

GÓMEZ-PINZÓN ZULETA

DESDE 1992

Doctor
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comerc
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-145004- -00010-0000

Fecha: 2014-12-24 11:45:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 53-54

Asunto: **Radicación No.:** **13-145004**
Trámite: **11**
Evento: **379**
Actuación: **519**
Oficio No.: **12326**
Referencia: **Respuesta Oficio de Fondo**

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 80.421.942 de Bogotá y con la tarjeta profesional No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, en calidad de apoderado del solicitante **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.**, doy respuesta al **Oficio No. 12326**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y de acuerdo con los siguientes argumentos:

1. Título:

En primer lugar el Examinador solicita modificar el título para incluir el principio activo ciprofloxacino. En cumplimiento de lo solicitado, se modifica el título de la invención para quedar como "Composición Farmacéutica Oral de Liberación Modificada que contiene Ciprofloxacino".

2. Reivindicaciones:

Asimismo, me permito mencionar que junto con este memorial de respuesta se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio. A partir de las reivindicaciones 1-10 como fueron presentadas en respuesta a la oposición presentada por la sociedad Procaps S.A., se modifica el capítulo reivindicatorio como se detalla en la siguiente tabla:

Reivindicación Actual	Reivindicación Anterior	Modificaciones	Soporte en la Descripción
-----------------------	-------------------------	----------------	---------------------------

GÓMEZ-PINZÓN ZULETA

DESDE 1992

1	1	Se modifica la reivindicación 1 para hacer la distinción entre los dos tipos de gránulos que conforman el comprimido. Se incluyen los excipientes usados como polímero formador de matriz y polímero retardante y se indica que los dos granulados se encuentran en mezcla comprimida	Páginas 16 y 17, página 10, renglón 25 a página 11, renglón 11, páginas 12 y 13
-	2	Se elimina	-
-	3	Se elimina	-
2	4	Sin modificaciones	-
3	5	Se eliminan los excipientes adicionales del comprimido dejando únicamente el recubrimiento opcional sobre el comprimido	-
4	6	Se sustituye el término “contenido” por “porcentaje en peso” para mayor claridad, se especifican los ingredientes etilcelulosa y HPMC para una correcta dependencia con respecto a la reivindicación 1 y se especifican los porcentajes en peso para todos los ingredientes	Tabla 4
-	7	Se elimina	
-	8	Se elimina	
5	9	Sin modificaciones	-
6	10	Se incluyen los ingredientes ciprofloxacino clorhidrato, HPMC y etilcelulosa. Se detallan las etapas para mayor claridad	Páginas 16 y 17

Las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio no implican de ninguna manera una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

3. Determinación del Estado de la Técnica:

El Examinador cita los siguientes documentos como relevantes para patentabilidad:

PEI, ZHI-GIANG et al., Progress in Pharmaceutical Sciences, 2007-11, "Optimization of Levofloxacin Hydrochloride Sustained-Release Tablets by Central Composite Design" (en lo sucesivo D1)

WO2006060672 (en lo sucesivo D2)

WO2003035177 (en lo sucesivo D3)

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 74 (2010) 332-339 (en lo sucesivo D4)

WO2003053402 (en lo sucesivo D5)

y

US20030104052 (en lo sucesivo D6).

3.1. Análisis de Novedad:

El Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, señala en el inciso 9.4 "Análisis de novedad" las acciones a seguir para determinar la novedad de la invención, tal como se transcribe a continuación:

"9.4 Análisis de la novedad"

Para determinar la novedad de una invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica.

No hay que olvidar que el tenor de las reivindicaciones es el que determina el alcance de la protección conferida por la patente (Art. 51). Por ello, al analizar la novedad se deben interpretar las reivindicaciones tomando el sentido más amplio de las definiciones empleadas (véase claridad y soporte de las reivindicaciones).

Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva."
(Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina. Secretaría General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y Oficina Europea de Patentes. Año 2004. Disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

Con base en este criterio, para la evaluación de la novedad, se deben identificar las características técnicas de las reivindicaciones, se debe comprender perfectamente la materia divulgada en el documento del estado de la técnica y se debe comparar **elemento por elemento** de la invención tal como está definido en las reivindicaciones con los del estado de la técnica. Tal como lo menciona el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención, "...Si una característica, **aunque sea banal**, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva" (lo subrayado es nuestro).

Ahora bien, en la Resolución, el Examinador señala falta de novedad del comprimido reclamado frente a los documentos D1, D5 y D6, y realiza un análisis de novedad comparando las características técnicas esenciales con las de estos tres documentos. Sin embargo, llama la atención que **el Examinador omite dentro de su análisis al primer granulado, mismo que también es una característica esencial** ya que sin éstos gránulos no se obtendrían los niveles plasmáticos mostrados en la Figura 1 de la presente solicitud. Respetuosamente consideramos que el análisis de novedad debe incluir todos y cada uno de los elementos recitados en las reivindicaciones tal como lo señala el Manual arriba citado.

Ahora bien, considerando la materia actualmente reclamada en el capítulo reivindicatorio, procederemos al análisis de novedad, comparando **elemento por elemento** de la invención tal como está definido en las reivindicaciones contra los documentos D1, D5 y D6, por separado.

D1) PEI, ZHI-GIANG *et al*

La falta de novedad alegada por el Examinador está basada en el resumen de este documento, sin embargo el solicitante considera apropiado analizar el documento D1 en su totalidad. Se anexa la traducción al castellano correspondiente.

Las diferencias entre el documento D1 y la invención reclamada se explican a continuación:

El documento D1 divulga una formulación para tabletas de liberación sostenida de **clorhidrato de levofloxacinó** por medio del método de **diseño compuesto central (Central Composite Design)**. Para ello se utilizaron HPMC y EC como materiales de matriz.

La página 4 del documento D1 describe en su figura 1 que *"la fórmula optimizada para la prescripción es: HPMC 16%, EC 13%, fármaco principal 60% (es decir, 300 mg de levofloxacin), lactosa 10%"* (véase la página 8 del documento traducido). En contraste, la invención reclamada no utiliza esta fórmula. Además en ningún momento D1 describe el uso de polímeros retardantes ni la presencia de dos tipos de gránulos.

Asimismo, D1 lleva a cabo la liberación sostenida de la siguiente forma: *"...se especula que el proceso de liberación del fármaco de las tabletas de liberación sostenida: en cuanto las tabletas de liberación sostenida se encuentran en una superficie acuosa, se hidratan rápidamente convirtiéndose en una capa de gel. En sus estados temprano y medio, la velocidad de liberación depende principalmente de la solubilidad del fármaco en la diferencia de concentración interior y exterior de la capa de gel, así como del espesor de la capa en sí. El rendimiento depende principalmente de la difusión y en su periodo final se atiene a la disolución gradual de la capa de gel. En tanto que la diferencia de concentración interna y externa de la capa de gel disminuye gradualmente, el rendimiento del mecanismo de disolución farmacéutico depende principalmente de la disolución del material portador..."* (página 10, último párrafo del documento traducido).

En contraste, el mecanismo de liberación del fármaco en la composición reclamada es completamente diferente, ya que no contiene ningún excipiente que al momento de hidratarse en medio acuoso forme una capa de gel. Evidentemente tampoco existe en la composición reclamada una disolución gradual de dicha capa de gel.

Las diferencias anteriores pueden visualizarse más claramente en la siguiente tabla, en donde se compara elemento por elemento la invención reclamada contra el D1:

D1	Invencción reclamada
Una tableta de liberación sostenida que contiene:	Un comprimido de liberación controlada para administración oral que contiene
Levofloxacino clorhidrato	ciprofloxacino clorhidrato,
Sistema matricial polimérico que al hidratarse <u>forma un gel</u>	caracterizado porque el principio activo se encuentra en dos diferentes tipos de gránulos:
No señala	a) un <u>primer tipo de gránulos</u> formados por ciprofloxacino clorhidrato; y
No señala	b) un <u>segundo tipo de gránulos</u>
Hidroxipropilmetilcelulosa como material <u>formador de matriz</u>	que contienen por ciprofloxacino clorhidrato e hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular,
Etilcelulosa (EC) como material <u>formador de matriz</u>	y que están recubiertos por una <u>capa de etilcelulosa</u>
incluye diluyente aglutinante, un diluyente y un deslizante	en donde los dos granulados se encuentran en una mezcla comprimida con un agente diluyente aglutinante, un diluyente y un deslizante

De acuerdo a lo anterior, la presente invención es novedosa a la luz del documento D1, ya que la materia objeto de las reivindicaciones **no es idéntica** a la materia de este documento.

D5) WO2003053402

Este documento describe una tableta que contiene a) un núcleo de matriz que comprende **etilcelulosa intragranular**, un principio activo soluble en agua y **etilcelulosa extragranular**, y b) una capa de recubrimiento que contiene polímero hidrofóbico, rodeando el núcleo de matriz, en donde el **recubrimiento es de etilcelulosa**, así como un método para preparar formas de dosificación sin involucrar calor, agua u otros solventes, por ejemplo por **granulación en seco**. La composición también contiene lubricantes, diluentes, humectantes y antiadherentes.

Aunque tanto la invención reclamada como la tableta de D5 contienen etilcelulosa, no son idénticas. En la tableta de D5 la etilcelulosa está contenida en tres diferentes porciones dentro de la tableta (ver página 17, líneas 28-33 y página 18 líneas 1-16 de D5): Estas tres porciones son: a) dentro de los gránulos (celulosa intragranular), b) fuera de los gránulos (celulosa extragranular), y c) un recubrimiento sobre los gránulos de ciprofloxacino. En contraste, en la invención reclamada, la etilcelulosa se encuentra como un recubrimiento de los gránulos (granulado 2). Además D5 no divulga la presencia de dos tipos de granulados, ni mucho menos un granulado formado exclusivamente por ciprofloxacino.

Las diferencias anteriores pueden visualizarse más claramente por medio de la siguiente tabla, en donde se compara elemento por elemento de la invención reclamada contra el documento citado:

D5	Invención reclamada
Una tableta de liberación sostenida que contiene:	Un comprimido de liberación controlada para administración oral que contiene
Ciprofloxacino	ciprofloxacino clorhidrato,
el principio activo se encuentra en <u>gránulos de un solo tipo</u>	caracterizado porque el principio activo se encuentra en <u>dos diferentes tipos de gránulos</u> :
No señala	a) un <u>primer tipo de gránulos</u> formados por ciprofloxacino clorhidrato; y
Gránulos formados por el ingrediente activo y una primera porción de <u>etilcelulosa dentro del gránulo</u> (celulosa intragranular)	b) un <u>segundo tipo de gránulos</u> formados por ciprofloxacino clorhidrato e hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular, y que están recubiertos por una <u>capa de etilcelulosa</u>
El <u>único granulado</u> se combina con etilcelulosa (etilcelulosa extragranular), lubricante, diluyente en mezcla comprimida para formar un núcleo de matriz	en donde los <u>dos granulados</u> se encuentran en una mezcla comprimida con un agente diluyente aglutinante, un diluyente y un deslizante

De acuerdo con lo anterior, la presente invención es novedosa a la luz del documento D5, ya que la materia objeto de las reivindicaciones **no es idéntica** a la materia de este documento.

D6) US20030104052

Este documento revela una tableta de ciprofloxacino de liberación sostenida, que comprende un polímero erosionable hidrofílico con un ingrediente activo incorporado en el mismo, el polímero se **hinch**a y se erosiona en presencia de fluido gástrico. También divulga un mecanismo de **erosión y difusión** para controlar la liberación del fármaco (párrafo [0012]), en donde interviene un mecanismo de hinchamiento (párrafo [0063]).

La invención reclamada emplea **dos diferentes tipos de gránulos**, mismos que no están divulgados en el documento D6. Además en ninguna parte de D6 se menciona la presencia de gránulos exclusivamente formados por ciprofloxacino dentro de la tableta, sino que en general D6 describe el uso de otros adyuvantes para formar el granulado.

Otra diferencia radica en que la etilcelulosa empleada en la composición de D6 tiene la función de aglutinante (párrafo [0137]) mientras que en la invención reclamada la etilcelulosa forma un **recubrimiento sobre los gránulos**.

Las diferencias anteriores pueden visualizarse más claramente por medio de la siguiente tabla, en donde se compara elemento por elemento de la invención reclamada contra el documento citado:

D6	Invención reclamada
Una tableta de liberación controlada que contiene:	Un comprimido de liberación controlada para administración oral que contiene
Ciprofloxacino	ciprofloxacino clorhidrato,

el principio activo se encuentra en <u>gránulos de un solo tipo</u>	caracterizado porque el principio activo se encuentra en <u>dos diferentes tipos de gránulos</u> :
No señala	a) un <u>primer tipo de gránulos</u> formados por ciprofloxacino clorhidrato; y
Gránulos formados por el ingrediente activo disperso en un polímero hinchable (párrafo [0052]), tal como <u>etilcelulosa y HPMC</u>	b) un <u>segundo tipo de gránulos</u> formados por ciprofloxacino clorhidrato e hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular,
No describe capa de etilcelulosa sobre los gránulos	y que están recubiertos por una <u>capa de etilcelulosa</u>
El <u>único granulado</u> se encuentra en mezcla comprimida para formar una tableta	en donde los <u>dos granulados</u> se encuentran en una mezcla comprimida con un agente diluyente aglutinante, un diluyente y un deslizante

3.2. Análisis de Nivel Inventivo:

Para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, el legislador comunitario trazó en el artículo 4º de la Decisión 344, el criterio para formarse un juicio acertado, considerando que tal apreciación se podrá derivar del hecho de que para una persona “del oficio” normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

El Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, en el inciso 10.2, determinó ciertos criterios para evaluar el nivel inventivo, que conviene transcribir:

"10.2.1 Análisis problema-solución

Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica se recurre, siempre que sea posible, al método problema-solución.

