

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-157114- -8	FECHA: 2014-09-18 18:33:27
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 21
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Asunto: Radicación: 13-157114- -8
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 11937
 Folios: 21

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2011/003152				
Fecha de Presentación Internacional	21/12/2011				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Rad. No. 13-157114-00000-0000	03/Julio/2013
Reivindicaciones:	Rad. No. 13-157114-00000-0000	03/Julio/2013
Dibujos:	Rad. No. 13-157114-00000-0000	03/Julio/2013
Oposiciones:	Rad. No. 13-157114-00003-0000	12/Noviembre/2013
Respuesta del solicitante:	Rad. No. 13-157114-00007-0000	13/Mayo/2014
Prioridad:	US 61/4226,306	22/Diciembre/2010

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “Formas de dosis de liberación controlada encerradas resistentes a manipulaciones indebidas”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar formas

farmacéuticas de liberación controlada de múltiples capas resistentes a manipulaciones indebidas

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma de liberación controlada sólida que comprende: un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz; y una cubierta que encierra el núcleo y comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): B32B27/00.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 100-103, 116-121 y 129 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Titulo

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque es muy general. La invención se refiere a formas de dosis de liberación controlada encerradas resistentes a manipulaciones indebidas que comprenden opioides, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 35-63, 80-99, 106-115, 117-121, 124-126, 127, 130 y 133-136 no son claras cuando emplean expresiones como “donde la cantidad de (...) liberado(a) de la forma de dosis es proporcional dentro de un (...) % al tiempo transcurrido de (...) horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (canastillo) a 100 rpm en 900ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C”, “donde la cantidad de (...) liberado(a) es proporcional dentro de un (...) % al tiempo transcurrido de (...) horas”, “donde la cantidad de (...) liberado (a) en (...) horas es superior a...”, “donde la cantidad de (...) liberado (a) en (...) horas es inferior a...”, “donde la cantidad de (...) liberado (a) en (...) horas es de (...) a...”, “donde la cantidad de (...) liberado(a) de la forma de dosis es proporcional dentro de un (...) % al tiempo transcurrido, en (...) puntos de tiempo cualquiera de (...) horas, según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (canastillo) a 100 rpm en 900ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C”, “donde la cantidad de (...) liberada de la forma de dosis en (...) horas es inferior a (...) según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (canastillo) a 100 rpm en 900ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C”, “donde la cantidad de (...) liberado(a) a de la forma de dosis en (...) horas es de (...) a (...) según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (canastillo) a 100 rpm en 900ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C”, “la cantidad de (...) liberado(a) de la forma de dosis en (...) horas es superior a (...) según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (canastillo) a 100 rpm en 900ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C”, “la cantidad de (...) liberado(a) en (...) hora(s) desde una forma de dosis aplanada se desvía no más de (...) de (a) una forma de dosis no aplanada medida según se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (canastillo) a 100 rpm en 900ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C”, “la forma de dosis puede ser aplanada sin romperse, donde el espesor de la forma de dosis después del aplanamiento corresponde a (...) del espesor de la forma de dosis antes del aplanamiento”, “donde el núcleo y la cubierta tienen un valor de CIE $L^*A^*B^*$ dentro de (...) entre sí”, “donde el núcleo y la cubierta son visualmente indistinguibles”, “que proporciona una relación de C_{24}/C_{max} es de (...) a”, “donde la relación de C_{24}/C_{max} es de (...) a”, “que proporciona un T_{max} (h) de (...) a”, “donde el T_{max} (h) es de (...) a”, “que proporciona una AUC media

(ng*H/mL) después de (...) de (...) a (...), de (...) a (...) o de (...) a...", "que proporciona una C_{max} media (ng/mL) después de (...) de (...) a (...), de (...) a (...) o de (...) a...", "que proporciona un T_{max} medio (h) después de (...) de (...) a (...), de (...) a (...) o de (...) a...", "que proporciona un $T_{1/2}$ media (h) después de (...) de (...) a (...), de (...) a (...) o de (...) a...", "que proporciona un T_{1ag} medio (h) después de (...) de (...) a (...), de (...) a (...) o de (...) a...", "donde la relación media de C_{24}/C_{max} es de (...) a (...), de (...) a (...) o de (...) a...", "donde la AUC media (ng*h/mL) después de (...) es inferior a (...), inferior a (...) o inferior a (...) más alta que la AUC después de (...)", "donde la C_{max} media (ng/mL) después de (...) es inferior a (...), inferior a (...) o inferior a (...) más alta que la C_{max} después de (...)", "donde la $T_{max1/2}$ media (h) después de (...) está dentro de (...), dentro de (...) o dentro de (...) de la $T_{1/2}$ después de (...)", "donde la $T_{1/2}$ media (h) después de (...) está dentro de (...), dentro de (...) o dentro de (...) de la $T_{1/2}$ después de (...)", "donde el T_{1ag} medio (h) después de (...) es inferior a (...), inferior a (...) o inferior a (...) más alto que la $T_{1/2}$ después de (...)", entre otra porque se refieren a resultados a alcanzar, no definen a la composición porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlas por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto, eliminándolas del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 7-13, 15-22, 26-34 no son claras porque declaran dependencia respecto de la reiniciación anterior cuando todas son dependientes de la reivindicación 1. Asimismo, las reivindicaciones 122-126 no son claras porque todas se refieren a la misma forma de dosis de liberación controlada sólida de la reivindicación 1, sin embargo, no se declara ninguna dependencia lo que da lugar a que, de la lectura de ellas, se entienda que cada una es una reivindicación independiente, y, en últimas, que cada una de ellas es un grupo inventivo diferente. Se sugiere hacer la corrección correspondiente, declarando la dependencia de las reivindicaciones a la número 1.

Las reivindicaciones 8-22, 25-27, 32-34, 49-79, 90-99, 104-115-, 124-126 y 133-135 no son claras cuando emplean términos como "alrededor de", "aproximadamente", "el punto de reblandecimiento del óxido de polietileno", entre otros, porque son imprecisos, por lo cual no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

Las reivindicaciones 28-30 no son claras, ni están soportadas en la descripción, cuando emplean los términos "solvatos", "hidratos", sin señalar específicamente alguno de ellos, lo que da lugar a un número indeterminado de composiciones que no encuentra soporte en la descripción. Asimismo, en ninguna parte del capítulo descriptivo se encuentra que se hayan obtenido composiciones farmacéuticas que incluyan dichos hidratos o solvatos. Se sugiere eliminar dichos términos del pliego reivindicatorio y restringir el alcance del pliego reivindicatorio a las composiciones con sus componentes específicos, que se encuentren soportados en la descripción

Las reivindicaciones 64-79 no son claras porque se encabezan como una "forma de dosis de liberación controlada sólida", sin embargo sus características corresponden a las de un proceso cuando se emplean expresiones como "la forma de dosis es curada a una temperatura de...", "la forma de dosis es curada a una temperatura de (...) a ...", "la forma de dosis es curada a una temperatura de (...) por (...) minutos", la forma de dosis es curada a una temperatura de (...) de (...) minuto(s) a (...) hora(s)", entre otras porque corresponden a características propias de un proceso y no de un producto. Se sugiere hacer la aclaración correspondiente.

Las reivindicaciones 100-103 y 116 se refieren a un método de tratamiento cuando emplean expresiones como "la administración es una primera administración a una población de sujetos saldables", "la administración es una primera administración a un sujeto salvable", "la administración es una administración de estado estacionario a una población de sujetos saldables", "la administración es una administración de estado

estacionario a un sujeto saldable”, “la administración es en ayunas”, entre otras. Se sugiere eliminar dichos términos o retirar las reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 127, 128 y 136 no son claras cuando emplean las expresiones “donde el (...) % interno de la forma de dosis contiene por lo menos un (...) % de la hidrocodona o la sal de la misma” porque da a entender que la forma farmacéutica tiene una parte interna y otra externa, lo cual no está reivindicado explícitamente en una reivindicación de la cual dependan. Se sugiere hacer la aclaración correspondiente.

