



No. 07-135405-00006-0000

Fecha: 2009-10-08 08:56:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Evt: 378 FASENACIONAL
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 6

84
236

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 07-135-405

TÍTULO SOLICITADO: UNA TABLETA QUE CONTIENE UN INGREDIENTE DIFÍCILMENTE SOLUBLE"

PUBLICACIÓN: Gaceta 590 de 31-03-2008, Página 539— N.P. 162

PRIORIDAD: JP 2004-359487 DE 13/12/2004

SOLICITANTE: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

APODERADO: EMILIO FERRERO

TRÁMITE: COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, conocido apoderado de la sociedad opositora **LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**, de manera respetuosa me permito hacer breve referencia a la respuesta a la oposición que ha sido presentada por el apoderado del solicitante el 23 de Diciembre de 2008, en los siguientes términos:

Como el solicitante intenta desvirtuar en primera instancia los fundamentos de la oposición al exponer del Manual para el examen de solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina el siguiente extracto: *"En principio se considera que la combinación de mas de dos documentos (...) no es obvia para una persona versada en la materia técnica correspondiente, al menos que tal combinación haya sido definida en alguna parte como posible. Por lo tanto, como norma general, no se*

utilizaran mas de dos documentos para atacar el nivel inventivo de la materia de una reivindicación" es importante señalar, ante todo, que dicho manual no es un documento normativo sino una guía que define ciertos lineamientos para la evaluación del contenido de una patente de invención. En segundo lugar, y de acuerdo con lo citado en dicho extracto del manual acerca de las combinaciones, el solicitante incurre en un error al interpretar la intención de la exposición de los tres documentos que se utilizan para argumentar la oposición, puesto que si buscan atacar el nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite, no se enfocan en la combinación Per se, sino que se exponen como evidencia de la funcionalidad de un excipiente como hidroxipropilcelulosa (HPC) con una viscosidad entre 1 y 5 cP y entre 2-10mPas, el cual es capaz de regular o hacer uniforme la tasa de elución del ingrediente activo en sus respectivas formulaciones y/o en distintos lotes, inclusive con otros principios activos diferentes a Ramelteon. Si tenemos en cuenta lo anterior, nos damos cuenta que la solicitud colombiana en trámite soluciona el mismo problema técnico con el uso de los mismos excipientes que menciona, y consiste en modificar las propiedades biofarmacéuticas del principio activo dentro de la formulación propuesta, a través de una estrategia tecnológica ya descrita en el estado de la técnica, específicamente su intención es la de demostrar que la cantidad de HPC influye en la capacidad de elución o en el comportamiento de disolución de un principio activo.

En otras palabras, las formulaciones sólidas tipo tableta de liberación controlada, corresponden en el estado de la técnica a la categoría de comprimidos especiales¹ y que precisamente la estrategia que utiliza la solicitud colombiana en trámite corresponde a una de las mas sencillas y reconocidas, como lo es la incorporación del principio activo en una matriz de naturaleza polimérica que forme una barrera mucilaginoso (viscosa) que controle la difusión del principio activo o que se erosione gradualmente permitiendo la liberación gradual del mismo. Este tipo de formulaciones, reciben específicamente en el estado de la técnica el nombre de Matrices hidrofílicas², en donde precisamente derivados de celulosa, tales como los éteres celulosa (grupo al cual pertenece la hidroxipropilcelulosa) son unos de

¹ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Paginas 142 a 145.

² Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Paginas 399 a 402.

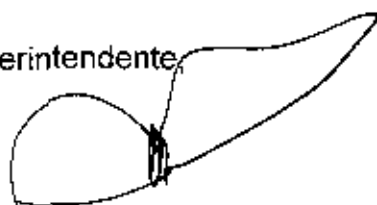
los excipientes mas reconocidos para la obtención de la liberación controlada del principio activo.

En conclusión, siendo las características y las técnicas descritas por la solicitud colombiana en tramite, soluciones convencionales para obtener formulaciones de liberación controlada, y que dichas características se obtienen gracias a la aplicación de los respectivos y rutinarios ensayos de preformulación y formulación para este tipo de formulaciones, ruego a este Despacho tenga en cuenta los argumentos presentados por los suscritos dentro de los términos permitidos en el escrito de oposición y de sustentación, así como los demostrados en esta oportunidad, y que basado en ellos proceda a negar la solicitud en curso en todas sus reivindicaciones.

PRUEBAS

- ❖ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Paginas 142 a 145 y 399 a 402.

Señor Superintendente,



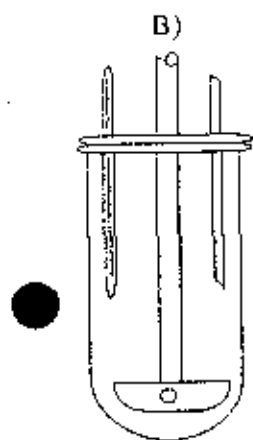
JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén
T.P.A. 44.655 de C.S.J.

