra en forma cristalina.
9. La forma de dosificación de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizada porque la forma cristalina es la forma cristalina Tipo I.

10. La forma de dosificación oral y sólida de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque la unidad de dosificación oral y sólida está en forma de comprimido, cápsula o sachet.

11. La forma de dosificación oral y sólida de acuerdo con la Reivindicación 10, caracterizada porque la unidad de dosificación oral y sólida está en forma de comprimido.

12. La forma de dosificación oral y sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque comprende entre 2 y 4 mg de drospirenona.

13. La forma de dosificación oral y sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 11, caracterizada porque comprende una cantidad de estrógeno correspondiente a una cantidad terapéuticamente equivalente de etinilestradiol de 0,01 y 0,05 mg.

14. La forma de dosificación oral y sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 13, caracterizada porque comprende 2-4 mg de drospirenona y 0.01 a 0.05 mg de etinilestradiol.

15. Un proceso para la fabricación de una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque comprende los pasos de:

- (i) someter la drospirenona y la celulosa microcristalina a un proceso de granulación,
- (ii) mezclar el ácido 5-metil-6(S)-tetrahidrofólico o una de sus sales con los gránulos formados en el paso (i), y
- (iii) opcionalmente continuar con el proceso de granulación, y/o
- (iv) opcionalmente recolectar los gránulos,
- (v) formular los gránulos obtenidos en formas de dosificación unitarias, orales y sólidas.

16. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 15, caracterizado porque el paso de granulación se lleva a cabo mediante granulación en lecho fluido.

17. Una preparación farmacéutica o conjunto de elementos (kit), caracterizada

20

porque consiste esencialmente de 21, 22, 23 ó 24 unidades de dosificación orales y sólidas tal como se definen en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, envasadas en forma separada y extraíbles en forma individual, y colocadas en una unidad de envase, y 7, 6, 5 ó 4 unidades de dosificación orales y sólidas, envasadas en forma separada, extraíbles en forma individual y colocadas en una unidad de envase, que contienen ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico como único principio activo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0088716

Bogotá D.C., Agosto 19 de 2014 - 16:47:59

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	78633	24/07/2014		464.000.00
RECIBO DE CA	999999999	86027	11/08/2014		520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
			<u>\$31.000.00</u>

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-101248- -00006-0000

Fecha: 2014-08-27 16:57:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 19 de 2014 - 16:48:00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0087030

Bogotá D.C., Agosto 13 de 2014 - 11:09:09

RECIBIDO DE : OLARTE RAISBECK

NI 8.301.228.706

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	664115756	11/08/2014	4.928.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
6	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	186.000.00
				\$186.000.00

SON: **CIENTO OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-101248- -00006-0000

Fecha: 2014-08-27 16:57:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 13 de 2014 - 11:09:12