Las reivindicaciones 130-136 no son claras porque todas se refieren al mismo método para preparar una forma de dosis de liberación controlada, sin embargo, no se declara ninguna dependencia entre ellas lo que da lugar a que, de la lectura de ellas, se entienda que cada una es una reivindicación independiente, y, en últimas, que cada una de ellas es un grupo inventivo diferente para la preparación de dicha forma farmacéutica. Se sugiere declarar la dependencia de las reivindicaciones 131-136 a la reivindicación 130.

El capítulo reivindicatorio no es claro, ni está soportado en la descripción cuando en diversas reivindicaciones emplea los términos “analgésico opioide”, cuando realiza un listado de analgésicos opioides como en las reivindicaciones 28 y 29, o cuando señala que el analgésico opioide del recubrimiento es diferente al del núcleo (por ejemplo, reivindicación 24), porque solo se encuentran soportadas composiciones farmacéuticas que comprenden hidrocodona tanto en el núcleo como en la superficie. Se sugiere restringir el alcance del pliego reivindicatorio a las composiciones y componentes específicos que se encuentren soportados en la descripción, así como eliminar el término mencionado del pliego reivindicatorio.

El capítulo reivindicatorio no es claro, ni está soportado en la descripción cuando en diversas reivindicaciones emplea el término “material de matriz” sin definir los componentes o el material de matriz porque es impreciso, no permite distinguir la invención del estado de la técnica y da lugar a un número indeterminado de formulaciones que no encuentra soporte en la descripción. Se sugiere restringir el alcance del pliego reivindicatorio a las composiciones y componentes específicos que se encuentren soportados en la descripción, así como eliminar el término mencionado del pliego reivindicatorio.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Procaps

Dice el oponente que antes de la fecha de prioridad de esta solicitud el documento D1: US2009081290, publicada el 26 de marzo de 2009, afecta la patentabilidad de la invención. Señala que el documento D1 *“...en el ejemplo 12 describe una forma sólida de dosificación oral compuesta de un núcleo de matriz que comprende oxicodona y una cubierta de núcleo (...) también define (...) una forma de dosificación de liberación controlada compuesto de un núcleo de matriz y una capa de recubrimiento, cada uno a partir de óxido de polietileno, en el que el núcleo comprende el opioide analgésico tal como oxicodona HCl. El método se produce mediante el recubrimiento por compresión y curado. Las formas de dosificación de D1 son resistentes a la manipulación y proporcionan una cinética de liberación independientes de la forma de dosificación...”* Por lo anterior, la opositora indica que la invención carece de novedad.

Respuestas del solicitante

En cuanto a la novedad de las reivindicaciones independientes 1 y 122-124 señala que no es afectada por el documento D1, toda vez que *“no menciona en absoluto una cubierta que incluye una segunda porción del analgésico opioide”*. Respecto de las reivindicaciones independientes 125-127, manifiesta que son nuevas porque *“D1 no*

ejemplifica formas de dosificación que comprendan hidrocodona o una sal farmacológicamente aceptable de la misma...". Finalmente, respecto de las reivindicaciones independientes 130-136 indica que son nuevas debido a que "no revela sin embargo un método para preparar una forma de dosificación, por ejemplo, encerrando el núcleo en una cubierta que comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersada en un segundo material de matriz..." por lo anterior, considera que la oposición no tiene vocación de prosperar.

Respuesta del Examinador Técnico

El documento D1: US2009081290 afecta la novedad de la invención porque enseña todas las características técnica esenciales de la invención definida en la reivindicación 1 y sus dependientes toda vez que cuando el núcleo y el recubrimiento tienen la misma composición, es decir, la porción uno y dos de analgésico opioide y el primer y el segundo material de matriz son idénticos, no es posible distinguir entre el núcleo y el recubrimiento, dando lugar a un comprimido uniforme, tal como el divulgado en el documento D1. Asimismo, el documento D1 afecta el nivel inventivo de la invención porque proporciona los elementos técnicos necesarios para que la persona del oficio normalmente versada en la materia llegue a la invención sin necesidad de emplear actividad inventiva como se explica adelante. Por lo tanto, el documento US2009081290 será tenido en cuenta en el examen de patentabilidad.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad, 22 de diciembre de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2009/0081290	Tamper resistant dosage forms	26/Marzo/2009
D2	Artículo	Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for the controlled release of a water-soluble drug. Dimensionality study	2002
D3	US6733783	Controlled release hydrocodone formulations	11/Mayo/2004

D1¹ divulga (reivindicaciones) una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende una capa de analgésico opioide dispersado en un material de matriz recubierto por otra capa que comprende un analgésico opioide y un óxido de polietileno, así como un proceso para obtenerla.

D2² enseña (todo el documento) que el óxido de polietileno de mayor peso molecular da lugar a composiciones farmacéuticas que liberan el principio activo en un periodo de tiempo más largo que aquellas que comprende óxido de polietileno de menor peso molecular.

D3³ divulga (resumen; Col. 5, líneas 1-26; reivindicaciones) composiciones farmacéuticas de hidrocodona de liberación extendida donde la cantidad de principio activo abarca entre 0.5 y 1250mg, preferiblemente entre 5 y 60mg

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2009081290A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090326&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

2 Maggi L.; Segale L; Torre M.L; Ochoa Machiste E.; Conte U.; Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for the controlled release of a water-soluble drug. Dimensionality study; Biomaterials 23 (2002) 1113–1119.

3 <http://www.google.com/patents/US6733783>

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende: un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz; y una cubierta que encierra el núcleo y comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende:	Forma de dosis de liberación extendida sólida que comprende (reivindicaciones 60):
un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz; y	un analgésico opioide dispersado en un material de matriz
una cubierta que encierra el núcleo y comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz.	

Se aclara que cuando los componentes del núcleo y el recubrimiento son idénticos la invención consiste en un comprimido uniforme. Entonces, las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende un analgésico opioide dispersado en un material de matriz.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 126-128 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 125, por lo cual se considera que no son nuevas.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 6, 8-11, 14-25, 28-34, 80, 122-124 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, se considera que no son nuevas.

La reivindicación 64 consiste en la forma de dosis de liberación controlada sólida de la reivindicación 6, donde la forma de dosis es curada a una temperatura de por lo menos el punto de reblandecimiento del óxido de polietileno por al menos 1 minuto.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende:	Forma de dosis de liberación extendida sólida que comprende un analgésico opioide dispersado en un material de matriz (reivindicación 60):
es curada a una temperatura de por lo menos el punto de reblandecimiento del óxido de polietileno por al menos 1 minuto	cuyo proceso incluye curado a una temperatura de por lo menos el punto de reblandecimiento del óxido de polietileno, por un periodo de tiempo de al menos 1 minuto, al menos 5 minutos o al menos 15 minutos (párr. [0326], [204])

Se aclara que cuando los componentes del núcleo y el recubrimiento son idénticos la invención consiste en un comprimido uniforme. Ahora bien, aunque la reivindicación se encabece como “forma de dosis de liberación controlada sólida”, la invención se refiere a una etapa de un proceso para preparar dicha forma farmacéutica. Entonces, las características esenciales del proceso de la reivindicación 64 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña una forma de dosis de liberación extendida sólida que comprende un analgésico opioide dispersado en un material de matriz (reivindicación 60), cuyo proceso incluye curado a una temperatura de por lo

menos el punto de reblandecimiento del óxido de polietileno (párr. [0204]), por un periodo de tiempo de al menos 1 minuto, al menos 5 minutos o al menos 15 minutos (párr. [0326]).

En consecuencia, la reivindicación 64 no es nueva según lo divulgado en el documento D1.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 65-79 no mencionan alguna característica que haga nueva al proceso de la reivindicación 64, se considera que no son nuevas.