84
239

arativas entre los distintos lotes. El ensayo de eficacia clínica; sin embargo, su incumplimiento exige una eficacia completa.

principio activo, incorporado a comprimidos, cumplen todos ellos los requerimientos para presentar la misma actividad terapéutica. En los estudios sobre la velocidad de disolución, el factor determinante de su absorción. La importancia en el control de calidad de los comprimidos solubles, es preciso señalar que, por su disponibilidad, que debe ser evaluada por los resultados obtenidos *in vitro* e *in vivo*, se pueden considerar buenos indicadores de la actividad ensayada. Los métodos para llevar a cabo este ensayo, recogidos en la USP: método del castillo y método de la manga, se presentan en la figura 2.55.



de disolución. A) Método de castillo. B) Método de la manga.

Para llevar a cabo el ensayo, junto con la monografía de las farmacopeas, donde se especifica que debe disolverse en un período determinado de tiempo, los métodos de disolución de la USP exigen

que al menos un 75% del fármaco debe disolverse en 45 minutos. Con objeto de reducir la variabilidad interlaboratorio en los test de disolución, la USP sugiere el uso de discos estándares de ácido salicílico y prednisona como calibradores del equipo de disolución.

2.2.11. Comprimidos especiales

Se incluye dentro de esta categoría a aquellos comprimidos que presentan alguna característica farmacotécnica diferente de las descritas para los comprimidos convencionales. Los comprimidos especiales de mayor utilización (sublinguales, bucales, masticables, efervescentes, multicapa, vaginales, de implantación, de liberación sostenida y recubiertos) se describen a continuación.

A) Comprimidos sublinguales y bucales

Son comprimidos destinados a situarse bajo la lengua (sublinguales) o a mantenerse en la cavidad oral (bucales), donde se disuelven lentamente liberando el principio activo para producir un efecto local o ser absorbidos a través de la mucosa y ejercer un efecto sistémico. En general, presentan pequeño tamaño y una forma plana u oval. Los comprimidos bucales deben disolverse con lentitud, para lo cual en su formulación se evita la presencia de agentes disgregantes y se incorporan aglutinantes enérgicos (gelatina, goma arábiga, carboximetilcelulosa...) y lubricantes de acción hidrofóbica, del tipo del estearato magnésico, que contribuyen a aumentar el tiempo de disgregación. Además, se utilizan fuerzas elevadas de compresión para obtener comprimidos duros. Se pueden administrar de esta forma hormonas como la metiltestosterona, el citrato de oxitocina, la progesterona, antisépticos y antibióticos, etc.

Los comprimidos sublinguales suelen contener fármacos que serían destruidos o inactivados a su paso por el tracto gastrointestinal. En general, están concebidos para que el principio activo se ceda lentamente, de manera que la velocidad de liberación sea del mismo orden de magnitud que la de absorción para asegurar el máximo aprovechamiento de la dosis administrada. Si la liberación se produjera muy rápidamente, la mucosa no estaría en situación de absorber toda la cantidad de fármaco disuelta, por lo que una parte de éste sería deglutida junto con la saliva. Por el contrario, en ciertos casos especiales, cuando se recurre a esta forma de administración para el tratamiento de situaciones urgentes, como la angina de pecho o el asma, los comprimidos sublinguales deben disolverse fácilmente, permitiendo una rápida absorción del fármaco, por lo que para su obtención se emplean bajas fuerzas de compresión y se les dota de una forma lenticular y de gran superficie. De este modo se administran fármacos tales como la nitroglicerina, el clorhidrato de isoproterenol, el sulfato de isoprenalina, el dinitrato de isosórbida, la ketanserina, etc.

3. Formulaciones pH-independientes

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

4. Matrices hidrofílicas

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

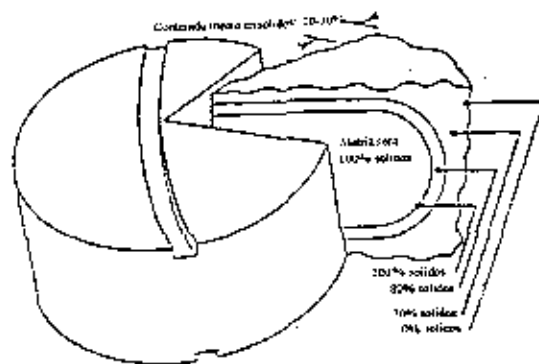


FIGURA 8.16. Representación esquemática del proceso de hidratación de un comprimido de matriz hidrofílica.

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

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

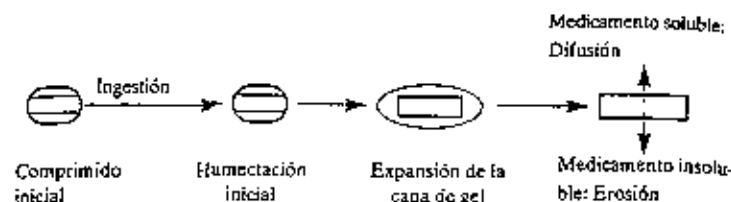


FIGURA 8.17. Liberación de un principio activo a partir de una matriz hidrofílica.

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

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

debajo de su coeficiente de solubilidad. Esta etapa se caracteriza por la reducción gradual de la velocidad de liberación del principio activo.

