

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-252787- -7	FECHA: 2014-10-29 08:57:20
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ

Asunto: Radicación: 13-252787- -7
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 13633
 Folios: 9

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/CN2011/073297				
Fecha de Presentación Internacional	26/04/2011				

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:	Radicado N° 13-252787-00000-0000	24/Octubre/2013
Reivindicaciones:	Radicado N° 13-252787-00000-0000	24/Octubre/2013
	Radicado N° 13-252787-00006-0000	10/Julio/2014
Oposiciones:	Radicado N° 13-252787-00003-0000	Lafrancol 07/Abril/2014
Respuesta de la solicitante:	Radicado N° 13-252787-00006-0000	10/Julio/2014

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 16 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 13-252787-00006-0000).

Título de la solicitud: “Una composición de entacapona”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar

composiciones de entacapona útiles para tratar la enfermedad de Parkinson.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composiciones de entacapona, que comprenden: entacapona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, PVP K30 y SDS en relación 1:0.05-0.6:0.06-0.1.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/275.

3. De la solicitud de patente

Titulo

El título de la solicitud es demasiado general, se sugiere a la solicitante modificarlo para hacerlo más descriptivo.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 4 y 5 no son claras porque hacen referencia al valor del índice de disolución que es un resultado a alcanzar que no define a la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Por otra parte, se recuerda a la solicitante que debe definir la composición por referencia a términos comunes, denominaciones comunes tanto para el (los) ingrediente(s) activo(s) como para los excipientes del sistema de entrega farmacéutico. En este orden de ideas, debe incluir el nombre común para PVP K30 (polímero de 1-etenil-2-pirrolidona, polivinilpirrolidona) y SDS (dodecil-sulfato sódico).

La reivindicación 2 no es clara ya que caracteriza la composición en términos de peso de los componentes mas no dice las unidades correspondientes, por lo que no es posible la comparación con el estado de la tecnica.

La reivindicación 6 no es clara porque al ser una composición debería definir la identidad y las proporciones de los excipientes presentes.

La reivindicación 8 no es clara por que el término “más pequeño de 180 µm” no es limitativo por lo que no permite la comparación con el estado de la técnica. Se sugiere reemplazarlo por un rango concreto.

La reivindicación 8 no es clara porque la etapa (c): “granular la mezcla obtenida en la etapa (b) para obtener gránulos” se define en función del producto obtenido, por lo que no permite la comparación con el estado de la técnica. Se sugiere reemplazarlo por las condiciones específicas utilizadas para la obtención del producto deseado.

La reivindicación 15 no aporta ningún elemento característico a la reivindicación 1 por lo que se considera que es igual a la reivindicación 1, se solicita modificarla para incluir nuevos elementos característicos o eliminarla.

Las reivindicaciones 6 y 13 no son concisas porque el término “carbohidratos” se refiere a un género funcional que comprende una gran variedad de componentes que no se encuentra debidamente sustentados en la descripción. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de composiciones que ha sido obtenidas o probadas, es decir, que se encuentran debidamente sustentadas.

Las reivindicaciones 6, 7 y 14 no están sustentadas en la descripción ya que únicamente se encuentran ejemplificadas aquellas composiciones que comprenden

celulosa microcristalina y manitol como excipientes, si bien los ejemplos se consideran de carácter ilustrativo y no limitativo, atribuir el mismo efecto técnico a otras composiciones se considera especulativo. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de composiciones que ha sido obtenidas o probadas, es decir, que se encuentran debidamente sustentadas.

La reivindicación 16 no está sustentada en la descripción ya que no se encuentran ejemplificadas composiciones que comprenden la combinación de la entacapona con otros principios activos (levodopa, benserazida, carbidopa) por lo que no existe evidencia de que estas combinaciones compartan las características de las composiciones ejemplificadas. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de composiciones que ha sido obtenidas o probadas, es decir, que se encuentran debidamente sustentadas.

Adicionalmente se le recuerda a la solicitante que en las solicitudes que involucran la combinación de elementos conocidos, la verificación de un efecto sinérgico sorprendente es un requisito para considerar estas combinaciones como susceptibles de estudio.

4. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol

La opositora manifiesta que “(...) *las composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden Entacapona o sus sales aceptables, PVP K30 y SDS, en donde la relación de masa de entacapona es determinada*” son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica, por lo que manifiesta que carecen de los requisitos de novedad y nivel inventivo. Igualmente, indica que la solicitud pretende obtener patente de composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden Entacapona, señalando que no puede la solicitante pretender beneficios patentarios sobre formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico manifestando que en documentos como “The Index Merck” se evidencia que el principio activo Entacapona se encuentra bajo conocimiento público desde un tiempo considerable y señala como este principio activo ostentó beneficios patentarios bajo los documentos DE 3740383, EP 426468, US5446194 y US 5135950.