Para ello deben cumplirse las siguientes etapas:

- *Identificación del estado de la técnica más cercano;*
- *Identificación de las características de la invención que son diferentes con respecto a la anterioridad; y*
- *Definición del problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano*

La pregunta es ¿qué problema resuelven las diferencias técnicas entre la invención y el estado de la técnica más cercano?

Dichas diferencias, en términos de características técnicas entre la invención y el estado de la técnica más cercano representan la solución al problema técnico en cuestión.

Se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente.

El problema técnico no siempre será el indicado en la solicitud y a veces tiene que ser replanteado en función de los resultados de la búsqueda. El estado de la técnica más cercano puede ser diferente del conocido por el solicitante y del cual él partió.

Evaluar, partiendo del estado de la técnica más cercano y del problema técnico, si la invención reivindicada resulta obvia para la persona versada en la materia.

La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación (es)."

A continuación se presentan los argumentos con base en la metodología mencionada para demostrar el nivel inventivo, considerando la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

La presente invención plantea un problema que existe en la industria farmacéutica y que puede resolverse técnicamente mediante la invención reclamada, tal como se explicará a detalle a continuación.

Los sistemas de control de liberación de principios activos poseen sistemas hinchables, bioadhesivos, flotables, o bien se usan tabletas bicapa con al menos una porción de liberación inmediata y otra porción de liberación controlada. Todos estos sistemas requieren que el paciente ingiera la forma farmacéutica completa, es decir, que la forma farmacéutica no se fragmente o se divida en porciones más pequeñas, de lo contrario se afecta la biodisponibilidad del fármaco. De hecho, el medicamento de referencia, CiproXR® es un comprimido hinchable.

Por otra parte, para formular ciprofloxacino en comprimidos, usualmente 500 mg a 1000 mg, se utilizan grandes cantidades de excipientes para obtener el comprimido, precisamente por la cantidad tan elevada de principio activo. El tamaño final de los comprimidos tiene a ser considerablemente grande.

Se ha observado algunos pacientes prefieran dividir o fragmentar el comprimido para facilitar su deglución, sobre todo cuando se trata de comprimidos de gran tamaño. Al fragmentar el comprimido, el paciente involuntariamente afectará liberación del ingrediente activo (ver página 4, líneas 1 a 14 de la descripción).

Para el caso de ciprofloxacino, algunas composiciones actualmente utilizan dos especies de diferente solubilidad, por ejemplo, ciprofloxacino base y

ciprofloxacino clorhidrato. Una desventaja de emplear ciprofloxacino base es que resulta más inestable que el clorhidrato y requiere agentes estabilizantes, lo que complica el proceso de manufactura del comprimido e involucra excipientes adicionales.

Para superar los inconvenientes que conllevan un tamaño grande del comprimido, el uso de ciprofloxacino base, y el control de liberación por sistemas hinchables o bicapa, la presente invención propone una composición alternativa. Ésta consiste en un comprimido que emplea solamente ciprofloxacino clorhidrato, de tamaño considerablemente pequeño a pesar de la cantidad tan elevada de principio activo, y el control de la liberación no es mediante hinchamiento o por sistemas bicapa. Además, esta composición cumple con la bioequivalencia requerida, con respecto a la composición de referencia, que es hinchable (ver figura 1 y páginas 17 a 19 de la descripción).

Luego entonces, el problema técnico se puede plantear así: ¿cómo obtener una composición farmacéutica en forma de comprimido, alternativa a las composiciones del estado de la técnica, que no requiera de sistemas hinchables y/o bicapa ni el uso de la forma básica de ciprofloxacino, y que además cumpla con ser bioequivalente a la composición de referencia?

La presente invención resuelve el problema anteriormente planteado al proveer un comprimido que controla la liberación de principio activo por medio de dos mecanismos: a) una primera etapa de **erosión** en la cual ocurre la disgregación del comprimido, partiendo de un sistema monolítico a un sistema multiparticular, en donde ocurre la liberación del principio activo contenido en el primer granulado; y b) una etapa de **difusión** partiendo de los fragmentos generados en la primera etapa, de los cuales se difunde el principio activo contenido en los gránulos (segundo granulado) que posee una cubierta de polímero retardante (etilcelulosa).

A continuación se muestra un esquema de la estructura del comprimido de la presente invención. En este esquema se muestra de manera gráfica en qué consiste la matriz polimérica y también cómo ocurre el proceso de erosión del comprimido a un sistema multiparticular.

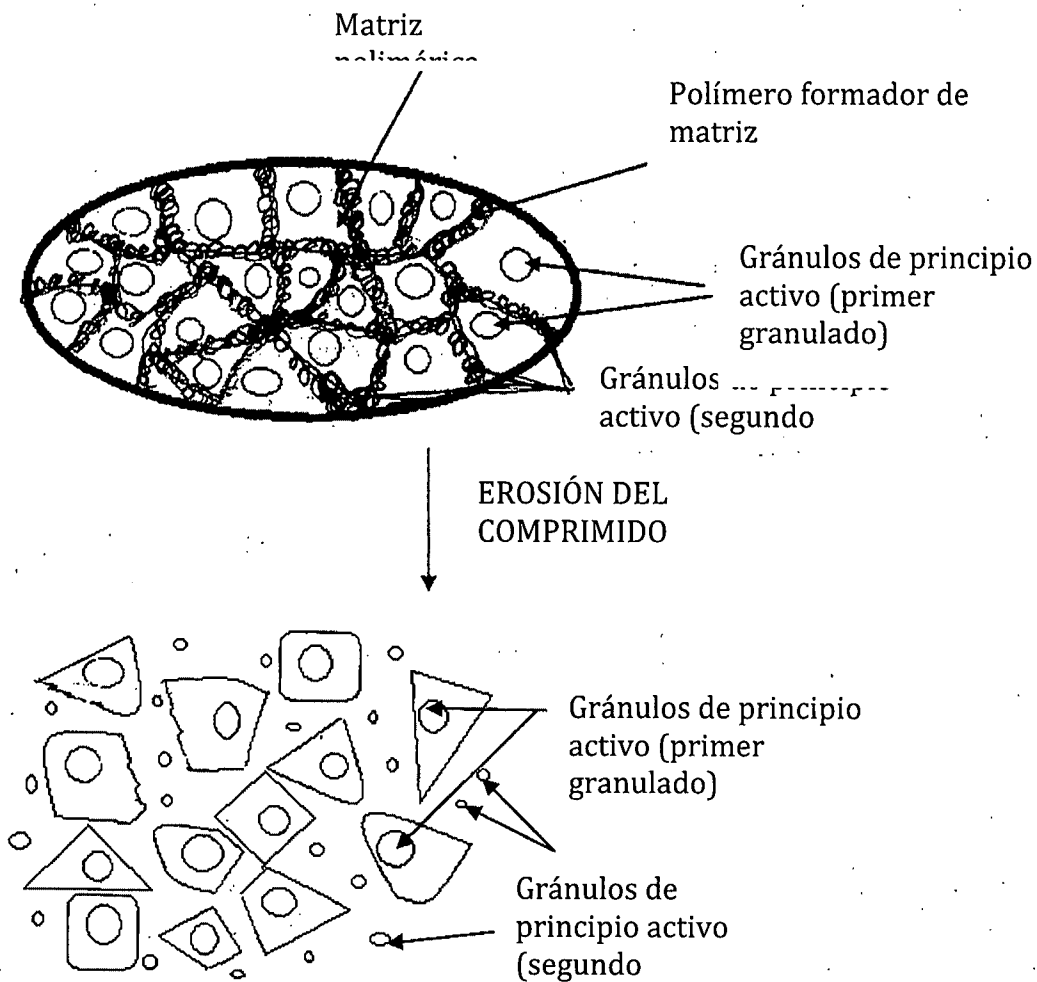


Figura 1

Ahora bien, el proceso de difusión del comprimido de la presente invención, ocurre a partir de los gránulos de principio activo recubiertos con un polímero retardante (etilcelulosa). La etilcelulosa es insoluble en agua, pero es porosa y permite la difusión del principio activo, como se muestra en la siguiente figura:

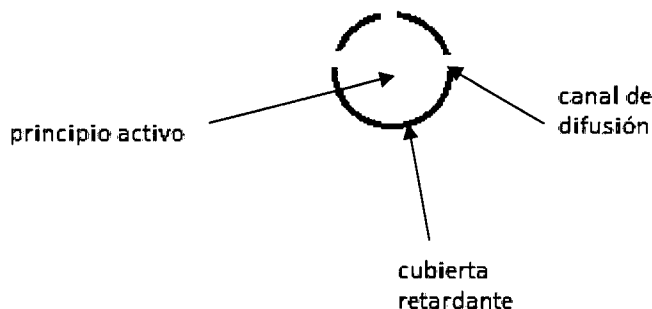


Figura 2

La conformación del comprimido arriba descrita se encuentra soportada en la descripción, específicamente en las páginas 16 y 17 donde se explica detalladamente la formulación de la composición.

Tanto la liberación de ciprofloxacino desde el primer granulado como del segundo granulado, resultan de gran importancia para lograr el perfil de liberación deseado (ver Figura 1 de la presente solicitud). El primer granulado permite una rápida liberación de principio activo, mientras que el segundo granulado permite la liberación retardada.

El hecho de que el primer granulado no contenga otro excipiente acompañando al ciprofloxacino, influye en la cantidad global de excipientes que forman la tableta. Esto trae consigo ventajas adicionales, una de ellas es que la reducción en la cantidad de excipientes administrados implica beneficios al mismo paciente, pues aunque los excipientes son inocuos, no dejan de ser compuestos químicos que pueden tener impurezas y/o causar efectos secundarios. Mientras menor cantidad de excipientes empleados, mayor será el beneficio para el paciente. Además, el comprimido obtenido tendrá un tamaño menor.

La solución al problema técnico, que está plasmada en la actual reivindicación 1, no había sido descrita ni sugerida en ninguno de los documentos D1 a D6,

ya sea solos o combinando sus enseñanzas, tal como se expone a continuación:

D1) PEI, ZHI-GIANG *et al*

La composición en tabletas de liberación sostenida, divulgada en D1 permite controlar la liberación del fármaco de la siguiente manera: en cuanto las tabletas se encuentran en una superficie acuosa, se hidratan rápidamente convirtiéndose en una capa de gel. En sus estados temprano y medio, la velocidad de liberación depende principalmente de la solubilidad del fármaco en la diferencia de concentración interior y exterior de la capa de gel, así como del espesor de la capa en sí (ver texto traducido en el Anexo).

No es claro cómo una persona normalmente versada en la materia podría emplear las enseñanzas de D1 acerca de un sistema de control de liberación de principio activo **mediante la hidratación de una capa de gel**, para llegar a un sistema de control de liberación por erosión y difusión como el reclamado en la presente solicitud.

D1 divulga que el HPMC K15M fue elegido para actuar como material de liberación controlada de entre HPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M. El hecho de que el documento D1 divulgue el uso de HPMC para preparar composiciones de liberación controlada no implica que este documento sea motivante para obtener la composición reclamada, simplemente porque un mismo excipiente puede tener diferentes funciones y efectos en la liberación del fármaco, dependiendo de la etapa en la cual se agrega el excipiente durante la formulación, la manera en que el excipiente se agrega durante el proceso (en forma de polvo o previamente disuelto o disperso en algún solvente), entre otros factores.

Asimismo, la composición reclamada emplea dos diferentes tipos de gránulos que no están mencionados ni sugeridos en D1. En ningún momento D1 menciona la posibilidad de formar gránulos exclusivamente con ciprofloxacino para liberación inmediata, ni otros gránulos con ciprofloxacino y recubrimiento de polímero retardante.

Definitivamente, al divulgar D1 composiciones gelificables, se aleja completamente de la naturaleza de la invención reclamada, por lo que por sí solo no es perjudicial para la actividad inventiva.

D2) WO2006060672

Se localizan varios ejemplos o modalidades de composiciones en D2, las cuales se revisarán a continuación:

El ejemplo 1 se refiere a una composición que contiene dos tipos de gránulos, unos de liberación inmediata y otros de liberación retardada. Cada gránulo posee las dos especies de principio activo, la sal de clorhidrato y la forma base. Esta composición contiene etilcelulosa como polímero retardante pero dentro del mismo gránulo, es decir, en contacto íntimo con el principio activo.

Los ejemplos 2, 3 y 4 de D2 se refieren a ensayos para demostrar la liberación controlada de la composición del ejemplo 1.

Los ejemplos 5 y 6 divulgan composiciones similares a la del ejemplo 1 excepto por que las tabletas no contienen un recubrimiento final. Además emplean tanto la forma base de ciprofloxacino como la sal de clorhidrato.