La reivindicación 125 consiste en una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente de liberación controlada.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende:	Forma de dosis de liberación extendida sólida que comprende (reivindicación 60):
una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y	un ingrediente activo como hidrocodona o una sal (reivindicaciones 98 y 99)
un excipiente de liberación controlada	una matriz de liberación extendida

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 125 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende un ingrediente activo como hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una matriz de liberación extendida.

En consecuencia, la reivindicación 125 no es nueva según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 126-128 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 125, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 134 consiste en un método para preparar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende: combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente de liberación controlada.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Método para preparar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende:	Método para preparar una forma de dosis de liberación extendida sólida que comprende (reivindicación 1):
combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente de liberación controlada	un ingrediente activo como hidrocodona o una sal (reivindicaciones 38 y 39) y un excipiente de liberación controlada como óxido de polietileno

Las características esenciales del proceso de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña un método para preparar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente de liberación controlada.

En consecuencia, la reivindicación 134 no es nueva según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 135-136 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 134, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende: un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz; y una cubierta que encierra el núcleo y comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende:	Forma de dosis de liberación extendida sólida que comprende (reivindicaciones 108-110, párr. [0548]-[0550]):
un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz; y	un analgésico opioide dispersado en un material de matriz
una cubierta que encierra el núcleo y comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz.	recubierto con una capa de óxido de polietileno

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende una capa de analgésico opioide dispersado en un material de matriz recubierto con óxido de polietileno.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición del documento D1 consiste en que el recubrimiento comprende adicionalmente una segunda porción de analgésico opioide.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reclamadas en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con las formulaciones del estado de la técnica cercano.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar composiciones resistentes a manipulaciones indebidas que comprendan analgésicos opiáceos alternativas a las conocidas en el estado del arte.

Sin embargo, el mismo documento D1 enseña que sus composiciones pueden comprender una segunda capa que comprenda una segunda porción de un analgésico, que puede ser igual al comprendido en el núcleo (párr. [0328]), donde la liberación es diferente a la proporcionada por el núcleo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría una segunda porción de analgésico opioide en el recubrimiento conformado por óxido de polietileno para llegar así al objeto de la reivindicación 1 sin necesidad de emplear actividad inventiva.

Por lo tanto, la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 6, 8-11, 14-25, 28-34, 80, 122-124 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 7 consiste en la forma de dosis de liberación controlada de la reivindicación 6, donde el óxido de polietileno en el segundo material de matriz tiene una viscosidad más alta que el óxido de polietileno en el primer material de matriz.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende:	Forma de dosis de liberación extendida sólida que comprende (reivindicaciones 108-110):	Composiciones farmacéuticas
un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz; y	un analgésico opioide dispersado en un material de matriz	El óxido de polietileno de mayor peso molecular da lugar a composiciones farmacéuticas que liberan el principio activo más lento que aquellas que comprende óxido de polietileno de menor peso molecular (pág. 1119)
una cubierta que encierra el núcleo y comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz, donde el óxido de polietileno tiene una viscosidad más alta	recubierto con una capa que comprende el mismo analgésico opioide y óxido de polietileno	

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende una capa de analgésico opioide dispersado en un material de matriz recubierto por otra capa que comprende un analgésico opioide y un óxido de polietileno.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición del documento D1 consiste en que el óxido de polietileno del segundo material de matriz tiene una viscosidad más alta que el del primer material de matriz.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reclamadas en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con las formulaciones del estado de la técnica cercano.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar composiciones resistentes a manipulaciones indebidas que comprendan analgésicos opiáceos alternativas a las conocidas en el estado del arte.

Sin embargo, el documento D2 enseña que el óxido de polietileno de mayor peso molecular da lugar a composiciones farmacéuticas que liberan el principio activo en un periodo de tiempo más largo que aquellas que comprende óxido de polietileno de menor peso molecular (todo el documento).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un óxido de polietileno de alto peso molecular en el recubrimiento y oxido de polietileno de bajo peso molecular en el núcleo con el fin de obtener composiciones de liberación controlada alternativas a las conocidas en el estado del arte y llegar así al objeto de la reivindicación 6 sin necesidad de emplear actividad inventiva.

Por lo tanto, la reivindicación 6 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 12 y 13 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 26 consiste en la forma de dosis de liberación controlada de la reivindicación 25, donde la relación de analgésico opioide en el núcleo con respecto a

la relación de analgésico opioide en la cubierta es de aproximadamente 2:1 a alrededor de 8:1.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende:	Forma de dosis de liberación extendida sólida que comprende (reivindicaciones 108-110):
un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz; y	un analgésico opioide dispersado en un material de matriz
una cubierta que encierra el núcleo y comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz,	recubierto con una capa que comprende el mismo analgésico opioide y óxido de polietileno
donde la relación de analgésico opioide en el núcleo con respecto a la relación de analgésico opioide en la cubierta es de aproximadamente 1:1 a alrededor de 10:1.	No se menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 26 porque divulga una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende una capa de analgésico opioide dispersado en un material de matriz recubierto por otra capa que comprende un analgésico opioide y un óxido de polietileno.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición del documento D1 consiste en que la relación de analgésico opioide en el núcleo con respecto a la cubierta es de aproximadamente 2:1 a alrededor de 8:1.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reclamadas en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con las formulaciones del estado de la técnica cercano.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar composiciones resistentes a manipulaciones indebidas que comprendan analgésicos opiáceos alternativas a las conocidas en el estado del arte.

Sin embargo, es de conocimiento común para la persona del oficio normalmente versada en la materia el ajuste de la cantidad de activo a incluir tanto en el núcleo como en la cubierta se hace de acuerdo al perfil de liberación que desea obtener y generalmente la mayor cantidad de principio activo se encuentra en el núcleo de la composición.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la mayor cantidad del principio activo en el núcleo de la composición, conforme a sus conocimientos comunes, para llegar así al objeto de la reivindicación 26 sin necesidad de emplear actividad inventiva.

Por lo tanto, la reivindicación 26 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que la reivindicación dependiente 27 no menciona características inventivas adicionales tampoco se puede considerar inventiva.

La reivindicación 64 consiste en la forma de dosis de liberación controlada sólida de la reivindicación 6, donde la forma de dosis es curada a una temperatura de por lo menos el punto de reblandecimiento del óxido de polietileno por al menos 1 minuto.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende:	Forma de dosis de liberación extendida sólida que comprende un analgésico opioide dispersado en un material de matriz, recubierto con óxido de polietileno (reivindicaciones 108-110, párr. [0548]-[0550]):
es curada a una temperatura de por lo menos el punto de reblandecimiento del óxido de polietileno por al menos 1 minuto	cuyo proceso incluye curado a una temperatura de por lo menos el punto de reblandecimiento del óxido de polietileno, por un periodo de tiempo de al menos 1 minuto, al menos 5 minutos o al menos 15 minutos (párr. [0326], [204])

Aunque la reivindicación se encabece como “forma de dosis de liberación controlada sólida”, la invención se refiere a una etapa de un proceso para preparar dicha forma farmacéutica. Entonces, el documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña una forma de dosis de liberación extendida sólida que comprende un analgésico opioide dispersado en un material de matriz, recubierto con óxido de polietileno (reivindicaciones 108-110, párr. [0548]-[0550]), cuyo proceso incluye curado a una temperatura de por lo menos el punto de reblandecimiento del óxido de polietileno (párr. [0204]), por un periodo de tiempo de al menos 1 minuto, al menos 5 minutos o al menos 15 minutos (párr. [0326]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 64 y el método del documento D1 consiste en que el recubrimiento comprende adicionalmente una segunda porción de analgésico opioide.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reclamadas en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con las formulaciones del estado de la técnica cercano.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar composiciones resistentes a manipulaciones indebidas que comprendan analgésicos opiáceos alternativas a las conocidas en el estado del arte.