Asimismo afirma que la solicitud pretende reivindicar combinaciones, las cuales no se consideran invenciones porque “la mezcla (combinaciones) de productos (moléculas) conocidas y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios.

Por último la opositora manifestar que la solicitud carece de los requisitos de Novedad y Nivel inventivo, fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, si se tiene cuenta la materia revelada en documentos como: CN 1319005 y CN 1654037.

El opositor solicita tener como prueba los siguientes documentos:

Documento	Título	Fecha de publicación*
Fifteenth Edition 2013 Página 663	Index Merck “An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals.	2013

Respuestas de la Solicitante

Con respecto a la oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A la solicitante responde presentando un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 16

reivindicaciones e indica que la modificación no implica una ampliación de la materia inicialmente divulgada.

Por su parte con respecto a los argumentos de la sociedad opositora Lafrancol la solicitante argumenta que la opositora no acredita su legítimo interés en vista de que no presenta ninguna evidencia con la cual confirme que se encuentra en preparativos de para comercializar las sustancias y composiciones farmacéuticas materia de la solicitud.

Adicionalmente la solicitante manifiesta que la oposición presentada carece de sustento ya que no presenta ningún argumento motivado y fundamentado ya que la oposición afirma que la solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad por el hecho de que sus componentes son conocidos en el estado de la técnica, sin manifestar el porqué de esta afirmación.

Por otra parte con respecto que la solicitante reclama materia que no se considera una invención, la solicitante sostiene que la solicitud no versa sobre una simple combinación de componentes activos, ya que la solicitud pretende proteger una composición de entacapona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, PVP K30 y SDS en relación en peso de 1:0.05-0.6:0.06-0.1, y la composición tiene un índice de disolución mayor al 88%, siendo esta composición un producto completamente nuevo que cumple con los requisitos de patentabilidad.

Por su parte frente a los argumentos de la opositora según los cuales la materia reclamada carece de Novedad a la luz de documentos como “The Merk Index” y las patentes DE 3740383, EP 426468, US5446194 y US 5135950, las cuales protegen el principio activo Entacapona de manera individual, la solicitante afirma que estos documentos no anticipan todas las características técnicas de la composición solicitada, por lo cual no deben considerarse como relevantes para el análisis de novedad de la composición reclamada. Así mismo la solicitante afirma que la opositora no presenta ningún documento que pueda usarse para afectar el requisito de novedad de la composición reclamada.

Por su parte con respecto a los argumentos de la opositora con respecto que el solicitante reclama materia que no se considera una invención la solicitante sostiene que la afirmación del oponente carece de significado ya que la opositora no proporciona argumentos jurídicos soportados por la decisión 486 y declara que contrario a lo que la opositora manifiesta, las combinaciones y las composiciones farmacéuticas no se mencionan como materia no patentable en los Artículos 15 y 20 de la decisión, y que el nuevo capítulo reivindicatorio no contiene objeto que pueda ser considerado como no patentable en Colombia.

En cuanto a los documentos CN 1319005A y CN 1654037A, la solicitante argumenta que ninguno de estos documentos describe la composición solicitada por lo que no afectan la novedad de la solicitud y afirma que esta composición no es obvia a la luz de los documentos citados, toda vez que el documento CN 1319005A no menciona o sugiere el uso de PVP K30 y SDS para aumentar el índice de disolución de la Entacapona, y esta deficiencia no es superada mediante la información descrita en el documento CN 1654037A.

Asimismo sobre las enseñanzas del documento CN 1654037A la solicitante presenta un cuadro comparativo en el cual señala las diferencias en cuanto a solubilidad y permeabilidad existentes entre los agentes activos Tamoxifeno (objeto del documento CN 1654037A) y Entacapona (objeto de la presente solicitud), haciendo énfasis en que este documento no hace referencia a la disolución de un fármaco sino a su desglose en una forma de dosificación con partículas más pequeñas, por lo que considera que no presenta una sugerencia para el aumento del índice de disolución de baja solubilidad y permeabilidad como la Entacapona. La solicitante también manifiesta que el citado documento indica la necesidad de técnicas como micronización, las cuales se alejan de

la solicitud, ya que en ella se propone que la preparación de la composición reclamada se realiza sin utilizar técnicas similares.

Finalmente la solicitante manifiesta que no existe motivo alguno por el cual al tomar en consideración el documento CN 1654037A y combinarlo con los demás documentos citados por la oposición, una persona del oficio normalmente versada en la materia esperara o predijera que la composición de entacapona mezclada con PVP K30 y SDS exhibiera un índice de disolución mejorado sin la utilización de técnicas como molienda, trituración o micronización.

Respuesta del Examinador Técnico

En primer lugar sobre el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con los argumentos de respuesta a la oposición este Despacho manifiesta que es aceptado puesto que no se considera una ampliación de la materia inicialmente divulgada.