Como polímeros que se pueden utilizar en la elaboración de matrices hidrofilicas se pueden considerar los siguientes:

- *Polímeros naturales o semisintéticos.* Son productos de origen vegetal (agar, agar, alginatos, etc.) o bien transformados mediante procesos físicos o de semisíntesis (chitosanos, almidones modificados, etc.).
- *Éteres de la celulosa.* Este grupo de derivados semisintéticos de la celulosa es el que ha encontrado mayor aplicación en el campo de las matrices hidrofílicas. Se obtienen substituyendo algunos átomos de hidrógeno de los grupos hidróxilo de la celulosa, de las unidades de glucosa, por grupos metilo, hidroxietilo, hidroxipropilo o carboximetilo. Las propiedades físicas y fisicoquímicas de los éteres de la celulosa están determinadas por el tipo, proporción y, en su caso, variedad de los grupos substituyentes. Esto sucede, por ejemplo, con la viscosidad de las dispersiones acuosas, aspecto de gran importancia en relación con muchas de las aplicaciones de estos excipientes.
- *Polímeros del ácido acrílico.* Integrados en el grupo de los carbomer y comercializados bajo el nombre de Carbopol®, constituyen actualmente unos polímeros con variedades que difieren en su peso molecular y en su capacidad viscosizante.

Los carbomer han encontrado interesantes aplicaciones en el campo de las formas orales de liberación controlada y con su empleo pueden conseguirse básicamente tres tipos de sistemas:

- *Sistemas de inclusión* en los que las moléculas se alojan en los espacios abiertos en la red molecular del polímero, tras provocar la floculación de éste en medio acuoso mediante una modificación controlada del pH. Finalmente, el aducto así formado se separa por filtración, se deseca y se comprime.
- *Sistemas megaloporesos.* Están constituidos por dos fases: una fase continua denominada "hospedadora", que controla la velocidad de penetración del líquido en el sistema, y otra en la que se encuentra el principio activo y que se encarga del control de su liberación durante un tiempo prolongado. Cuando uno de estos sistemas, obtenido por compresión de una mezcla de granulados de una y otra fase, se pone en contacto con un medio acuoso, el líquido penetra en la fase hospedadora debido a la presencia de cantidades importantes de componentes solubles, provocando la formación de grandes poros en el sistema. A medida que el líquido va penetrando en las partes internas del dispositivo, una parte cada vez mayor de la superficie de la fase responsable del control de la liberación se pone en disposición de ceder prin-

cipio activo al líquido de los poros. Puesto que la velocidad con que aumenta la superficie útil para liberar principio activo a los megaloporos disminuye, mientras que aumenta la superficie total de los poros expuesta al líquido, los sistemas megaloporesos pueden proporcionar velocidades de liberación sensiblemente constantes.

- *Matrices hidrofílicas.* La capacidad gelificante de los carbomer los convierte en productos potencialmente útiles en la formulación de sistemas matriciales de carácter hidrofílico. La mayoría de las publicaciones se centran en la utilización de la variedad 934 y persiguen, como objetivo fundamental, la obtención de una formulación adecuada para el principio activo seleccionado en cada caso. Para ello se acude a modificaciones en las condiciones de elaboración y, en algunas ocasiones, a la incorporación de otros excipientes de diferente naturaleza.

5. Matrices lipídicas

Las matrices lipídicas constituyen una interesante alternativa para la obtención de niveles sostenidos en plasma de un principio activo administrado por vía oral. La base de estos sistemas matriciales está constituida por compuestos de tipo graso o lipídico que, en contacto con los fluidos gastrointestinales, sufren un gradual proceso de erosión, liberando lentamente el principio activo al medio. Sin embargo, las matrices lipídicas presentan generalmente problemas de estabilidad en las condiciones habituales de almacenamiento, ya que las grasas naturales y los compuestos lipídicos suelen sufrir con el tiempo transiciones polimórficas o amorfo-cristalinas que dan lugar a un endurecimiento y, en consecuencia, a una disminución de la velocidad de cesión del principio activo.

Entre los procedimientos utilizados para dispersar el principio activo en el material graso, se puede citar el consistente en adicionar una solución o dispersión del principio activo y aditivos en la grasa fundida y posteriormente eliminar el disolvente por evaporación. Otra alternativa consiste en incorporar directamente el principio activo y los aditivos a la matriz grasa, previamente fundida a una temperatura ligeramente superior a su punto de fusión.

La liberación de principios activos a partir de matrices lipídicas está controlada por los mecanismos de difusión y erosión, y prevalece uno u otro según las características del principio activo y del propio excipiente lipídico. Las matrices lipídicas presentan un cierto grado de porosidad que permite la penetración inicial del medio de disolución y, en consecuencia, la disolución y difusión del principio activo en el mismo. Paralelamente, se producirá una gradual erosión de la matriz por lipólisis enzimática, simple hidrólisis o solubilización por ionización. Así, la velocidad de liberación y, consecuentemente, la absorción de un principio activo a partir de una matriz lipídica dependen en gran medida de la composición de los fluidos digestivos. Las variaciones de pH y el contenido enzimático del tracto