Sin embargo, el mismo documento D1 enseña que sus composiciones pueden comprender una segunda capa que comprenda una segunda porción de un analgésico, que puede ser igual al comprendido en el núcleo (párr. [0328]), donde la liberación es diferente a la proporcionada por el núcleo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría una segunda porción de analgésico opioide en el recubrimiento conformado por óxido de polietileno para llegar así al objeto de la reivindicación 64 sin necesidad de emplear actividad inventiva.

Por lo tanto, la reivindicación 64 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 65-79 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 104 consiste en la forma de dosis de liberación controlada de la reivindicación 30, que contiene aproximadamente 20mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende:	Forma de dosis de liberación extendida sólida que comprende un analgésico opioide dispersado en un material de matriz recubierto con una capa que comprende el mismo analgésico opioide y óxido de polietileno (reivindicaciones 108-110)	Forma de dosis de liberación extendida sólida que comprende hidrocodona o una sal (resumen)
20mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma	Donde el opioide es hidrocodona o una sal (reivindicaciones 98 y 99)	En una cantidad terapéutica efectiva entre 0.5 y 1250mg (Col. 5, líneas 1-26)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende una capa de analgésico opioide dispersado en un material de matriz recubierto por otra capa que comprende un analgésico opioide y un óxido de polietileno, donde el opioide es hidrocodona.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición del documento D1 consiste en que señala de manera explícita que la cantidad de hidrocodona es de 20mg

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reclamadas en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con las formulaciones del estado de la técnica cercano.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar composiciones de liberación extendida resistentes a manipulaciones indebidas que comprendan analgésicos opiáceos alternativas a las conocidas en el estado del arte.

Sin embargo, el documento D3 enseña composiciones farmacéuticas de hidrocodona de liberación extendida, con parámetros farmacocinéticos cuyos rangos se superponen a los de la invención, donde la cantidad de principio activo abarca entre 0.5 y 1250mg, preferiblemente entre 5 y 60mg (Col. 5, líneas 1-26).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría una cantidad entre 0.5 y 1250mg de hidrocodona, o el equivalente en una de sus sales, tal como lo enseña el documento D3, en las composiciones del documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 104 sin necesidad de emplear actividad inventiva.

Por lo tanto, la reivindicación 104 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Lo mismo sucede con la reivindicación 105 que no menciona características inventivas adicionales, por lo que tampoco se puede considerar inventiva.

La reivindicación 130 consiste en un método para preparar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende: preparar un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz y encerrar el núcleo en una cubierta que comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en el segundo material de matriz.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Método para preparar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende:	Método para preparar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende:
preparar un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un	Preparar un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en

Características esenciales	D1
primer material de matriz y	un primer material de matriz (Párr. [0398]-[0341]) y
Encerrar el núcleo en una cubierta que comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz.	Encerrar el núcleo en una cubierta que comprende un segundo material de matriz (Pár. [0555]-[0558]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un método para elaborar una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende una capa de analgésico opioide dispersado en un material de matriz recubierto por otra capa que comprende un analgésico opioide y un óxido de polietileno que comprende: preparar un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz (Párr. [0398]-[0341]) y encerrar el núcleo en una cubierta que comprende un segundo material de matriz (Pár. [0555]-[0558]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 130 y el método del documento D1 consiste en que el recubrimiento comprende adicionalmente una segunda porción de analgésico opioide.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reclamadas en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con las formulaciones del estado de la técnica cercano.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar composiciones resistentes a manipulaciones indebidas que comprendan analgésicos opiáceos alternativas a las conocidas en el estado del arte.

Sin embargo, el mismo documento D1 enseña que sus composiciones pueden comprender una segunda capa que comprenda una segunda porción de un analgésico, que puede ser igual al comprendido en el núcleo (párr. [0328]), donde la liberación es diferente a la proporcionada por el núcleo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría una segunda porción de analgésico opioide en el recubrimiento conformado por óxido de polietileno para llegar así al objeto de la reivindicación 130 sin necesidad de emplear actividad inventiva.

Por lo tanto, la reivindicación 130 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 131-133 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

9. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2009/0081290	1 – 6, 8-11, 14-25, 28-34, 64-80, 122-128 y 134-136.	Novedad
D1	US2009/0081290	1-34, 64-80, 104-105, 122-124, 130-133.	Nivel inventivo
D2	Artículo	7, 12-13	Nivel inventivo
D3	US6733783	104-105	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-09-23

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for the controlled release of a water-soluble drug. Dimensionality study

L. Maggi*, L. Segale, M.L. Torre, E. Ochoa Machiste, U. Conte

Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Pavia, Via Taramelli 12, I-27100 Pavia, Italy

Received 7 February 2001; accepted 1 June 2001

Abstract

Hydrophilic matrix tablets containing polyethylene oxides as the retarding polymer have been successfully employed in the controlled release of drugs. To evaluate the relative influence of drug diffusion and polymer erosion mechanisms in the drug delivery process, we studied the hydration behaviour of matrix tablets containing a water-soluble drug and PEOs of two different molecular weights: Polyox WSRN 1105 ($M_w = 0.9 \times 10^6$) and Polyox WSRN 301 ($M_w = 4 \times 10^6$). The hydration rate, the extent of swelling, and the erosion rate of matrices containing the polymer, the drug and tableting excipients were evaluated in comparison to tablets made of pure polymer. The results of these studies on function of the release behaviour were then discussed.

The results show that the higher molecular weight PEO swells to a greater extent and tends to form, upon hydration, a stronger gel, which is therefore less liable to erosion, if compared to the lower molecular weight PEO. This difference in the erosion behaviour can explain the different efficiencies of the two polymeric products in modulating the delivery rate of the water-soluble drug. Moreover, the presence of other soluble components (drug and excipients) in the dosage form enhances the erosion trend of the tablets with a consequent reduction of the efficiency of the polymer in drug release control. © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Keywords: Polyethylene oxides; Swelling/erosion characteristics; Dissolution behaviour; Morphological modifications

1. Introduction

High molecular weight polyethylene oxides (PEOs) have been successfully employed in controlled release swellable matrices [1–3]. The use of oral controlled release matrices made of hydrophilic polymers that swell and form a gel layer upon contact with water, and then erode slowly, thus modulating the drug delivery rate, has been extensively investigated [4]. The polymers employed are hydrophilic, linear, uncrosslinked molecules; when matrices containing these types of polymer come into contact with water, forces of attraction (chiefly hydrogen bonding) start acting between polymer and water. Due to the high water-affinity of the polymer, these forces are likely to be preferred over polymer–polymer interactions; the forces holding the polymer

segments together are therefore reduced and the polymer chains can swell [5]. Water diffuses into the matrix and when its concentration reaches a threshold value, the polymer swells and a gel layer is formed at the matrix surface. In the gel phase, polymer chains slowly begin to unfold and gradually become solvated; however, the presence of physical entanglements between neighbouring chains hinder polymer dissolution [6]. At the outermost surface, the polymer is diluted to the point where the chains disentangle, the polymer has no longer structural integrity and dissolves as single molecules or as discrete agglomerates, i.e. erosion [7,8]. This complex gelatinous layer forms a diffusional barrier that retards further water uptake but can also modulate drug release rate. Water-soluble drugs are mainly released by diffusion of dissolved drug molecules across the gel layer, while poorly water-soluble drugs are more likely released through erosion of the gel [9]. The contribution of these two phenomena to the overall drug release process is influenced not only by drug solubility,

*Corresponding author. Tel.: +39-382-507779; fax: +39-382-507382.

E-mail address: lauretta.maggi@unipv.it (L. Maggi).

but also by the physical and mechanical properties of the gel layer that forms around the tablet. When the release mechanism involves the synchronisation of swelling and erosion rates, the matrix may provide zero-order release kinetics [10,11].