Los ejemplos 7 y 8 de D2 divulgan composiciones similares a la del ejemplo 1 (dos tipos de gránulos) excepto por que las tabletas no contienen un recubrimiento final, además contienen solamente la sal de clorhidrato.

El ejemplo 9 de D2 se refiere a una tableta con un solo tipo de gránulos que emplean tanto la forma base de ciprofloxacino como la sal de clorhidrato, por lo que no podría ser motivante para obtener la invención reivindicada con dos tipos de gránulos.

El ejemplo 10 de D2 se refiere a una composición similar a la del ejemplo 1 excepto porque se emplea Eudragit RL PO en lugar de etilcelulosa como polímero retardante. Esta composición emplea tanto la forma base de ciprofloxacino como la sal de clorhidrato.

De la lectura de la descripción completa de D2, la persona versada en la materia estaría motivada a preparar una tableta bicapa, con una capa que contenga ciprofloxacino y un desintegrante para liberación inmediata, y otra capa que contenga ciprofloxacino y un agente retardante, en donde cada capa está formada por gránulos. Este tipo de composición puede visualizarse mejor en el siguiente esquema:

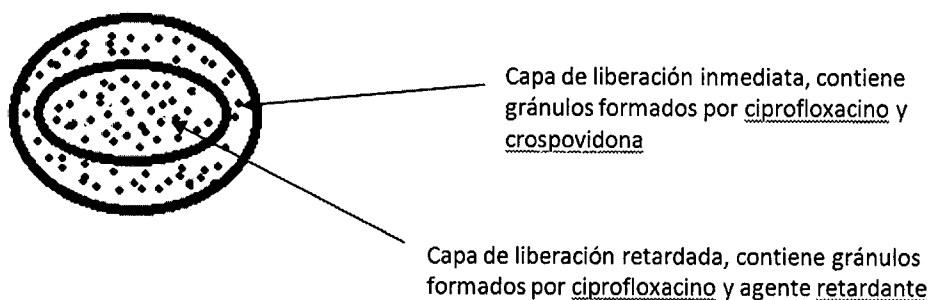


Figura 3

No es factible que la persona versada en la materia adapte o modifique la tableta bicapa divulgada en D2 para formar un comprimido en el cual los gránulos de liberación inmediata y los gránulos de liberación retardada se

encuentren mezclados en la misma sección de la tableta, tal como lo hace la invención de mi representada.

Es importante destacar que el control de la liberación según este documento, **no es mediante hinchamiento**, sino que se debe a: a) el uso de dos diferentes especies de principio activo, que son la sal y la forma base de ciprofloxacino, ya que la sal de ciprofloxacino clorhidrato es muy soluble, mientras que la forma base es poco soluble; b) el uso de polímeros retardantes (polímeros de celulosa, polímeros de acrilato y metacrilato, y copolímeros) **dentro del mismo granulado**, en donde el polímero retardante está en contacto íntimo con el principio activo; y c) la disposición de los gránulos de liberación inmediata en la capa externa y los gránulos de liberación retardada en la capa interna.

Definitivamente las enseñanzas de D2 no motivarían a la persona versada en la materia a llegar a la invención reclamada por múltiples razones:

El ejemplo 1 de D2 indica la conveniencia de usar tanto la sal de ciprofloxacino como la forma base. Al revisar el perfil de liberación logrado por esta composición de D2, la persona versada en la materia estaría motivada a emplear las dos especies de ciprofloxacino en lugar de emplear solamente ciprofloxacino clorhidrato.

Asimismo, en todos los ejemplos de D2 se indica utilizar el polímero retardante en contacto íntimo con el principio activo dentro del gránulo de liberación modificada. En ningún momento D2 sugiere colocar el agente retardante como cobertura de los gránulos.

Por otro lado, los ejemplos de D2 divulgan que los gránulos de liberación inmediata deben incluir crospovidona y el principio activo. En ningún momento el documento D2 menciona la posibilidad de formar gránulos exclusivamente con ciprofloxacino para la liberación inmediata. No es claro cuál es la serie de pensamientos lógicos que llevarían al experto en la materia a eliminar la

crospovidona de la porción de liberación inmediata, dado que todos los ejemplos de D2 indican que se debe incluir dicho ingrediente para lograr el perfil de liberación deseado.

Finalmente, la disposición de los gránulos de liberación retardada en la capa interna de la tableta y los gránulos de liberación inmediata (sin retardante) en la capa externa no podrían motivar a la persona versada en la materia a formar una composición como la reclamada actualmente, con gránulos de dos tipos distribuidos por toda la tableta.

D3) WO2003035177

El documento D3 describe formulaciones orales de liberación controlada prolongada en el estómago y tracto gastrointestinal superior (GI). Dichas formulaciones comprenden una matriz polimérica que comprende **poli(óxido de etileno) e hidroxipropilmetilcelulosa**.

La liberación del fármaco en la composición descrita en D3 se realiza a través de un sistema hinchable. Esta característica está al menos descrita en el resumen de la invención, en la página 5, renglones 1 a 5, y en las páginas 9 y 10, párrafo 31). Se trata de una tableta de retención gástrica.

Tras una revisión detallada del documento D3, detectamos que los párrafos [10] a [12] en D3 indican claramente que se utiliza al poli(óxido de etileno) como excipiente que genera una matriz y que posee a la vez propiedades de **hinchamiento**. Los párrafos [10] a [12] también indican que los principales componentes responsable de la liberación controlada son el poli(óxido de etileno) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Cabe agregar que la descripción del documento D3 indica que la hidroxipropilmetilcelulosa y el poli(óxido de etileno) deben usarse **en combinación** como polímeros formadores de matriz para una tableta hinchable, es decir, forzosamente debe acompañarse la hidroxipropilmetilcelulosa con el óxido de polietileno. En

contraste, la invención reclamada usa hidroxipropilmetilcelulosa, pero no en combinación con poli(óxido de etileno).

No es clara la serie de pensamientos lógicos que llevarían a un técnico en la materia a emplear las enseñanzas de D3 para lograr un control de liberación de fármaco sin el empleo de poli(óxido de etileno). Por el contrario, puesto que D3 demuestra que el control de la liberación se realiza gracias a la interacción sinérgica con el poli(óxido de etileno), la persona versada en la materia no estaría motivada a eliminarlo de la composición, pues el documento D3 ha demostrado que éste excipiente es esencial para lograr el control de la liberación.

Asimismo, la composición reclamada emplea dos diferentes tipos de gránulos que no están mencionados ni sugeridos en D3. En ningún momento D3 menciona la posibilidad de formar gránulos exclusivamente con ciprofloxacino para liberación inmediata, ni otros gránulos con ciprofloxacino, HPMC y recubrimiento de polímero retardante de etilcelulosa.

Definitivamente, al divulgar D3 composiciones hinchables, se aleja completamente de la naturaleza de la invención reclamada, por lo que por sí solo tampoco es perjudicial para la actividad inventiva.

D4) European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics

D4 se refiere a una composición de ciprofloxacino clorhidrato **hinchable, bioadhesiva y flutable** que contiene HPMC y/o alginato de sodio como polímero retardante de la liberación, y bicarbonato de sodio o carbonato de sodio como formador de gas. Se elabora por granulación en húmedo.

La persona versada en la materia, ante las enseñanzas de D4, estaría motivada a emplear el HPMC y/o alginato de sodio como polímero retardante,

en lugar de emplear etilcelulosa, y también estaría motivada a emplear un agente formador de gas.

Asimismo, la composición reclamada emplea dos diferentes tipos de gránulos que no están mencionados ni sugeridos en D4. En ningún momento D4 menciona la posibilidad de formar gránulos exclusivamente con ciprofloxacino para liberación inmediata, ni otros gránulos con ciprofloxacino y recubrimiento de polímero retardante de etilcelulosa.

Definitivamente, al divulgar D4 composiciones hinchables, bioadhesivas y flotables que incluyen un agente formador de gas, se aleja completamente de la naturaleza de la invención reclamada, por lo que este documento por sí solo tampoco es perjudicial para la actividad inventiva.

D5) WO2003053402

D5 describe una tableta que contiene a) un núcleo de matriz que comprende **etilcelulosa intragranular**, un principio activo soluble en agua y **etilcelulosa extragranular**, y b) una capa de recubrimiento que contiene polímero hidrofóbico, rodeando el núcleo de matriz, en donde el **recubrimiento es de etilcelulosa**. Nótese que la etilcelulosa está contenida en tres diferentes porciones dentro de la tableta (ver página 17, líneas 28-33 y página 18 líneas 1-16 de D5). En contraste, en la invención reclamada, la etilcelulosa se encuentra solamente formando un recubrimiento de los gránulos (granulado 2).

Además D5 no divulga la presencia de dos tipos de granulados, ni mucho menos un granulado formado exclusivamente por ciprofloxacino.

El segundo granulado de la invención reclamada tampoco resulta obvio o evidente a partir de D5. D5 describe un **recubrimiento de etilcelulosa**

aplicado sobre un núcleo de matriz. No existe motivación alguna en D5 para que la persona versada en la materia pudiera considerar que el recubrimiento aplicado a un núcleo de matriz podría aplicarse sobre la pluralidad de gránulos.

D6) US20030104052

Este documento revela una tableta de ciprofloxacino de liberación sostenida, que comprende un polímero erosionable hidrofílico con un ingrediente activo incorporado en el mismo, el polímero se **hincha** y se erosiona en presencia de fluido gástrico. También divulga un mecanismo de **erosión y difusión** para controlar la liberación del fármaco (párrafo [0012]), en donde interviene un mecanismo de hinchamiento (párrafo [0063]).

Además en ninguna parte de D6 se menciona la presencia de gránulos exclusivamente formados por ciprofloxacino dentro de la tableta, ni otros gránulos con ciprofloxacino y recubrimiento de polímero retardante de etilcelulosa.

De hecho, la etilcelulosa empleada en la composición de D6 dista mucho de tener una función de polímero retardante como recubrimiento sobre los gránulos, pues su función es como aglutinante (ver D6, párrafo [0137]).

La persona versada en la materia, ante las enseñanzas de D6, estaría motivada a controlar la liberación del fármaco con el empleo de un polímero hinchable, en lugar de emplear dos diferentes tipos de gránulos y una cubierta de etilcelulosa sobre uno de los gránulos.

Definitivamente, al divulgar D6 composiciones hinchables, se aleja completamente de la naturaleza de la invención reclamada, por lo que este documento por sí solo tampoco es perjudicial para la actividad inventiva.

Combinación de enseñanzas de los documentos citados

El Examinador considera en la Resolución a D2 como el documento más cercano. A continuación se presentan argumentos con base en las combinaciones mencionadas por el examinador.

a) Combinación de los documentos D2, D3 y D5

Es necesario precisar que la comparación de características esenciales contenida en la Resolución (véase primera tabla de la sección "Nivel Inventivo"), no es del todo precisa por las siguientes razones:

En primer lugar, el Examinador ha omitido en su análisis de nivel inventivo al primer granulado, que es una característica esencial de la composición reclamada ya que sin ella, no se lograría el perfil de liberación deseado. Respetuosamente se considera que el análisis de nivel inventivo debe considerar la invención reclamada **como un todo**.

En segundo lugar, el Examinador considera el concepto de "capa de liberación retardada" como equivalente a un "recubrimiento retardante". Respetuosamente, mi mandante desea aclarar que estos términos son distintos. El concepto de "capa" en el documento D2 corresponde a una porción de una tableta (ver Figura 3, arriba), siendo la "capa de liberación retardada" la capa interna de la tableta divulgada en D2. En cambio el término "recubrimiento" en la invención reclamada corresponde a una película o capa externa de polímero retardante sobre el gránulo.

En tercer lugar, el Examinador considera a HPMC como formador de la porción de liberación inmediata, lo cual no es correcto. En realidad, los gránulos de liberación inmediata que emplea mi representada en su composición, **no contienen otro excipiente**; solamente están formados por el principio activo.

En cuarto lugar, el Examinador considera que D2 divulga **una capa de liberación retardada** que comprende un polímero retardante, insoluble en agua (Pág. 5, líneas 11 a 13) ejemplificado por etilcelulosa (Ej. 1, 5 a 9) o un copolímero del amonioalquil metacrilato (Ej. 10). Sin embargo, al revisar las secciones citadas por el Examinador, no detectamos en la página 5 líneas 11 a 13 los aspectos señalados, pues dichas líneas se leen como sigue:

"...ciprofloxacino de una manera controlada. Más específicamente, una modalidad de la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas de ciprofloxacino en forma de tabletas para administración una vez al día."

Probablemente, el Examinador quiso referirse a la página 4, líneas 13 a 15 en donde se lee lo siguiente:

"... una segunda capa que comprende ciprofloxacino o un hidrato del mismo, una sal de ciprofloxacino o un hidrato del mismo, y un componente retardante de la liberación insoluble en agua."

A partir de la lectura detallada de esta sección, se desprende que el componente retardante (por ejemplo etilcelulosa) se encuentra **dentro** de la segunda capa de principio activo, es decir, **en contacto íntimo con el fármaco**.