Previous works have demonstrated that laminated films [12] or small tablets [2] containing a drug and polyethylene oxide (PEO) characterised by molecular weight (in the range 0.6×10^6 – 2×10^6) can generate comparable swelling and erosion rates. In contrast, matrices containing higher molecular weight PEOs did not show any synchronisation of swelling and erosion, and drug release seems to be related more to swelling rather than to erosion rate [13].

In this work, the dissolution behaviour of matrix tablets containing PEOs of two different molecular weights was studied; the aim is to evaluate the efficiency of PEOs in modulating drug release rate, its morphological behaviour, and to study the prevailing release mechanisms. The swelling and erosion characteristics of the two different polymers were evaluated on tablets made of pure polymer while, to verify the effects of soluble components on the behaviour of the polymers under study and the swelling/erosion characteristics of matrices containing the polymer, a soluble model drug (diltiazem hydrochloride), and tableting excipients were studied. The morphological behaviour during dissolution of such dosage forms was compared to the drug release profiles and evaluated in terms of drug release modulation efficiency.

Finally, the influence of the compression force applied to the tablets on the overall dissolution behaviour of these delivery devices was evaluated and discussed.

2. Experimental

2.1. Materials

Diltiazem hydrochloride was supplied by Profarmaco S.p.A. (Milan, Italy). PEOs (Polyox WSRN 1105, $M_w = 0.9 \times 10^6$, and Polyox WSRN 301, $M_w = 4 \times 10^6$) were kindly donated by Union Carbide Corp. (Danbury, CT, USA). The other excipients were lactose, magnesium stearate (C. Erba, Milan, Italy), and colloidal silicon oxide (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, Germany).

2.2. Methods

Two different formulations (coded A1 and B1) were prepared by mixing the drug, the hydrophilic polymer and the excipients for 30 min (Turbula T2A, Bachofen, Basel, CH). The compositions of the two different mixtures are reported in Table 1.

Table 1
Percent composition of the two hydrophilic matrix formulations

Formulation	A1	B1
PEO M_w : 0.9×10^6 (Polyox WSRN 1105)	38.2	/
PEO M_w : 4×10^6 (Polyox WSRN 301)	/	38.2
Diltiazem hydrochloride	49.3	49.3
Lactose	11.0	11.0
Magnesium stearate	1.0	1.0
Colloidal silicon dioxide	0.5	0.5

The true density of the two pure polymers and of the two formulations was measured (AccuPyc 1330, Micro-metric, Norcross, GA).

The tablets were prepared by direct compression of the two formulations or of the two pure polymers using a single-punch tableting machine (Kilian, Coln, D) instrumented with piezoelectric load washers (Kistler, Winterthur, CH) for compression force measurements [14] and equipped with flat punches diameter 9.5 mm. 366 mg of powder, accurately weighed, was introduced into the die and the automatic compression cycle was activated. The compression force was adjusted at two different levels: 10 and 30 kN.

All the tablets weighed $366 \text{ mg} \pm 1\%$; A1 and B1 matrices contain 180 mg of diltiazem hydrochloride as active agent. The thickness and diameter of the tablets produced were measured. The porosity was calculated through tablet volume and true density of the different powders.

To verify the effects of the application of a certain compression force level on the solid state of the polymer (crystalline or amorphous), DSC thermographs of the pure polymers before and after compression at the two different forces were recorded (DSC 821E, Mettler Toledo GmbH, Schwerzenbach, CH). The samples were heated from 30°C to 130°C; heating rate 10°C/min.

The crushing strength of the tablets was measured with a suitable apparatus equipped with a high sensitive load washer (Kistler, Winterthur, CH) [14].

In vitro dissolution tests were performed in 1 l of distilled water at 37°C, with the USP apparatus 2 (paddle), at 100 rpm (six replicates). The amount of diltiazem released was measured by UV detection at 236 nm (Spectracomp 602, Advanced Products, Milan, Italy). The release data were fitted using the familiar empirical equation proposed by Korsmeyer and Peppas [15],

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n, \quad (1)$$

where M_t/M_∞ is the fractional drug released, t the release time, k is a kinetic constant and n the diffusion exponent characteristic of the release mechanism. For a cylindrical matrix, $0.89 < n < 1.0$ indicates a zero order release, while $0.45 < n < 0.89$ shows anomalous release

kinetics [16]. A linear regression analysis of the logarithmic form of Eq. (1) was carried out, and a correlation coefficient (R) > 0.99 was obtained in all cases.

The differences between the dissolution profiles was evaluated in terms of time at which 75% of the drug is released (t_{d75}); significance: Student's t test.

The swelling/erosion characteristics of the various tablets were studied using an image analyser that enables measuring the dimensions of the whole tablet and of the solid or gelled phases during dissolution [17]. Tablets withdrawn from the dissolution vessels at different time intervals were sectioned and their photographs recorded using a digital microscope camera (SV MicroTM, Sound Vision Inc., Taunton, MA, USA), equipped with a 50 mm C-mount lens. From the images, the dimensions of the whole tablet, of the solid phase and the thickness of the gel layer formed at the tablet surface can be easily measured using the software provided for the image analysis (CV9000 Ver. 4.0, FKV S.r.l., Sorisole, BG, Italy). In fact, in the images, the different morphological phases appear as well-defined areas of contrast. These tests were performed on the tablets made of polymer, drug and soluble filler and also on tablets made of pure polymer, to evaluate the effects of the presence of the water-soluble components on the hydration characteristics of the matrices.

3. Results and discussion

Both pure polymers and the formulations containing the drug also showed favourable compaction properties. Increasing the compression force from 10 to 30 kN does not cause remarkable variations either in the dimension of the tablets made of pure polymer (thickness and volume), or in tablet porosity (Table 2). The tablets made of the two different pure polymers showed similar crushing strength if compressed at 10 kN. If the compression force is increased to 30 kN, tablets made

of pure PEO of higher molecular weight (B) seem to be less hard compared to A tablets (Table 2). Increasing the compression force from 10 to 30 kN causes an increase in tablet hardness only in the case of PEO of lower molecular weight, while it does not increase, significantly, the hardness of tablets made of PEO of $M_w = 4 \times 10^6$.

However, the tablets made of pure polymer always looked much harder compared to the formulations containing the drug and other excipients, while maintaining slightly higher porosity.

The results of the DSC tests evidenced similar melting behaviour for the bulk polymer powder and the same polymer compressed at the two different force levels, for both PEOs. In the case of PEO 900,000, the heat of fusion of the bulk powder was statistically different compared to the tablets compressed at 30 kN, while it is comparable to 10 kN tablets; peak temperatures were not statistically different. In the case of PEO 4,000,000 the heat of fusion of the powder is different compared to compressed tablets, but it is comparable at the two different compression levels. The melting temperatures were not statistically different (Fig. 1). The degree of crystallinity seems slightly affected by the compression process, and the application of increasing force levels does not cause a remarkable reduction of this parameter.

Moreover, the compression force seems to have no influence on the dissolution behaviour of the matrices under study. The dissolution profiles of the matrices containing PEO of lower molecular weight (A1), obtained at 10 or 30 kN are quite superimposable (Fig. 2). No significant difference can be evidenced between t_{d75} ($224 \text{ min} \pm 7$ and $213 \text{ min} \pm 9$ for tablets compressed at 10 or 30 kN, respectively; $p > 0.01$).

Similar considerations can be made in the case of B1 tablets ($353 \text{ min} \pm 10$ and $344 \text{ min} \pm 10$ for tablets compressed at 10 or 30 kN respectively; $p > 0.01$). On the other hand, diltiazem release rate from the matrices containing PEO of higher molecular weight (B1) is much

Table 2

Characteristics of the tablets made of pure polymers or of drug formulations as a function of the compression force applied (mean values $\pm$ SD)

Tablet	Compression force (kN)	Thickness (mm)	Volume (mm ³)	Porosity (%)	Crushing strength (N)
A	10	4.45 $\pm$ 0.05	335.6 $\pm$ 3.6	12.2 $\pm$ 1.1	215 $\pm$ 9
	30	4.40 $\pm$ 0.08	334.0 $\pm$ 4.9	11.9 $\pm$ 1.3	255 $\pm$ 1
B	10	4.37 $\pm$ 0.06	330.6 $\pm$ 4.3	10.9 $\pm$ 1.2	203 $\pm$ 6
	30	4.38 $\pm$ 0.06	328.4 $\pm$ 5.0	10.4 $\pm$ 1.6	214 $\pm$ 4
A1	10	4.11 $\pm$ 0.03	314.0 $\pm$ 2.4	11.6 $\pm$ 0.7	102 $\pm$ 3
	30	4.03 $\pm$ 0.05	306.1 $\pm$ 2.6	9.1 $\pm$ 0.8	145 $\pm$ 16
B1	10	4.11 $\pm$ 0.04	314.0 $\pm$ 3.3	11.9 $\pm$ 1.0	103 $\pm$ 2
	30	4.06 $\pm$ 0.04	309.5 $\pm$ 2.6	10.8 $\pm$ 0.8	107 $\pm$ 5

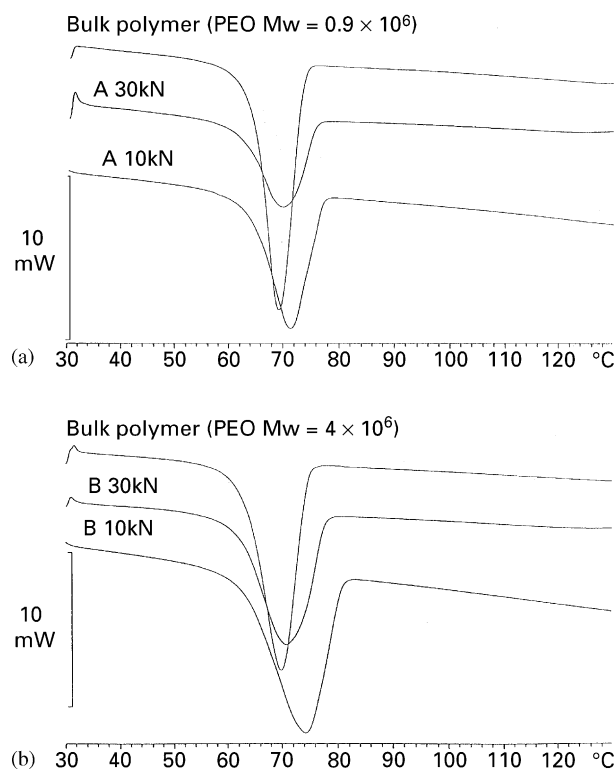


Fig. 1. DSC heating curve of: (a) PEO $M_w = 0.9 \times 10^6$ and (b) PEO $M_w = 4 \times 10^6$. The bulk pure polymer is compared to powder obtained after compression at 10 or 30 kN.

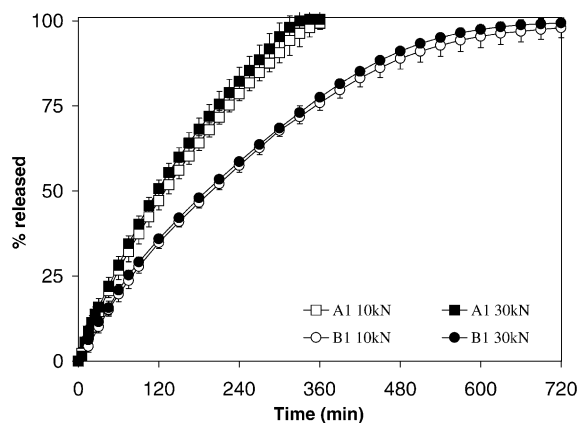


Fig. 2. Release profiles of the two drug formulations A1 and B1 containing PEO of M_w of 0.9×10^6 or 4×10^6 , respectively, compressed at two different compression forces of 10 and 30 kN (mean values $\pm$ SD, $n = 6$).

slower compared to the release rate of A1 matrices. While the release kinetics is similar, the diffusion exponent (n) ranges from 0.80 to 0.98 (Table 3). The photomicrographs of the matrices obtained from the two drug formulations, containing PEO of different molecular weights, evidence quite different morphological behaviour during hydration (Fig. 3). In the images the solid/dry phase appears as a white opaque area, while the gel phase is more transparent.

A1 tablets (containing PEO of $M_w = 0.9 \times 10^6$) hydrate quickly but the gel layer is thinner at the tablet surface. The dimensions of the matrices increase slightly at the beginning of the hydration process and very soon start decreasing considerably. On the other hand, B1 matrices (containing PEO of $M_w = 4 \times 10^6$) show a remarkable and prolonged increase in dimensions while the gel layer appears thicker if compared to A1 tablets (Fig. 3). In both cases, a glassy core can be evidenced until the fourth hour, and then the matrix is completely gelled. By measuring the dimensional modifications of the tablets during hydration, it is possible to evaluate the

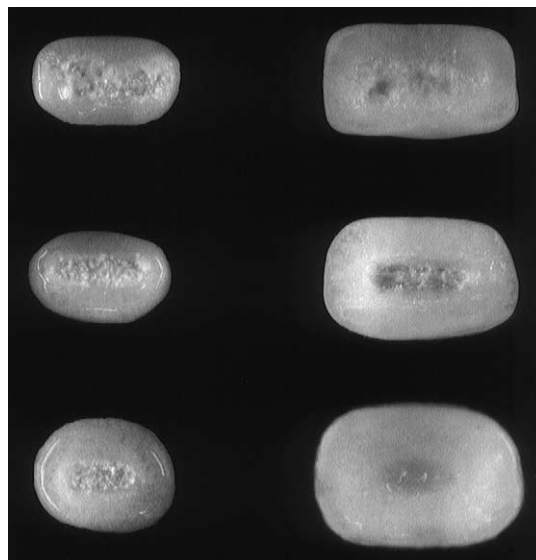


Fig. 3. Left column: photographs of the tablets made of the drug formulation A1 (PEO $M_w = 0.9 \times 10^6$) during dissolution. From top to bottom: after 1, 2 and 3 h. Right column—matrices made of the drug formulation B1 (PEO $M_w = 4 \times 10^6$). From top to bottom: after 1, 2 and 4 h.

Table 3

Prevailing release kinetics (correlation coefficients, R) and diffusion exponents of the two formulations considered

Formulation	Compression force (kN)	Release kinetics (R)	Diffusion exponent (n)
A1	10	Zero order (0.997)	0.91
A1	30	Zero order (0.997)	0.98
B1	10	Anomalous (0.994)	0.89
B1	30	Anomalous (0.999)	0.80

swelling process and the erosion rate of the matrices, while the hydration rate of the system can be related to the persistence and extension of the dry core.

All the matrices tend to increase more in height than in diameter (Figs. 4 and 5). In the case of matrices containing the lower molecular weight polymer, the test is stopped after 3 h, because the matrix is difficult to handle.