Ante cualquier duda acerca de la disposición del agente retardante dentro de la tableta de D2, resulta conveniente dirigirse a los ejemplos, particularmente el Ejemplo 1 que describe el proceso de preparación de la composición.

Ahora bien, el Examinador señala que la diferencia entre la materia reclamada y las composiciones divulgadas en el documento D2 consisten en que la presente solicitud define que la capa de liberación inmediata comprende un polímero formador de matriz mientras que en el documento D2 define la presencia de un agente desintegrante. Sin embargo, respetuosamente se considera que existen más diferencias que radican en:

a) El uso de dos diferentes especies de ciprofloxacino, que son la sal y la forma base, en la composición de D2, mientras que la invención reclamada sólo usa el clorhidrato;

b) La ubicación del polímero retardante, ya que en la composición del documento D2 el polímero retardante se disuelve en alcohol isopropílico y la solución resultante se usa para formar un material amorfo que contiene una mezcla íntima del principio activo y polímero retardante, mientras que en la invención reclamada no hay una mezcla íntima entre el principio activo y el retardante, sino que el gránulo se encuentra **recubierto** por el polímero retardante; y

c) La distribución de los gránulos de liberación inmediata y los gránulos de liberación controlada, que es en forma de dos capas en la composición de D2, mientras que en la invención reclamada, los dos granulados se encuentran distribuidos por toda la tableta.

d) el granulado que forma la porción de liberación inmediata de la composición de D2 contiene un desintegrante, mientras que el granulado de liberación inmediata en la invención reclamada no contiene desintegrante ni cualquier otro excipiente;

El Examinador considera que el efecto que logra reemplazar el agente desintegrante por un polímero formador de matriz es obtener las tabletas de liberación controlada con el perfil de liberación indicado. Tal planteamiento de

la solución no corresponde al problema técnico, de conformidad con la invención actualmente reclamada, ya que no considera todas las características esenciales, entre ellas: a) el **primer granulado**, que es una característica esencial de la composición reclamada ya que sin ella, no se lograría el perfil de liberación deseado; b) el segundo granulado que contiene HPMC, ciprofloxacino y una cubierta de etilcelulosa aplicada **sobre cada gránulo del segundo granulado**; y c) la distribución de los gránulos dentro de la tableta.

El Examinador también señala que el documento D5 divulga formas de dosis sólidas que contienen etilcelulosa y un **agente de recubrimiento (HPMC)**, concluyendo que la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a reemplazar el agente desintegrante de las composiciones divulgadas en D2 por la HPMC de las composiciones divulgadas en el documento D5.

Nótese que el Examinador ahora considera a HPMC como polímero de recubrimiento, pero en la invención reclamada, el polímero de recubrimiento no es HPMC sino etilcelulosa. La HPMC en realidad se emplea **dentro** de los gránulos de liberación retardada. Por esa razón respetuosamente consideramos que este planteamiento no se puede aplicar sobre la presente invención.

Es importante destacar que de acuerdo con el método problema-solución, cuando el arte previo resuelve un problema técnico de una manera, y la invención reclamada resuelve el mismo problema técnico empleando otra solución, se dice que la invención reclamada tiene nivel inventivo, siempre y cuando dicha solución al problema técnico no pueda desprenderse de las enseñanzas de los documentos citados.

Las soluciones en el arte previo para lograr el perfil de liberación deseado consisten en a) emplear mecanismos de hinchamiento (D3 y D5) y b) emplear tabletas bicapa con gránulos de liberación retardada en la capa interna (D2). El estado de la técnica no proporciona alguna indicación para modificar el documento D2 para obtener la invención reivindicada.

Para empezar, puesto que D2 logra **exitosamente** composiciones bioequivalentes con respecto a CiproXR®, no existe motivación suficiente para que el experto acuda a las enseñanzas del documento D3 y D5 buscando una alternativa a las composiciones de D2. Además las composiciones divulgadas en D3 y D5 emplean mecanismos de control de liberación por **hinchamiento**, mientras que D2 revela una tableta **no hinchable**. Por lo tanto el documento D2 no es propiamente combinable con cualquiera de los documentos D3 y D5.

No obstante lo anterior, suponiendo que la persona versada en la materia pudiera considerar deseable consultar el documento D3 (que no lo estaría), **probablemente** encontraría motivación para eliminar clorhidrato base para quedarse únicamente con la sal clorhidrato ciprofloxacino tal como sugiere D3 (ver página 8 líneas 21-22).

Por otro lado, no hay nada en el documento D3 que motive al experto en la materia a modificar el uso de la etilcelulosa, de estar en contacto íntimo con el principio activo como sugiere D2, a emplearla ahora para formar un recubrimiento sobre cada uno de los gránulos del segundo granulado. De hecho, el documento D3 ni siquiera contempla la posibilidad de emplear etilcelulosa.

Ahora bien, suponiendo que la persona versada en la materia pudiera considerar deseable consultar el documento D5 (que no lo estaría), **probablemente** estaría motivada a emplear etilcelulosa como polímero de recubrimiento, pero en ningún momento D5 sugiere que el recubrimiento se aplique a los gránulos, sino a un **núcleo de matriz**.

Por otro lado, puesto que D3 divulga el uso de HPMC como polímero formador de matriz, el experto en la materia probablemente estaría motivado a emplear también HPMC, pero de acuerdo con la divulgación de D3, resulta indispensable que la HPMC se hinche en medio acuoso para lograr la retención gástrica, y eso ocurre al combinar HPMC con poli(óxido de etileno). Sin

embargo, tal como se ha mencionado previamente, la composición reclamada no es hinchable ni contiene poli (óxido de etileno).

Tampoco hay nada en los documentos D2, D3 y D5 que motive al experto en la materia a formar gránulos exclusivamente con ciprofloxacino, es decir, sin algún otro componente dentro del gránulo de liberación inmediata. Por ejemplo, los gránulos de principio activo que divulga D3 contienen otro tipo de excipientes tales como celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona (ver ejemplos 1 a 3 del documento D3). De igual manera, el granulado que forma la porción de liberación inmediata de la composición de D2 contiene un desintegrante. Asimismo, el granulado divulgado en D5 contiene etilcelulosa intragranular.

Además, ninguno de los documentos D3 y D5 son motivantes para que la persona versada en la materia adapte o modifique la tableta bicapa divulgada en D2 para formar un comprimido en el cual los gránulos de liberación inmediata y los gránulos de liberación retardada se encuentren mezclados en la misma sección de la tableta, de hecho ni siquiera D3 y D5 contemplan la posibilidad de emplear dos diferentes tipos de gránulos.

También no es claro cómo una persona medianamente versada en la materia podría estar motivada a modificar el recubrimiento de etilcelulosa divulgado en el documento D5, colocándolo sobre los gránulos de principio activo en lugar del núcleo de matriz.

No obstante lo anterior, suponiendo que la persona versada en la materia pudiera vislumbrar de las enseñanzas de D5 un recubrimiento de etilcelulosa sobre los gránulos de principio activo, de cualquier modo no podría vislumbrar todas las otras características esenciales que permiten el perfil de liberación deseado. Vale la pena recordar que el perfil de liberación de la composición reclamada se debe al conjunto de características técnicas actuando a favor del mismo.

A manera de resumen, se presenta a continuación una tabla comparativa para las características técnicas esenciales de la invención reclamada y los tres documentos citados:

Características esenciales	D2	D3	D5
Un comprimido de liberación controlada para administración oral que contiene	Comprimido de liberación controlada que contiene	Comprimido de liberación controlada que contiene	Comprimido de liberación controlada que contiene
<u>ciprofloxacino clorhidrato</u> ,	Ciprofloxacino clohidrato y ciprofloxacino base	<u>Ciprofloxacino clohidrato</u>	<u>Ciprofloxacino</u>
caracterizado porque el principio activo se encuentra en <u>dos diferentes tipos de gránulos</u> :	<u>Dos diferentes tipos de gránulos</u>	Sólo un tipo de gránulos	Sólo un tipo de gránulos
a) un <u>primer tipo de gránulos</u> formados por ciprofloxacino clorhidrato; y	Un <u>primer tipo de gránulos</u> que contienen principios activos y un <u>desintegrante</u>	No menciona	No menciona
b) un <u>segundo tipo de gránulos</u> formados por ciprofloxacino clorhidrato e <u>hidroxipropilmetilcelulosa</u> de bajo peso molecular,	Un <u>segundo tipo de gránulos</u> que contienen principios activos y un <u>agente retardante (etilcelulosa)</u>	Gránulos que contienen <u>HPMC K100M</u> (de alto peso molecular) ver páginas 10 y 11	Gránulos que contienen etilcelulosa intragranular
y que están recubiertos	No indica algún tipo de recubrimiento o capa sobre los gránulos	No indica algún tipo de recubrimiento o capa sobre los gránulos	No indica algún tipo de recubrimiento o capa sobre los gránulos
por una <u>capa de etilcelulosa</u>	La etilcelulosa se encuentra <u>en contacto íntimo</u> con el principio activo	No indica	Capa de etilcelulosa <u>sobre un núcleo de matriz</u>
en donde los <u>dos granulados</u> se encuentran en una mezcla comprimida con un agente	Cada granulado se encuentra en una <u>capa diferente</u>	Mezcla comprimida del único granulado con otros	Mezcla comprimida del único granulado con otros

diluyente aglutinante, un diluyente y un deslizante.		excipientes	excipientes
--	--	-------------	-------------

Por si lo anterior no fuera suficiente, el solicitante ofrece a continuación consideraciones secundarias de resultados inesperados y ventajosos de la invención reclamada, que deben tomarse en cuenta como evidencia suficiente del nivel inventivo.

La composición reclamada utiliza porcentajes muy bajos de excipientes. Por ejemplo, en el documento D1, el porcentaje de fármaco únicamente representa el 60% (véase la página 8 primer párrafo de la traducción anexa) lo cual implica que se utiliza un 40% de excipientes. En contraste, la presente invención permite formular al fármaco representando el 80%, es decir, el porcentaje de excipientes de la presente invención es únicamente alrededor de 20%. El usar una menor cantidad de excipientes en la composición se traduce no sólo en un ahorro de excipientes, sino en mayores beneficios para el paciente por los posibles efectos adversos por los mismos excipientes, y también permite obtener una tableta relativamente pequeña considerando la elevada cantidad de fármaco ahí contenida. Esto se traduce en mayor comodidad al momento de administrarse en forma oral al paciente, y eventualmente un mejor cumplimiento del tratamiento.

De acuerdo con la divulgación contenida en el arte previo, incluyendo los documentos D2, D3 y D5, los gránulos deben incluir al menos un excipiente y un principio activo. Con base en estas enseñanzas, la persona versada en la materia reconocería que es necesario acompañar el principio activo con al menos un excipiente para formar el granulado. Sin embargo, la invención reclamada emplea un tipo de gránulos formados solamente de principio activo, sin ningún tipo de excipiente en contacto íntimo con el principio activo. Esta solución resulta sorprendente, no sólo porque permite lograr el perfil de liberación deseado, sino porque constituye una solución notablemente sencilla que supera los prejuicios de los documentos citados.

A manera de conclusión para el análisis de nivel inventivo se hará referencia al diagrama que presenta el Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina (ver inciso 10.2.2 página 80), que señala las preguntas a formular para determinar la existencia de nivel inventivo. Este diagrama se ha adaptado a continuación a la presente invención:

¿Hay en el estado de la técnica un antecedente que describa todos los efectos técnicos de la invención pero los consiga de un modo diferente?

La respuesta es SI, el efecto técnico es el perfil de liberación. Dentro de los documentos citados, D2 es el antecedente más próximo ya que logra el perfil de liberación deseado equivalente al medicamento CiproXR®, mediante un mecanismo que no es por hinchamiento, sino por un sistema bicapa, en donde la capa interna contiene gránulos de liberación retardada y la capa externa contiene gránulos de liberación inmediata. Evidentemente, esta manera de lograr el perfil de liberación es diferente a la invención reivindicada desde el momento en que la conformación de los gránulos es diferente y el uso del agente retardante también es distinta.

El problema técnico es: "cómo proporcionar una composición que tenga el mismo perfil de liberación que la composición de referencia mediante un mecanismo alternativo de control de liberación"

¿Hay en el estado de la técnica alguna indicación para *modificar* el antecedente más cercano (la composición de D2) y llegar a la solución del invento reivindicado). La respuesta es NO. Dado el éxito de la composición de D2 para lograr la bioequivalencia, la persona versada en la materia NO podría estar motivada a modificarla con una expectativa razonable de lograr el perfil de liberación deseado.

En cuanto a la combinación de enseñanzas de los documentos relevantes (D2, D3 y D5), es necesario precisar que los documentos D3 y D5 no son propiamente combinables con D2, pues se trata de mecanismos de control de liberación distintos.

Lo único que D3 podría sugerir a la persona versada en la materia, es el uso de ciprofloxacino clorhidrato como único principio activo y el uso de HPMC dentro

de los gránulos, pero esto no sería suficiente para obtener la invención reclamada.

En cuanto a la sugerencia en D5 de formar un recubrimiento de etilcelulosa, éste recae sobre un núcleo de matriz y no sobre los gránulos. De manera que el recubrimiento de etilcelulosa sobre los gránulos de la invención reclamada no está divulgado o sugerido en ningún documento.