The A1 matrices upon contact with the dissolution medium, swell up to about 150% their initial height (Fig. 4) and 110% their initial diameter (Fig. 5) while a thin gel layer of less than 2 mm is formed at the tablet surface (Fig. 6). Then, swelling and erosion tend to synchronise; the gel thickness is constant while tablet dimensions slowly decrease during dissolution. This means that probably, after the initial rapid swelling, this

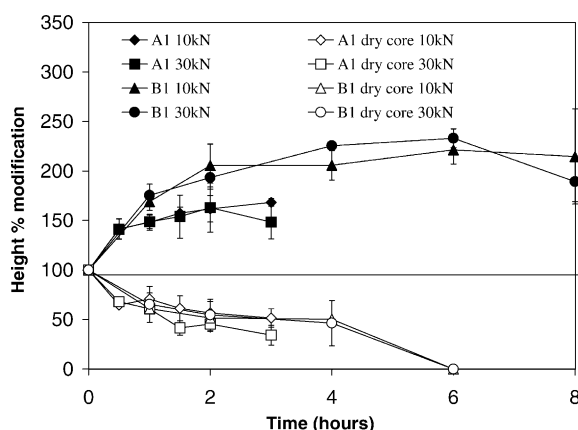


Fig. 4. Percent height modification of matrices made of the two drug formulations containing PEO of $M_w = 0.9 \times 10^6$ (A1) or PEO of $M_w = 4 \times 10^6$ (B1), during dissolution; whole tablet (black symbols) and glassy core (white symbols). Mean values $\pm$ SD, $n = 3$.

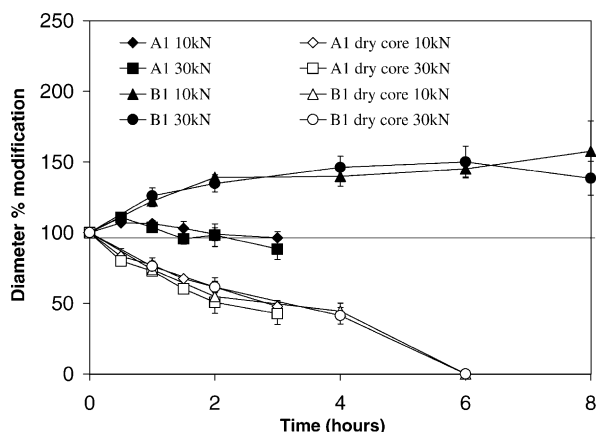


Fig. 5. Percent diameter modification of matrices made of the two drug formulations containing PEO of $M_w = 0.9 \times 10^6$ (A1) or PEO of $M_w = 4 \times 10^6$ (B1), during dissolution; whole tablet (black symbols) and glassy core (white symbols). Mean values $\pm$ S.D., $n = 3$.

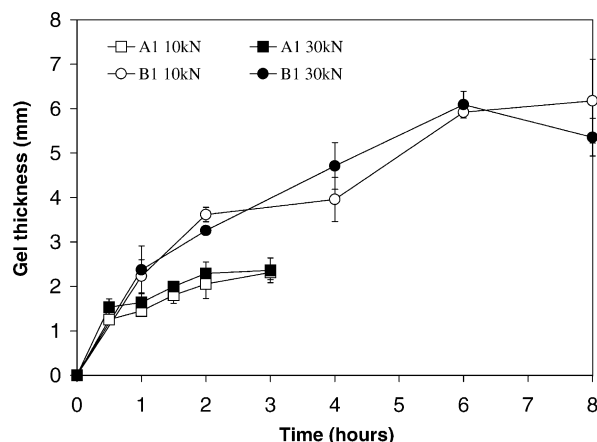


Fig. 6. Gel layer thickness during dissolution of tablets made of the two drug formulations A1 and B1 containing PEO of M_w of 0.9×10^6 or 4×10^6 , respectively (mean values $\pm$ SD, $n = 3$).

matrix forms a weak gel that is eroded at the same rate at which it is formed.

This behaviour suggests that swelling and erosion rates are comparable and that the two mechanisms are both effective in the control of drug release process.

On the contrary, in the case of B1 formulation, the tablet dimensions increase until the sixth hour of dissolution (Figs. 4 and 5). Also the gel thickness increases progressively during dissolution from 2 mm after 1 h up to 6 mm after 6 h (Fig. 6). It is only after 6–8 h, when the matrix is completely hydrated and gelled, that the erosion process begins to prevail and, as a consequence, the tablet dimensions and the gel layer thickness tend to decrease. These results suggest that the presence of PEO of higher molecular weight causes the formation of a stronger gel, which is less liable to erosion, than PEO of lower molecular weight. In this case, the erosion rate is slower and cannot counter-balance the swelling rate; as a consequence, the gel thickness increases progressively. Otherwise, both formulations containing PEOs of different molecular weight show quite comparable hydration rates (the dimensions of the dry cores decrease consistently). Thus, in B1 matrices swelling plays the leading role in drug release modulation.

These coincide with the kinetics study; in fact, the systems containing PEO of $M_w = 4 \times 10^6$ (B1) showed an anomalous best fit, which is consistent with a release mechanism involving polymer relaxation in combination with drug diffusion.

The compression force applied does not seem to influence the morphological behaviour of any of the systems during dissolution.

The swelling behaviour of tablets made of pure polymer confirms the influence of the polymer molecular

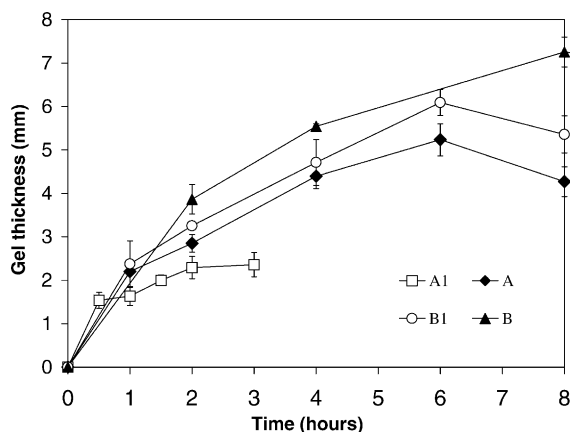


Fig. 7. Gel layer thickness during dissolution of tablets made of pure PEOs (A and B), compared to the drug formulations containing 38% of the same polymers, A1 and B1 (mean values $\pm$ SD, $n = 3$).

weight on the overall release process and enables to evidence the effect of soluble components (drug and excipients) which enhance matrix hydration, swelling and dissolution, and thus gel erosion.

The thickness of the gel layer of matrices obtained from the A1 formulation does not increase markedly during the test, while the pure polymer forms a stronger gel, the thickness of which increases progressively and only after 6 h begins to decrease (Fig. 7). This trend is less evident in the case of the polymer of higher molecular weight. Tablets containing PEO of $M_w = 4 \times 10^6$ show always thicker gel layers compared to tablets containing the lower molecular weight polymer, which increase until the sixth hour in dissolution, for both pure polymer (B) and formulated tablets (B1). However, B tablets show a slightly higher gel layer thickness than B1 matrices. After the sixth hour, the gel layer at B tablet surface still increases, while in the case of B1 tablets the erosion process begins to prevail and the gel layer thickness begins to decrease.

The images of the tablets made of pure polymer (Fig. 8) show clearly that the two different polymers are characterised by similar hydration rates, but completely different erosion rates. The dimensional reduction of the glassy core in terms of height (Fig. 9) and diameter (Fig. 10) evidenced that the extension of the portion of the tablet that was still dry, decreases during dissolution at similar rate for all the systems considered.

Otherwise, the pure polymer of higher molecular weight swells to a greater extent compared to its lower molecular weight counterpart. Tablets made of pure PEO of $M_w = 4 \times 10^6$ swell up to 250% of their initial height and up to 180% of their initial diameter after 8 h, then the erosion process prevails on swelling and tablets' dimensions decrease. Tablets made of pure PEO of $M_w = 0.9 \times 10^6$ show a different swelling behaviour: their height increases rapidly up to 170% after 1 h, is

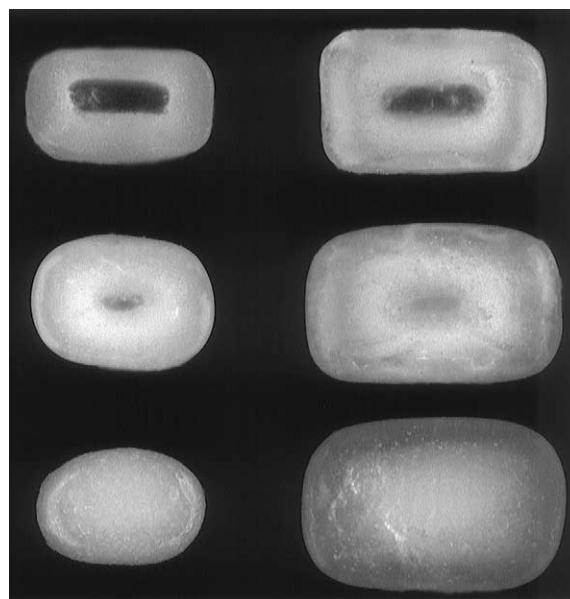


Fig. 8. Photographs of the tablets made of pure polymer during dissolution: from top to bottom after 2, 4 and 8 h. Left column, PEO $M_w = 0.9 \times 10^6$, right column, PEO $M_w = 4 \times 10^6$.