Aún cuando la persona versada en la materia pudiera vislumbrar un recubrimiento retardante sobre los gránulos a partir de D5, esto tampoco sería suficiente para obtener la invención reclamada.

La distribución de los gránulos de liberación inmediata (primer granulado) y los gránulos de liberación controlada (segundo granulado) en mezcla comprimida, dispersos por toda la tableta, definitivamente no podría deducirse a partir de los documentos citados. No hay nada en los documentos D3 y D5 que pudiera motivar a modificar la disposición bicapa divulgada en D2 hacia una distribución de los dos tipos de gránulos por toda la tableta.

De igual manera, la preparación de gránulos exclusivamente de principio activo sin otro excipiente tampoco podría deducirse a partir de los documentos citados, pues todos ellos mencionan el uso de excipientes durante la granulación.

El perfil de liberación depende de todas las características reclamadas en su conjunto: a) la presencia del primer granulado que solamente contiene ciprofloxacino; b) el recubrimiento de etilcelulosa sobre el segundo granulado; c) la distribución de los gránulos de liberación inmediata (primer granulado) y los gránulos de liberación controlada (segundo granulado) en mezcla comprimida.

En cuanto al proceso reclamado en la actual reivindicación 6, el Examinador considera el documento D2 y D4 como los más cercanos

Las diferencias entre el proceso reclamado y el proceso del documento D2 (ejemplo 1) se explican a partir de la siguiente tabla:

Características esenciales	Proceso de D2	Proceso de D4
Un método para preparar una composición farmacéutica que contiene ciprofloxacino clorhidrato, caracterizado porque está formado por las siguientes etapas:	Método para preparar un comprimido de ciprofloxacino que consta de las siguientes etapas:	Un método para preparar una tableta de ciprofloxacino HCl por granulación húmeda en donde
a) Granular una parte del principio activo y agua (granulado 1);	Granular el ciprofloxacino clorhidrato, ciprofloxacino base, <u>crospovidona</u> y agua (porción IR)	Todos los ingredientes se pasan a través del tamiz No. 60 y se mezclan en una bolsa de plástico y se granula mediante el uso de PVP K30 (5% w/v en alcohol isopropílico). La masa seca se pasa a través de un tamiz No. 14 y se secan a 50°C. Los gránulos secos se pasan a través del tamiz No. 16 y se mezcla con la porción de agente de hinchamiento restante, estearato de magnesio y talco
b) Granular el resto del principio activo con HPMC de bajo peso molecular y agua (granulado No. 2);	<u>Mezclar</u> ciprofloxacino clorhidrato, ciprofloxacino, <u>ácido succínico</u> y agua (porción MR)	
c) en un recipiente se mezcla etilcelulosa y <u>agua</u> ;	Disolver etilcelulosa en <u>alcohol isopropílico</u>	
d) mezclar en lecho fluidizado la mezcla de etilcelulosa y el granulado 2;	No divulga	
	<u>Granular</u> la mezcla de principio activo y ácido succínico con la solución de etilcelulosa (granulado No. 2)	
e) combinar <u>ambos granulados</u> con un diluyente aglutinante, diluyente y deslizante;	Mezclar el granulado No. 1 con estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal Mezclar el granulado No. 2 con estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal	
f) comprimir el material obtenido	Combinar las dos mezclas de granulados y comprimir.	Los gránulos se comprimen usando punzones oblongos

de la etapa anterior y opcionalmente se adiciona una cubierta protectora final		
--	--	--

El Examinador considera que las diferencias entre el proceso reclamado y el divulgado en el documento D2 consisten en que la solicitud define una etapa de elaboración de gránulos de liberación inmediata que comprenden únicamente ciprofloxacino, mientras que el proceso de D2 indica utilizar un agente desintegrante para la porción de liberación inmediata, y que en la etapa de elaboración de los gránulos de liberación retardada se incluye HPMC mientras que D2 no sugiere esta posibilidad.

Además de estas diferencias, existe otra que consiste en la etapa de formación de un recubrimiento por lecho fluidizado de etilcelulosa (etapas c) y d)). Esta diferencia es fundamental para lograr el efecto retardante deseado, que en conjunto con las demás características, finalmente se traduce en la bioequivalencia con respecto al medicamento de referencia. En su planteamiento del efecto técnico, el Examinador no incluye esta característica esencial.

Ninguno de los documentos D2 y D4 sugiere la posibilidad de formar el recubrimiento por lecho fluidizado de etilcelulosa, por el contrario, D2 señala la importancia de mezclar la etilcelulosa dentro de la misma etapa de granulación para que el ciprofloxacino se encuentre en íntimo contacto con la etilcelulosa. D4 no sugiere en absoluto nada respecto de la formación de recubrimientos con polímero retardante, pues se enfoca en mezclar ingredientes hinchables y otros excipientes que proporcionan flotabilidad y adhesión.

En cuanto a la etapa de disolver la etilcelulosa, el documento D2 sugiere para ello el empleo de alcohol isopropílico, mientras que la invención de mi representada lo disuelve con agua. La persona versada en la materia definitivamente estaría motivada a emplear el alcohol isopropílico como sugiere D2, en lugar de emplear agua. Evidentemente, el uso de agua implica

ventajas considerables como por ejemplo, que resulta un material inocuo y más accesible económicamente.

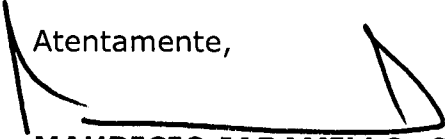
Existe otra característica muy importante en el proceso reclamado para obtener la composición que permite a su vez el perfil de liberación deseado, y consiste en mezclar los dos tipos de gránulos para dispersarlos por toda la tableta. Esta etapa tampoco se encuentra divulgada o sugerida en los procesos de los documentos D2 y D4, por el contrario, D2 indica la importancia de mantener los gránulos de liberación inmediata en la parte externa y los gránulos de liberación controlada en la parte interna de la tableta. D4 no sugiere en absoluto nada respecto de la distribución de los gránulos, pues se enfoca en mezclar ingredientes hinchables y otros excipientes que proporcionan flotabilidad y adhesión.

En virtud de las modificaciones efectuadas en las reivindicaciones y de los argumentos arriba destacados, se le solicita al Examinador la reconsideración de sus objeciones.

Notificaciones

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 - 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico apenaranda@gpzlegal.com.

Atentamente,


MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.Jra.

apu

Adjunto: Lo anunciado

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de liberación controlada para
5 administración oral que contiene ciprofloxacino clorhidrato, caracterizado por que el principio activo se encuentra en dos diferentes tipos de gránulos:

- a) un primer tipo de gránulos formados por ciprofloxacino clorhidrato; y
10 b) un segundo tipo de gránulos que contienen ciprofloxacino clorhidrato e hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular, y que están recubiertos por una capa de etilcelulosa,

en donde los dos granulados se encuentran en una mezcla
15 comprimida con un agente diluyente aglutinante, un diluyente y un deslizante.

20 2. El comprimido de liberación controlada para administración oral según la reivindicación 1, caracterizado porque el principio activo se encuentra en una cantidad de 250 mg a 1500 mg por unidad de dosis.

3. El comprimido de liberación controlada para
25 administración oral según la reivindicación 1, el cual incluye adicionalmente un polímero de recubrimiento sobre el comprimido.

4. El comprimido de liberación controlada para administración oral según la reivindicación 3, en donde el porcentaje en peso de los ingredientes es: ciprofloxacino clorhidrato de 70 a 90%, diluyente aglutinante de 2 a 30%,
5 etilcelulosa de 3% a 6%, HPMC de 5% a 10%, diluyente de 1% a 20%, deslizante de 0.5% a 2% y polímero de recubrimiento de 1.5% a 3%.

10 5. El comprimido de liberación controlada para administración oral según la reivindicación 1, en donde el comprimido es una tableta oblonga, homogénea y lisa.

6. Un método para preparar una composición farmacéutica que contiene un ciprofloxacino clorhidrato, caracterizado
15 porque está formado por las siguientes etapas:

a) Granular una parte del principio activo y agua (granulado 1); b) granular el resto del principio activo con HPMC de bajo peso molecular, y agua (granulado 2); c) en un recipiente se mezcla etilcelulosa y agua; d) mezclar en lecho
20 fluidizado la mezcla de etilcelulosa y el granulado 2; e) combinar ambos granulados con un diluyente aglutinante, diluyente y deslizante; f) comprimir el material obtenido de la etapa anterior y opcionalmente se adiciona una cubierta protectora final.

Experimentación e Investigación

Optimización de prescripción para tabletas de liberación prolongada de Clorhidrato de Levofloxacinó por medio del método de diseño compuesto central

Pei Zhiqiang, Yin Lifang*, Zhou Jianping

(Departamento de Farmacéutica, Universidad Farmacéutica de China, Nanjing 210009, China)

[Resumen] Objetivo: Predecir la formulación óptima para tabletas de liberación prolongada de clorhidrato de levofloxacinó por medio del método de diseño compuesto central. **Métodos:** Se utilizaron HPMC y EC como excipientes para preparar tabletas de liberación prolongada de clorhidrato de levofloxacinó. Haciendo uso de la disolución acumulativa in vitro durante diferentes tiempos de muestreo como índice de evaluación y las cantidades de HPMC y EC como variables independientes, se pronosticó la formulación óptima para preparar tabletas de liberación sostenida por medio de regresión lineal múltiple y ajuste binomial del diseño compuesto central. Dicho mecanismo de disolución fue analizado. **Resultados:** La disolución medida como formulación óptima aparenta una concordancia esencial con la disolución pronosticada observada en la prueba f_2 . La disolución in vitro de las tabletas de liberación prolongada siguió una cinética de primer orden, en donde el mecanismo observado fue una difusión no Fickiana. **Conclusión:** El diseño compuesto central tiene buena previsibilidad y puede ser usado para optimizar la prescripción.

[Palabras clave] Diseño Compuesto Central; Clorhidrato de Levofloxacinó; Tableta de Liberación Sostenida; Optimización de Prescripción; Disolución
 [No. de clasificación de libro chino] R944.9 [Código de identificación del documento] A [Código del documento] 1001-5094(2007)11-0508-05

El levofloxacinó es un antibiótico del grupo de las quinolonas y en sí, un excelente representante de los productos de tercera generación. Así también, es

un isómero óptico tipo L de ofloxacinó, con un espectro antibacteriano más amplio que el del ofloxacinó^[1]. Su administración oral es de absorción rápida, de amplia distribución tisular, alta biodisponibilidad, carente de acción acumulativa y de baja incidencia de reacciones adversas^[2].

[Fecha de aceptación] 19-10-2007

* Correspondencia con el autor: Dra. Yin Lifang, profesor asociado;
 Área de investigación: Formulación de fármacos de liberación controlada y farmacocinética;
 Tel: 025-85697233; E-mail: lifangyin@hotmail.com

eficaz contra infecciones delicadas, especialmente contra infecciones complejas localizadas en partes de difícil acceso. Clínicamente, se utiliza contra infecciones delicadas de origen respiratorio, de las vías urinarias, del aparato reproductor, de la piel y tejidos blandos entre otros tipos de infección, desde leves hasta graves^[3]. En el mercado nacional actual, las preparaciones de levofloxacin se presentan principalmente en inyección, tabletas y cápsulas ordinarias. Dado que el levofloxacin es un antibiótico dependiente de la concentración^[4], las formulaciones de liberación sostenida toman más tiempo que las de preparación ordinaria para mantener una concentración efectiva de levofloxacin. La exposición prolongada de las bacterias al medicamento garantiza el exterminio continuo de las pequeñas colonias sobrevivientes, este factor aunado a que el MIC del levofloxacin es relativamente bajo^[5], permite la preparación del diseño de una tableta de liberación sostenida con una dosis de administración de una vez al día que no solo es efectiva, sino que también reduce la frecuencia de administración y evita la recurrencia de diferentes tipos de variación bacteriana que crean resistencia al medicamento, logrando así un medicamento más eficaz que las preparaciones comunes. El diseño compuesto central (Central Composite Design)^[6], también es conocido como diseño de regresión cuadrática de revolución. Se trata de un método de optimización utilizado durante los últimos años, basado en un diseño 2k factorial, un diseño de pivote (también conocido como diseño de punto de estrella), y una repetición experimental de punto central de nivel cero. Este puede utilizar modelos matemáticos no lineales para realizar simulaciones y cuenta con las ventajas de presentar un diseño simple, requerir de un número menor de experimentos, así como un nivel de predicción aceptable.

El presente trabajo utiliza hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) y etil celulosa (EC) como excipientes, y el método de diseño compuesto central, para optimizar la prescripción de tabletas de liberación prolongada de clorhidrato de levofloxacin.

1 Equipo y materiales

TDP Single Punch Tablet Press (Shanghai Jian Tai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd.); RCZ-6C Medicine Dissolution Tester (Huanghai Medicine & Drug Testing Instruments Co., Ltd.); UV-Vis 2401PC Spectrophotometer (Shimadzu Corporation); UV-9100 Spectrophotometer (Beijing Rayleigh Analytical Instrument Co., Ltd).