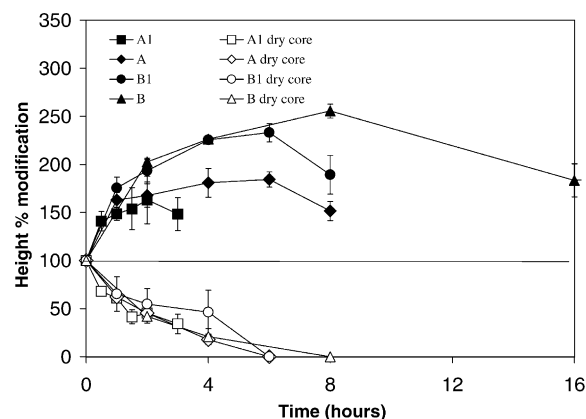


Fig. 9. Percent height modification of the tablets made of pure PEOs (A and B), compared to the drug formulations containing 38% of the same polymers, whole tablet (black symbols) and glassy core (white symbols). Mean values $\pm$ SD, $n = 3$.

more or less constant until the sixth hour and then begins to decrease. Similar considerations can be made in the case of diameter variations. These results confirm that this polymer, due to its lower molecular weight and viscosity, forms a softer gel that is more liable to erosion. As a consequence, the presence of water-soluble components has a greater effect on tablets containing PEO of lower molecular weight than on tablets containing PEO of $M_w = 4 \times 10^6$. The dimensions of tablets containing 38% of PEO $M_w = 0.9 \times 10^6$ are about half when compared to pure polymer tablets, while the dimensions of matrices containing 38% of PEO of $M_w = 4 \times 10^6$ appear less affected by the presence of water soluble materials.

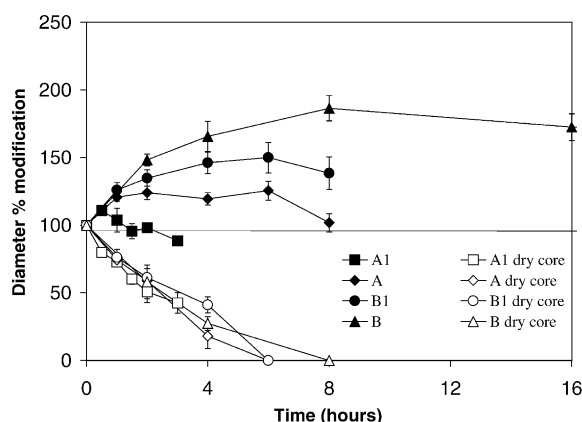


Fig. 10. Percent diameter changes of the tablets made of pure PEOs ($M_w = 0.9 \times 10^6$ and 4×10^6), compared to the drug formulations containing 38% of the same polymers, whole tablet (black symbols) and glassy core (white symbols). Mean values $\pm$ SD, $n = 3$.

4. Conclusions

Tablets made of pure PEO of molecular weight 0.9×10^6 or 4×10^6 showed similar hydration rates but very different swelling/erosion behaviour. B swells to a greater extent, and forms a stronger gel, which lasts on the tablet surface for a longer period, if compared to A.

The presence of soluble components causes the formation of a more diluted gel, which is more liable to erosion, and the matrices dissolve in a shorter time, but this effect is less evident when the higher molecular weight PEO is used.

The differences in swelling/erosion behaviour of the two polymers can explain the differences in drug release profiles from A1 and B1 matrices. Matrices containing higher molecular weight PEO, seem to drive the release mechanism toward a combination of swelling and diffusion, while polymer erosion seems to play a minor role in controlling drug delivery from this kind of devices. On the contrary, in the case of matrices containing PEO of lower molecular weight, the drug delivery mechanism seems to involve only swelling and erosion; the synchronisation of swelling and erosion rates may lead to constant release kinetics.

Finally, the dissolution behaviour of the formulation considered is not affected by the compression force applied during the manufacturing process.

References

- [1] Royce AE. Directly compressible polyethylene oxide vehicle for preparing therapeutic dosage forms. US Patent 5,273,758 28, December 1993.
- [2] Kim CJ. Drug release from compressed hydrophilic Polyox®-WSR tablets. *J Pharm Sci* 1995;84:303–6.
- [3] Kim CJ. Effects of drug solubility, drug loading and polymer molecular weight on drug release from Polyox® tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1998;24:645–51.
- [4] Reynolds TD, Gehrke SH, Hussain AS, Shenouda LS. Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropyl methylcellulose matrices. *J Pharm Sci* 1998;87(9):1115–23.
- [5] Wan LSC, Heng PWS, Wong LF. The effect of hydroxypropyl-methylcellulose on water penetration into a matrix system. *Int J Pharm* 1991;73:111–6.
- [6] Veiga F, Salsa T, Pina ME. Oral controlled release dosage forms. II. Glassy polymers in hydrophilic matrices. *Drug Dev and Ind Pharm* 1998;24:1–9.
- [7] Siepmann J, Kranz H, Bodmeier R, Peppas NA. HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics. *Pharm Res* 1999;16(11):1748–56.
- [8] Ju RTC, Nixon PR, Patel MV, Tong DM. Drug release from hydrophilic matrices. 2. A mathematical model based on the polymer disentanglement concentration and the diffusion layer. *J Pharm Sci* 1995;84(12):1464–77.
- [9] Aldermann DA. A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled release dosage forms. *Int J Pharm Prod Man* 1984;5:1–9.
- [10] Harland RS, Gazzaniga A, Sangalli ME, Colombo P, Peppas NA. Drug/polymer matrix swelling and dissolution. *Pharm Res* 1988;5:488–94.
- [11] Colombo P, Bettini R, Massimo G, Catellani PL, Santi P, Peppas NA. Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. *J Pharm Sci* 1995;84:991–4.
- [12] Apicella A, Capello B, Del Nobile MA, La Rotonda MI, Mensitieri G, Nicolais L. Poly (ethylene oxide) (PEO) and different molecular weight PEO blends monolithic devices for drug release. *Biomaterials* 1993;14:83–90.
- [13] Colombo P. Swelling controlled-released in hydrogel matrices for orale route. *Adv Drug Del Rew* 1993;11:37–57.
- [14] Conte U, Colombo P, Caramella C, La Manna A. The effect of magnesium stearate and polytetrafluoroethylene as lubricant in direct compression of acetyl salicylic acid. *Il Farmaco Ed Pratica* 1972;27:440–9.
- [15] Korsmeyer RW, Peppas NA. Swelling-controlled delivery systems for pharmaceutical applications: macromolecular and modelling considerations. In: Mansdorf SZ, Roseman TJ, editors. *Controlled release delivery systems*. New York: Marcel Dekker, 1983. p. 77–90.
- [16] Peppas NA, Sahlin JJ. A simple equation for description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int J Pharm* 1989;57:169–72.
- [17] Conte U, Maggi L. Modulation of the dissolution profiles from Geomatrix® multi-layer matrix tablets containing drugs of different solubility. *Biomaterials* 1996;17:889–96.