47

Clorhidrato de levofloxacin (Nanyang Pukang Group - Hengyu Pharmaceutical Co., Ltd., número de lote: 0500512013); HPMC (Shanghai Colorcon Coating Technology Limited); EC (Shanghai Colorcon Coating Technology Limited); lactosa (Shanghai Yunhong Pharmaceutical Excipients & Technology Co., Ltd.); estearato de magnesio (Shanghai Yunhong Pharmaceutical Excipients & Technology Co., Ltd.); y demás reactivos químicos de grado analítico.

2 Métodos y resultados

2.1 Preparación de tabletas de liberación prolongada

Cribar en la malla de 80 el fármaco principal, clorhidrato de levofloxacin, y los componentes secundarios. Pesar el fármaco principal, HPMC, EC y lactosa de acuerdo con una prescripción para 1130 piezas, mezclar uniformemente. Utilizar solución de etanol al 80% para ablandar el material, cribar en la malla de 20, Secar durante 2 horas a 40°C, cribar en la malla de 18, agregar 1% de estearato de magnesio, mezclar uniformemente, usar molde de 12mm para presionar las tabletas.

2.2 Experimentos de liberación in vitro

2.2.1 Selección de detección de longitud de onda

Preparar una solución acuosa con el fármaco principal a 7 mg/L, examinar en un rango de 200-400nm. Los resultados muestran que el fármaco principal tiene un máximo de absorción en 290nm, mientras que los componentes secundarios no presentan absorción. Así, se elige la marca de 290nm para detectar la longitud de onda.

2.2.2 Preparación de la curva estándar

Pesar con exactitud 20mg del fármaco principal, poner en un matraz aforado de 100mL, disolver en agua destilada, con un volumen constante, usar como solución de almacenamiento. Separar en soluciones de almacenamiento de 1, 3, 2, 2.5, 3, 4, 5 mL, poner en un matraz aforado de 100mL. Diluir en agua destilada hasta la marca, sacudir uniformemente, utilizar como solución de ensayo. De acuerdo con la Farmacopea China 2005 apéndice VI A de espectrofotometría UV-visible, en la longitud de onda de 290nm se detecta la absorbancia de la solución de ensayo. Tomar la concentración de la solución (C , $\mu\text{g/mL}$) como eje de abscisas, y la absorbancia (A) como eje vertical, realizar una regresión lineal. Ecuación de regresión:

$A = 0.0725C + 0.0005$ ($r = 0.9999$), 2.62 - 10.06 mg/L como rango lineal.

2.2.3 Prueba de recuperación

Pesar con exactitud 9 dosis de los componentes secundarios de la prescripción, poner en un matraz aforado de 100mL, pesar con precisión 30, 70 y 100 mg del fármaco principal y colocar cada parte en un matraz aforado. Disolver en agua, con un volumen constante, filtrar. Disolver el fármaco principal en agua destilada para obtener 3 medidas de solución de 3, 7, 10 mg/L, detectar absorbancia con la marca de longitud de onda de 290 nm. Obtener la tasa de recuperación por

medio de la ecuación de regresión, medir los resultados en concentraciones baja, media y alta. Las recuperaciones promedio son 100.29%, 99.53% y 99.41%, con RSD en 0.85%, 0.38% y 0.26% ($n = 3$).

2.2.4 Experimentos de precisión

De acuerdo con el método ensayístico de recuperación, preparar 3 soluciones del fármaco principal en 3, 7 y 10 mg/L, separar en 3 dosis por día y cada 3 días medir la absorbancia una vez al día. Medir los resultados en concentraciones baja, media y alta por día, los valores RSD son 0.77%, 0.56% y 0.14% ($n = 3$), para cada día los datos RSD son 0.91%, 0.98% y 0.62% ($n = 3$).

2.2.5 Experimento de estabilidad de tabletas de liberación sostenida

Pesar las tabletas de liberación sostenida en forma de polvo fino, colocar en un matraz aforado de 100mL, disolver en agua destilada, con un volumen constante, filtrar. Poner la cantidad filtrada en un matraz aforado de 100mL, preparar el fármaco principal en una solución con una densidad de 7mg/L, utilizar como solución de ensayo. Colocar en un baño de agua a 37°C, separar en muestras de absorbancia por cada 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 horas. El resultado del RSD de la muestra de absorbancia es 0.67% ($n = 8$), lo que demuestra que la solución de las tabletas de liberación sostenida es estable dentro de un periodo de 24 hr.

2.2.6 Método de determinación del grado de liberación

De acuerdo con la Farmacopea China 2005 apéndice XD método I, colocar las tabletas de liberación sostenida en una centrifugadora, utilizar 900mL de agua destilada desgasificada como agente de liberación, emplear una velocidad de 100 r/min, temperatura de $(37 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$, obtener muestras de 5 mL (añadiendo una cantidad equivalente del agente liberador a la misma temperatura) en intervalos de tiempo determinados, filtrar con una membrana de 0.8 μm , medir la absorbancia del líquido filtrado con una longitud de onda de 290nm, calcular el porcentaje de liberación acumulativa (Q).

2.3 Experimento para optimizar la prescripción para tabletas de liberación prolongada de clorhidrato de levofloxacin por medio del método de diseño compuesto central

2.3.1 Diseño del experimento

De acuerdo con los resultados de los experimentos preliminares, seleccionar una capacidad de liberación moderada de HPMC K15M como material de liberación lenta. Ajustar la velocidad del material de liberación a EC 45cp, seleccionar lactosa como material de relleno sin ningún impacto significativo en el grado de liberación, separar en grados de liberación de 1, 2, 4, 8, horas (Q_1 , Q_2 , Q_4 , Q_8) como referencias de examinación, tomar la cantidad de HPMC (X_1) como factor de examinación, tomar un rango de dosis de 10%-30% (fracción de masa), y la dosis de EC (X_2) como un factor de examinación con un rango de dosis de 5%-15%. De acuerdo con el principio del diseño compuesto central, ajustar cada factor en 5 niveles que pueden representarse con las marcas $-\alpha$, -1, 0, +1, $+\alpha$, para el diseño bifactorial, α es 1.414. Considerar los 5 niveles factoriales mostrados en la tabla 1, preparar el experimento de diseño compuesto central y los datos de liberación correspondientes de acuerdo con la tabla 2.

Tabla 1. Valores a 5 niveles de las variables independientes

Valores a 5 niveles					
Factores de Examinación	0	-1	+1	$-\alpha$	$+\alpha$
X_1	20	12.928 9	27.071 1	10	30
X_2	10	6.464 47	13.535 5	5	15

Tabla 2. Rangos experimentales de diseño compuesto central y los datos de disolución correspondientes

Código del experimento	X_1 (%)	X_2 (%)	Q_1 (%)	Q_2 (%)	Q_4 (%)	Q_8 (%)
1	12.93	6.46	40.74	58.21	75.96	98.54
2	20.00	5.00	37.38	59.23	70.32	90.21
3	27.07	13.54	15.87	28.52	41.41	60.94
4	12.93	13.54	33.37	52.90	68.86	87.56
5	20.00	10.00	29.85	49.21	65.74	85.69
6	30.00	10.00	18.36	30.46	50.17	73.93
7	20.00	10.00	30.59	48.79	66.37	86.31
8	10.00	10.00	39.10	58.91	75.51	93.54

44

9	20.00	10.00	30.14	47.56	67.98	86.17
10	20.00	10.00	28.43	48.11	66.44	86.30
11	27.07	6.46	27.80	47.64	60.42	87.98
12	20.00	15.00	22.16	40.59	58.73	78.66
13	20.00	10.00	30.20	47.71	65.58	85.10

Con el fin de reducir la liberación repentina dentro del proceso de liberación sostenida del fármaco, suponer que las tabletas de liberación sostenida cada 1, 2, 4, 8 horas se encuentran en los rangos de valores objetivos Q , separar los rangos en 20%~40%, 40%~60%, 60%~75% y 75%~95%, tomar las medias ideales de Q_1 , Q_2 , Q_4 , Q_8 , separar en 30%, 50%, 67.5% y 85%, el valor actual se aproxima al valor ideal.

2.3.2 Modelo de ajuste y predicción

Procesar los datos de la tabla 2 en el programa DX7.0, tomar 1, 2, 4, 8 horas como marcadores para factores de examinación Q , realizar un estudio de factores lineales para cada elemento ($Q = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2$), paralelamente ($Q = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_1X_2$), y el binomio ($Q = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_1^2 + b_4X_2^2 + b_5X_1X_2$), determinar como norma r^2 al máximo y $P < 0.05$, para obtener la siguiente ecuación:

$Q_1 = 55.983\ 44 - 0.600\ 61X_1 - 0.531\ 36X_2 - 0.045\ 6X_1X_2 (r^2 = 0.991\ 8)$
 $Q_2 = 49.628\ 57 + 1.657\ 05X_1 + 0.966\ 27X_2 - 0.138\ 1X_1X_2 - 0.040\ 128\ X_1^2 (r^2 = 0.991\ 2)$
 $Q_4 = 67.635\ 10 + 1.482\ 67X_1 + 0.879\ 37\ X_2 - 0.119\ 1X_1X_2 - 0.042\ 128X_1^2 (r^2 = 0.959\ 9)$
 $Q_8 = 94.734\ 14 + 1.458\ 49X_1 + 1.290\ 29X_2 - 0.160\ 6\ X_1X_2 (r^2 = 0.9196)$

Como puede apreciarse en las ecuaciones, el resultado de la simulación binomial no contiene X_2^2 , la razón está en que $P > 0.05$, por lo que se excluye en el proceso contemplado, dado que el promedio de los 5 coeficientes de los factores de examinación es menor a los 5 coeficientes de los factores de examinación. Esto demuestra que la cantidad liberada de EC no influye significativamente en la activación de HPMC.

Utilizar el programa DX7.0 para dibujar la curva de cada una de las ecuaciones ajustadas (Véase fig. 1).

FIGURA 1

Fig. 1 Contornos superpuestos de la fórmula de optimización.

De acuerdo con los resultados expuestos en la fig. 1, la fórmula optimizada para la prescripción es: HPMC 16%, EC 13%, fármaco principal 60% (es decir, 300mg de levofloxacino), lactosa 10% y estearato de magnesio 1%. Siguiendo dicha prescripción se prepararon 3 lotes de tabletas de liberación prolongada para someterse a una examinación de grado de liberación. Los coeficientes de liberación fueron sometidos a una comparación factorial contra los coeficientes del diseño compuesto central, los resultados obtenidos están registrados en la tabla 3. El método de factores de similitud Q^7 es recomendado por la FDA de los Estados Unidos de América como una evaluación para pruebas de prescripción, así como una forma de comparación de diferencias entre prescripciones. Los factores de similitud se determinan por medio de:

$$f_2 = 50 \log \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100$$

Donde n representa los coeficientes temporales de la evaluación, R_i y T_i representan las prescripciones comparadas en tiempos t y el porcentaje promedio de liberación de la prescripción evaluada. En la práctica puede decirse que cuando $50 < f_2 < 100$, la prescripción a prueba y el grado de liberación de la prescripción comparada son similares.

Tabla 3. Valores medidos en la fórmula optimizada y valores pronosticados por el diseño compuesto central

Muestra		Valor medido (%)			Factor de similitud
Lote	Q_1	Q_2	Q_4	Q_6	$[f_2]$
1	32.16	50.17	69.94	89.73	76.05
2	29.52	48.25	64.84	86.49	87.47
3	31.67	51.75	68.28	88.91	79.94
Valor pronosticado	30.00	49.65	67.11	85.33	

Como puede observarse en la tabla 3, la media de los 3 grupos de valores

medidos es idéntica al índice predicho por el método de diseño compuesto central, así, los resultados obtenidos alcanzan el objetivo deseado.

2.4 Análisis matemático de la curva de liberación e investigación del mecanismo de liberación farmacéutico

Los 3 lotes de tabletas de liberación prolongada descritos anteriormente fueron sometidos a una prueba de grado de liberación, los resultados se listan en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de la prueba de disolución en los 3 lotes de tabletas de liberación prolongada

Muestra		Índice Q obtenido en cada muestra de tiempo						
Lote	0.5h	1h	1.5h	2h	4h	6h	8h	12h
1	19.02	32.16	41.87	50.17	69.94	80.13	89.73	97.57
2	16.29	29.52	38.94	48.25	64.84	77.64	85.49	94.39
3	17.36	31.67	40.77	51.75	68.28	79.57	88.91	97.2
Índice medio	17.56	31.12	40.53	50.06	67.69	79.11	88.38	96.39

Las curva de grado de liberación del índice Q_t 0.5~12 hr., mostrado en la tabla 4 se sometieron a simulaciones de grado cero, de primer grado, Higuchi, Hixson-Crowell y Ritger-Peppas, el resultado se observa en la tabla 5.

Tabla 5. Los resultados ajustados de la curva de disolución de las tabletas de liberación sostenida

Simulación	Ecuación	r^2
Grado cero	$Q = 6.5576t + 30.165$	0.8695
Primer grado	$\ln(100 - Q) = -0.2631t + 4.5128$	0.9967
Higuchi	$Q = 28.883t^{1/2} + 4.3813$	0.9651
Hixson-Crowell	$(100 - Q)^{10} = -0.2403t + 4.273$	0.9841
Ritger-Peppas	$\ln Q = 0.5244 \ln t + 3.4102$ ($n = 0.5244$)	0.9639

Como se observa en la tabla 5, la correlación es significativa al utilizar una ecuación de primer grado para simular la curva del grado de liberación de las tabletas de liberación sostenida. Así, la liberación in vitro de las tabletas de liberación sostenida concuerda con una cinética de primer orden.

Ritger y otros^[6], con base en una amplia experimentación, definieron el mecanismo de liberación de los fármacos que salen del excipiente: $Q = kt^n$, donde n es el índice de liberación. Esta variable es uno de los parámetros característicos del mecanismo de liberación definido por la ecuación Ritger-Peppas y se relaciona con la solubilidad del fármaco y la forma del

mekanismo de liberación del fármaco es una difusión no Fickiana. Cuando $n < 0.45$ se trata de una difusión Fickiana. Cuando $n > 0.89$ el material portador se disuelve. Transformando la ecuación Ritger-Peppas se obtiene: $\ln Q = \ln k + n \ln t$, por medio de la simulación de la curva de liberación de las tabletas de liberación sostenida tenemos que el índice $n = 0.5244$, lo que significa que la liberación de levofloxacino de las tabletas de liberación sostenida es una difusión no Fickiana, en otras palabras, la sinergia de la difusión del mecanismo de difusión y la disolución del material portador. Así, se especula que el proceso de liberación del fármaco de las tabletas de liberación sostenida: en cuanto las tabletas de liberación sostenida se encuentran en una superficie acuosa, se hidratan rápidamente convirtiéndose en una capa de gel. En sus estados temprano y medio, la velocidad de liberación depende principalmente de la solubilidad del fármaco en la diferencia de concentración interior y exterior de la capa de gel, así como del espesor de la capa en sí. El rendimiento depende principalmente de la difusión, y en su periodo final se atiene a la disolución gradual de la capa de gel. En tanto que la diferencia de concentración interna y externa de la capa de gel disminuye gradualmente, el rendimiento del mecanismo de disolución farmacéutico depende principalmente de la disolución del material portador.

3 Debate

Actualmente, entre los métodos de diseño experimental más usados en China se encuentran el diseño ortogonal y el diseño uniforme. Aunque estos métodos requieren de poca experimentación, su desempeño no es lo suficientemente preciso, además de utilizar modelos matemáticos lineales que generan resultados poco predecibles. Por otra parte, en otros países se ha adoptado el uso de diseños de curva reactiva, mismos que utilizan polinomios cuadráticos para definir los factores de modelos curvos que determinan las leyes de variación de ciertos procesos, logrando así simulaciones precisas de situaciones reales. Entre los más comunes se encuentran el diseño compuesto central y el diseño Box-Behnken. El presente trabajo utiliza el diseño compuesto central para optimizar la prescripción de tabletas de dispersión prolongada de clorhidrato de levofloxacino. Los resultados obtenidos demuestran que los pronósticos generados son exactos y las ecuaciones de los modelos reproducen el proceso real de manera efectiva.

Antes de realizar el diseño experimental descrito en el presente artículo, se inspeccionaron experimentos previos sobre la influencia de excipientes de factor único. Los experimentos preliminares utilizaron HPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M como materiales de liberación controlada. Los resultados muestran que la capacidad de liberación controlada de HPMC K100M es demasiado fuerte. Por otra parte, la capacidad de liberación controlada de HPMC K4M es más débil que la de HPMC K15M, por lo que HPMC K15M fue elegido para actuar como material de liberación controlada. Adicionalmente, EC 7cp y EC 45cp fueron seleccionados materiales de ajuste de la velocidad de liberación del material portador. Los resultados obtenidos son: el grado de viscosidad de EC tiene un efecto muy reducido sobre el grado de liberación, la propiedad hidrófoba del EC es útil principalmente para aumentar la rigidez de la tableta portadora HPMC. La capa de gel utilizada durante largo tiempo se mantuvo relativamente estable, lo cual contribuyó a liberar el fármaco en los periodos medio y final. Los experimentos preliminares también examinaron el papel de la lactosa como agente de carga. Las cantidades utilizadas fueron 5%, 10% y 20%. En cuanto a su influencia en el comportamiento de liberación, los resultados mostraron que la lactosa no tiene ningún efecto significativo sobre el proceso de liberación.

[Referencias]

AN 2008:104222 HCAPLUS Full-text

DN 149:293426

TI Optimization of levofloxacin hydrochloride sustained-release tablets by central composite design

AU Pei, Zhi-qiang; Yin, Li-fang; Zhou, Jian-ping

CS Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing,

210009, Peop. Rep. China

SO Yaoxue Jinzhan (2007), 31(11), 508-512

CODEN: YJAIBE; ISSN: 1001-5094

PB Yaoxue Jinzhan Bianjibu

DT Journal

LA Chinese

AB The objective is to predict the optimal formulation of levofloxacin hydrochloride sustained-release tablets by central composite design. Hydroxypropyl methylcellulose and ethylcellulose were used to prepare levofloxacin hydrochloride sustained-release tablets as matrix materials. Using the in vitro accumulative dissoln. at different sampling time as the evaluation index and the amts. of hydroxypropyl methylcellulose and ethylcellulose as the independent variables, the optimal formulation of the sustained-release tablets was predicted via multiple linear regression and binomial fitting by central composite design and their dissoln. mechanism was analyzed. The measured dissoln. of the optimal formulation appeared to essentially agree with the predicted dissoln. seen by f2 test. The in vitro dissoln. of the sustained-release tablets followed first order kinetics, of which the mechanism was non-Fickian diffusion. Central composite design has a good predictability and could be used to optimize the formulation.

49
80

实验与研究

中心复合设计法优化盐酸左氧氟沙星缓释片处方

裴志强, 尹莉芳*, 周建平

(中国药科大学药剂教研室, 江苏 南京, 210009)

[摘要] 目的: 采用中心复合设计法预测盐酸左氧氟沙星缓释片的最优处方。方法: 选用羟丙基甲基纤维素和乙基纤维素为骨架材料制备盐酸左氧氟沙星缓释片。采用中心复合设计法, 选择体外累积释放百分率为考察指标, 对羟丙基甲基纤维素和乙基纤维素用量2个考察因素自变量进行多元线性回归和二项式拟合, 对缓释片的最优处方进行预测, 并分析缓释片的释药机制。结果: 经预测分析, 获得最优处方。通过相似因子法比较显示, 由此优化处方所制缓释片释放度实测值与预测值基本相符。缓释片体外释药符合一级动力学特征, 释药机制为非 Fickian 扩散。结论: 中心复合设计法预测性良好, 可用于优化处方。

[关键词] 中心复合设计; 盐酸左氧氟沙星; 缓释片; 处方优化; 释放度

[中图分类号] R944.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5094(2007)11-0508-05

Optimization of Levofloxacin Hydrochloride Sustained-release Tablets by Central Composite Design

PEI Zhi-qiang, YIN Li-fang, ZHOU Jian-ping

(Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Objective: To predict the optimal formulation of levofloxacin hydrochloride sustained-release tablets by Central Composite Design. Methods: HPMC and EC were used to prepare levofloxacin hydrochloride sustained-release tablets as matrix materials. Using the in vitro accumulative dissolution at different sampling time as the evaluation index and the amounts of HPMC and EC as the independent variables, the optimal formulation of the sustained-release tablets was predicted via multiple linear regression and binomial fitting by Central Composite Design. And their dissolution mechanism was analyzed. Results: The measured dissolution of the optimal formulation appeared to essentially agree with the predicted dissolution seen by f_2 test. The in vitro dissolution of the sustained-release tablets followed first order kinetics, of which the mechanism was non-Fickian diffusion. Conclusion: Central Composite Design has a good predictability and could be used to optimize the formulation.

[Key words] Central Composite Design; Levofloxacin hydrochloride; Sustained-release tablet; Formulation optimization; Dissolution

左氧氟沙星是喹诺酮类抗菌药物第三代产品中的优秀代表, 是氧氟沙星的 L-型光学异构体, 具有

比氧氟沙星更广泛的抗菌谱^[1], 口服后快速吸收, 组织分布广, 生物利用度高, 无蓄积作用, 不良反应发

[接受日期] 2007-10-19

* 通讯作者: 尹莉芳, 博士, 副教授;

研究方面: 药物缓控释制剂和药物动力学;

Tel: 025-85697233; E-mail: lifangyin@hotmail.com

生率低^[2],适用于敏感菌感染,特别对难治性、复杂性的较深部位的感染更具疗效,临床上主要用于敏感菌引起的呼吸、泌尿、生殖系统及皮肤软组织等轻至重度感染^[3]。目前国内市场上左氧氟沙星制剂主要有注射剂、普通片剂和普通胶囊剂。鉴于盐酸左氧氟沙星属于浓度依赖型抗生素^[4],而缓释制剂可较普通制剂更长时间维持左氧氟沙星的有效浓度,延长药物与细菌的接触时间,持续杀灭少量存活的细菌,且左氧氟沙星对各类细菌的MIC值均较低^[5],因此将它设计为1日1次给药的缓释制剂不仅可有效减少给药次数,而且能够避免细菌以不同方式发生变异而产生耐药性,较普通制剂更加安全有效。中心复合设计(Central Composite Design)^[6]又称二次回归旋转设计,是国外近年来应用较多的一种优化方法,由2k因子设计、轴点设计(也叫星点设计)与零水平的中心点重复实验三部分构成,可用非线性数学模型进行拟合,具有设计简单、实验次数少、预测性好等优点。

本文以羟丙基甲基纤维素(HPMC)和乙基纤维素(EC)为骨架材料,采用中心复合设计法,对盐酸左氧氟沙星缓释片进行处方优化。

1 仪器与材料

TDP型单冲压机(上海天翔健台制药机械有限公司);RCZ-6C型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器厂);UV-2401PC型扫描型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);UV-9100型紫外-可见分光光度计(北京瑞利分析仪器公司)。

盐酸左氧氟沙星原料(南阳普康集团衡育制药有限公司,批号:0500512013);HPMC(上海卡乐康包衣技术有限公司);EC(上海卡乐康包衣技术有限公司);乳糖(上海运宏辅料有限公司);硬脂酸镁(上海运宏辅料有限公司);所用其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 缓释片的制备

将盐酸左氧氟沙星原料(主药)与辅料分别过80目筛,按100片处方量称取主药、HPMC、EC和乳糖,充分混匀,用80%乙醇溶液制软材,过20目筛制粒,40℃干燥2小时,18目整粒,加入1%硬脂酸镁,混匀,用12mm浅凹冲压片。

2.2 体外释放度实验

2.2.1 检测波长的选择 配制含主药7mg/L的水溶液,在200~400nm范围内扫描,结果显示,主药在290nm处有最大吸收,而辅料在此处无吸收。据此选择290nm为检测波长。

2.2.2 标准曲线的制备 精密称取主药约20mg,置100mL容量瓶中,用蒸馏水溶解,定容,作为储备液。分别量取储备液1.3、2.5、3.4、5mL,置100mL容量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。按照中国药典2005年版附录ⅦA中紫外-可见分光光度法,在290nm波长处分别测定供试品溶液吸光度。以溶液浓度(C , $\mu\text{g/mL}$)为横坐标,吸光度(A)为纵坐标进行线性回归,得回归方程: $A = 0.0725C + 0.0005$ ($r = 0.9999$),线性范围为2.62~10.06mg/L。

2.2.3 回收率实验 精密称取处方量辅料9份,置100mL容量瓶中,分别精密称取主药约30、70、100mg各3份加入各容量瓶中,加水溶解,定容,过滤,取续滤液适量用蒸馏水制成含主药3、7、10mg/L的溶液各3份,290nm波长处分别测定吸光度,用回归方程计算回收率,结果测得低、中、高3个浓度的平均回收率分别为100.29%、99.53%和99.41%,RSD分别为0.85%、0.38%和0.26% ($n = 3$)。

2.2.4 精密度实验 按照回收率实验方法分别配制含主药3、7、10mg/L的溶液,分别于1日内3次和3日中每日1次测定其吸光度,计算得低、中、高3个浓度的日内RSD分别为0.77%、0.56%和0.14% ($n = 3$),日间RSD分别为0.91%、0.98%和0.62% ($n = 3$)。

2.2.5 缓释片溶液稳定性实验 将缓释片研细,称取适量细粉,置100mL容量瓶中,用蒸馏水溶解,定容,过滤,取适量续滤液至100mL容量瓶中,配制主药浓度为7mg/L的溶液,作为供试品溶液,置于37℃水浴中,分别在0、2、4、6、8、10、12、24小时测定其吸光度,结果所测吸光度的RSD为0.67% ($n = 8$),表明缓释片溶液在24小时内稳定。

2.2.6 释放度测定方法 根据中国药典2005年版二部附录XD第一法,将缓释片置于转篮中,以经脱气的蒸馏水900mL为释放介质,转速为100r/min,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,在各预定时间点取样5mL(同时补充等量同温介质),经0.8 μm 滤膜滤过,取续滤

51
52

液于 290 nm 波长处测定吸光度,计算其累积释放百分率(Q)。

2.3 中心复合设计法优化缓释片处方实验

2.3.1 实验设计 根据预实验结果,选择控释能力适中的 HPMC K15M 为缓释材料,EC 45cp 为调节释放速率的骨架材料,选择对释放度无明显影响的乳糖为填充材料,分别采用 1、2、4、8 小时的累积释放百分率(Q_1 、 Q_2 、 Q_4 、 Q_8)作为考察指标,HPMC 的用量(X_1)作为一考察因素,用量范围为 10%~30% (质量分数),而 EC 的用量(X_2)作为另一考察因素,用量范围为 5%~15%。根据中心复合设计的原

理,每因素设五水平,可分别用代码 $- \alpha$ 、 -1 、 0 、 $+1$ 、 $+\alpha$ 表示,对于二因素的设计, α 取 1.414。考察因素五水平各代码值见表 1,中心复合设计实验安排及相应释放度数据见表 2。

表 1 考察因素各水平代码值 (Tab 1 5-Level code values of independent variables)

考察因素	各水平代码值				
	0	-1	+1	$-\alpha$	$+\alpha$
X_1	20	12.928 9	27.071 1	10	30
X_2	10	6.464 47	13.535 5	5	15

表 2 中心复合设计实验安排及相应释放度数据 (Tab 2 Experimental rangements of Central Composite Design and the corresponding dissolution data)

实验编号	X_1 (%)	X_2 (%)	Q_1 (%)	Q_2 (%)	Q_4 (%)	Q_8 (%)
1	12.93	6.46	40.74	58.21	75.96	98.54
2	20.00	5.00	37.38	59.23	70.32	90.21
3	27.07	13.54	15.87	28.52	41.41	60.94
4	12.93	13.54	33.37	52.90	68.86	87.56
5	20.00	10.00	29.85	49.21	65.74	85.69
6	30.00	10.00	18.36	30.46	50.17	73.93
7	20.00	10.00	30.59	48.79	66.37	86.31
8	10.00	10.00	39.10	58.91	75.51	93.54
9	20.00	10.00	30.14	47.56	67.98	86.17
10	20.00	10.00	28.43	48.11	66.44	86.30
11	27.07	6.46	27.80	47.64	60.42	87.98
12	20.00	15.00	22.16	40.59	58.73	78.66
13	20.00	10.00	30.20	47.71	65.58	85.10

为了减少缓释片中药物的突释,假定缓释片在 1、2、4、8 小时的 Q 目标值范围分别为 20%~40%、40%~60%、60%~75% 和 75%~95%,取各范围的中间点得 Q_1 、 Q_2 、 Q_4 、 Q_8 的理想值,分别为 30%、50%、67.5% 和 85%,其实际值接近理想值为优。

2.3.2 模型拟合及预测 将表 2 中的实验数据采用 DX7.0 软件处理,以 1、2、4、8 小时的 Q 值作为考察指标,分别对各考察因素进行线性 ($Q = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2$)、交互项 ($Q = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_1 X_2$) 和二项式 ($Q = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_1^2 + b_4 X_2^2 + b_5 X_1 X_2$) 拟合,以 r^2 最大和 $P < 0.05$ 作为判定标准,得到如下拟合方程:

$$Q_1 = 55.983\ 44 - 0.600\ 61X_1 - 0.531\ 36X_2 -$$

$$0.045\ 6X_1 X_2 (r^2 = 0.991\ 8)$$

$$Q_2 = 49.628\ 57 + 1.657\ 05X_1 + 0.966\ 27X_2 - 0.138\ 1X_1 X_2 - 0.040\ 128X_1^2 (r^2 = 0.991\ 2)$$

$$Q_4 = 67.635\ 10 + 1.482\ 67X_1 + 0.879\ 37X_2 - 0.119\ 1X_1 X_2 - 0.042\ 128X_1^2 (r^2 = 0.959\ 9)$$

$$Q_8 = 94.734\ 14 + 1.458\ 49X_1 + 1.290\ 29X_2 - 0.160\ 6X_1 X_2 (r^2 = 0.9196)$$

从拟合方程可以看出,二项式拟合结果均无 X_1^2 项,原因在于该项 $P > 0.05$,在拟合过程中被排除了,而且所有 X_2 项的系数均小于 X_1 项的系数,这表明 EC 用量对释放度的影响并不如 HPMC 用量的影响显著。

综合各个拟合方程,采用 DX7.0 软件绘制各考

察指标的重叠等高线图(见图1)。

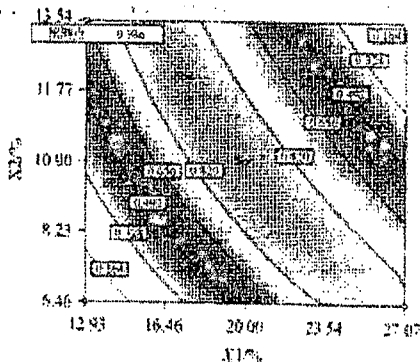


图1 处方优化的重叠等高线图(Fig 1 The overlap contour plot of formulation optimization)

根据图1的预测点提示,选取最优处方: HPMC 16%、EC 13%、主药 60%(即含左氧氟沙星 300 mg)、乳糖 10%和硬脂酸镁 1%。以该处方生产 3 批缓释片,并对其进行释放大考察,通过相似因子法比较释放大实测值与中心复合设计法预测值的差异,结果见表3。 Q 相似因子法^[7]是美国FDA推荐的一种评价试验制剂和对照制剂溶出度差异的方法。相似因子为 $f_2 = 50 \lg \{ [1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2]^{-0.5} \times 100 \}$,式中 n 为测试时间点数, R_i 和 T_i 分别为在 t 时间点的对照制剂和试验制剂的平均释放百分率。实际应用时可认为,当 $50 < f_2 < 100$ 时,试验制剂和对照制剂释放大相似。

表3 最优处方释放大实测值与中心复合设计法预测值 (Tab 3 Measured values of the optimal formulation and predicted values of Central Composite Design)

样品 批次	实测值(%)				相似因子 (f_2)
	Q_1	Q_2	Q_3	Q_4	
1	32.16	50.17	69.94	89.73	76.05
2	29.52	48.25	64.84	86.49	87.47
3	31.67	51.75	68.28	88.91	79.94
预测值	30.00	49.65	67.11	85.33	

由表3可见,3组实测值均与中心复合设计法预测值极为吻合,实验结果达到预期目标。

2.4 释药曲线的数学解析及释药机制研究

对上述所制3批缓释片分别进行释放大实验,

结果见表4。

表4 3批缓释片释放大实验结果 (Tab 4 Results of dissolution test of 3 batches of the sustained-release tablets)

样品 批次	各取样时间点的 Q 值(%)							
	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h
1	19.02	32.16	41.87	50.17	69.94	80.13	89.73	97.57
2	16.29	29.52	38.94	48.25	64.84	77.64	86.49	94.39
3	17.36	31.67	40.77	51.75	68.28	79.57	88.91	97.2
平均值	17.56	31.12	40.53	50.06	67.69	79.11	88.38	96.39

将表4中0.5~12小时的 Q 平均值 t 释放大曲线分别以零级、一级、Higuchi、Hixson-Crowell和Ritger-Peppas方程进行拟合,结果见表5。

表5 缓释片释放大曲线的拟合结果 (Tab 5 The fitting results of dissolution curve of the sustained-release tablets)

模型方程	拟合方程	r^2
零级	$Q = 6.5576t + 30.165$	0.8695
一级	$\ln(100 - Q) = -0.2632t + 4.5128$	0.9967
Higuchi	$Q = 28.883t^{1/2} + 4.3813$	0.9651
Hixson-Crowell	$(100 - Q)^{1/3} = -0.2403t + 4.273$	0.9841
Ritger-Peppas	$\ln Q = 0.5244 \ln t + 3.4102$ ($n = 0.5244$)	0.9639

由表5可见,缓释片释放大曲线用一级方程拟合相关性显著,缓释片的体外释药符合一级动力学特征。

Ritger等^[8]在大量实验基础上总结出骨架制剂中药物释放机制: $Q = kt^n$,其中 n 为释放参数,是Ritger-Peppas方程中表征释放机制的特征参数,它与药物的溶解性及制剂骨架的形状有关。对于圆柱形制剂,当 $0.45 < n < 0.89$ 时,药物释放机制为非Fickian扩散;当 $n < 0.45$ 时,为Fickian扩散;当 $n > 0.89$ 时,为骨架溶蚀。将Ritger-Peppas方程进行变换得: $\ln Q = \ln k + n \ln t$,通过对缓释片释放大曲线的拟合求得 n 值为0.5244,说明缓释片中左氧氟沙星的释放为非Fickian扩散,释放机制为扩散和骨架溶蚀二者的协同作用。故推测缓释片的释药过程:缓释片遇水表面迅速水化形成凝胶层,在初期和中期释药速率主要取决于易溶性药物在凝胶层内外的浓度差以及凝胶层的厚度,表现以扩散作用为主,而到后期随着凝胶层的逐渐溶蚀,凝胶层内外浓度差逐渐减小,释药机制则表现以骨架溶蚀作用为主。

3 讨 论

目前,国内使用较广泛的试验设计方法有正交设计和均匀设计,虽然这两种方法试验次数较少,但精度不够,而且采用的为线性数学模型,预测性较差。国外近年来多采用反应曲面设计,应用曲面模型即各影响因素的二次多项式来估计反应变量的变化规律,更加精确地模拟了实际情况,其中常用的设计有中心复合设计和 Box-Behnken 设计两种。本文通过中心复合设计法优化盐酸左氧氟沙星缓释片处方,结果表明,所选用的设计方法预测性良好,模型方程能与实际检测情况很好相符。

本文实验设计的前提是考察各辅料单因素影响的预实验。预实验分别选用 HPMC K4M、HPMC K15M 和 HPMC K100M 作为控释材料,结果释放度实验表明,HPMC K100M 控释能力过强,而 HPMC K4M 控释能力比 HPMC K15M 稍弱,因此选择控释能力适中的 HPMC K15M 作为控释材料;预实验分别选用 EC 7cp 和 EC 45cp 作为调节释放速率的骨架材料,结果释放度实验表明,EC 的黏度对释放度影响不大,疏水性 EC 的主要作用在于增加 HPMC 骨架片的刚性,使凝胶层较长时间保持相对稳定,有利于调节药物在中、后期的释放;预实验还考察了乳糖作为填充

剂,用量分别为 5%、10% 和 20% 时对释药行为的影响,结果表明,乳糖用量对释放度无显著影响。

【参考文献】

- [1] 郭卫红.左氧氟沙星的药理与临床[J].实用医技杂志,2003,10(10):1027-1028.
- [2] 郭卫.左氧氟沙星的不良反应[J].中国医院药学杂志,2003,23(12):767.
- [3] 郭青梅,郭伟,程素芳.左氧氟沙星的临床应用[J].现代中西医结合杂志,2005,14(22):3024.
- [4] Mayer I, Nagy E. Evaluation of post-antibiotic effects of antipseudomonal antibiotics using an automated system[J]. AP-MIS, 2000, 108(4):261-266.
- [5] Appelbaum P C, Hunter P A. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives[J]. Int J Antimicrob Agents, 2000, 16:5-15.
- [6] 吴伟,崔光华,星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J].国外医学药分册,2000,27(5):292-298.
- [7] 刘清飞,罗国安,王义明.缓控释制剂释放度相似性评价方法的应用进展[J].中国药学杂志,2006,41(15):1121-1124.
- [8] Rütger P L, Peppas N A. A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs[J]. J Controlled Release, 1987, 5(1):23-26.

• 简 讯 •

以色列 Biolinerx 公司开发新型释药系统

以色列药物开发公司 Biolinerx 公司近期已获得 Polygene 和 Efrat Biopolymer 公司一项专利释药系统的全球独家开发和专营权,并计划开发该系统用于改善各种药物的疗效、安全性和给药方便性,如该系统的开发项目 BL-4010 可将化疗药物输送至实体瘤,而 BL-4011 可将抗生素输送至骨和其他感染部位。BL-4010 和 BL-4011 这两个项目均是利用了一种生物可降解聚合物,将药物引导至病变部位,从而最大限度地减小系统副作用。这种聚合物是由 Polygene 和 Efrat Biopolymer 公司的创始人和首席科学家、耶路撒冷希伯来大学医学院教授 Abraham Domb 开发,它具有诸多优点:能适合多种疗法的需要及改善药物的稳定性;一系列临床前研究验证了其安全性;与目前市场上的其他局部用非生物可降解释药系统一样,使用后不必除去,而不同之处是,它为水溶性,可在靶位缓慢而持续的释放药物。

BL-4010 项目旨在通过将化疗药物浓集于肿瘤部位而减少药物的损失和尽可能降低其严重副作用。据考察,采用标准的系统给药方法,仅有 1% 的化疗药物抵达肿瘤,并引发急性副作用,从而妨碍治疗。BL-4010 项目在最初的开发阶段接受了加拿大-以色列工业研究与开发基金会提供的资助。若干项临床前研究已表明,在动物的各种癌症模型中,经由 BL-4010 给药的化疗可使肿瘤明显缩小。BL-4011 也力求将抗生素最大程度地浓集于感染部位,这样就能减弱传统的系统疗法中常见的毒性作用。

(范 鸣 编译)