Asimismo este Despacho informa a la opositora Lafrancol S.A. sobre la existencia de la modalidad de “invención por combinación” la cual reúne elementos conocidos, pero son en sí una nueva solución técnica a un problema técnico, lo que hace que su afirmación sobre que “la mezcla (combinaciones) de productos (moléculas) conocidas y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios” sea imprecisa.

Por otra parte este Despacho aclara que el documento “The Merck Index” citado en el escrito de oposición de la Lafrancol S.A. no hace referencia a composiciones farmacéuticas o un proceso de elaboración de las mismas que comprendan Entacapona, es decir no divulga las características técnicas esenciales de la materia reclamada.

Con respecto a los documentos citados en el escrito de oposición de la sociedad Lafrancol S.A, es decir los documentos CN 1319005A y CN 1654037A, este Despacho aclara que contrario a lo argumentado por la solicitante el segundo documento plantea como problema técnico objetivo aumentar la biodisponibilidad de un principio activo insoluble, y como respuesta a este problema revela una formulación oral para tabletas de tamoxifeno, que comprenden además SDS y PVP, por lo tanto el documento anticipa algunas de las características esenciales de la materia ahora reclamada en la reivindicación 1, en consecuencia resulta como una referencia válida del estado de la técnica para afectar el requisito de nivel inventivo de la materia reclamada.

En conclusión uno de los documentos presentados en la oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A. desvirtúan el nivel inventivo de la materia ahora reclamada y en consecuencia la oposición presentada es considerada como fundada.

Finalmente este Despacho considera oportuno aclarar que el índice de disolución del fármaco no es una característica técnica esencial de una composición farmacéutica sino que corresponde a un parámetro obtenida como resultado de la relación que hay entre sus diversas características estructurales (componentes), que aunque puede estar presente en el capítulo reivindicatorio, no es objeto de la comparación de las características técnicas esenciales de la materia reclamada, con las del estado de la técnica.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: abril 26 de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
------	-----------	--------	----------------------

D1	WO 2006131591	“Oral dosage form”	14/Diciembre/2006
D2	CN 1654037	“Dispersible tablet of tamoxifen citrate and preparation method thereof”	17/Agosto/2005
D3	WO 2007069274	“Pharmaceutical composition comprising a compound having a catechol moiety and an alkalising agent”	21/Junio/2007

El documento D1¹ divulga una forma de dosificación oral que comprende entacapona y métodos para prepararla. (Pág. 1, párrafo 001).

El documento D2² divulga una composición farmacéutica en forma de tabletas que comprende citrato de tamoxifeno, celulosa microcristalina, lactosa, PVP, SDS, lactosa y carboximetilcelulosa, así como métodos para producirla. (Abstract. Traducción al inglés proporcionada por PatBase, anexo D2).

El documento D3³ divulga una composición farmacéutica de compuestos insolubles o con baja solubilidad en agua que estructuralmente relacionados con el catecol, que presentan mejoras en la solubilidad por adición de agentes alcalinizantes y métodos para su preparación (Pág. 7).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición de entacapona, que comprende entacapona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, PVP K30 y SDS; en donde la entacapona, PVP K30 y SDS están presentes en una relación en peso de 1: 0.05-0.6: 0.06-0.1, y la composición tiene un índice de disolución de más de 88%”* (Radicado N°. 13-252787-00006-00000).

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

Características esenciales	D1	D2
Composición	Composición oral	Tabletas
de entacapona	de entacapona (33-99% p/p)	de citrato de tamoxifeno (5-25% p/p)
PVP K30	No se menciona	PVP (1-3% p/p)
SDS	No se menciona	SDS (0.3-0.5% p/p)
En proporción 1:0.05-0.6:0.06-0.1	No se menciona	En proporción 1:0.12-0.2:0.02-0.06 (Reivindicación 1, pág. 1).

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la solicitud definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones orales de entacapona en las cuales esta se encuentra presente en forma de partículas de 2-55µm obtenidas por métodos de fraccionamiento diferentes al micronizado como el tamizado o la cristalización (pág. 23, párrafos 00127-00131). Las composiciones divulgadas en D1 comprenden además la formación de gránulos en húmedo con excipientes como povidona, croscarmelosa, celulosa microcristalina, manitol, almidón de maíz, hidroxipropilmetilcelulosa (Págs. 26 y 27, ejemplo 1).

La diferencia entre la solicitud, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 consiste en el uso de excipientes como SDS y PVP K30.

El efecto técnico asociado a la inclusión de estos excipientes en las composiciones

1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006131591A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20061214&DB=&&locale=en_EP
 2<http://www.google.com.ar/patents/CN1654037A?cl=en&hl=es>
 3http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument;jsessionid=F807BA0DDE182A64A2AB8FE24683D7E0.espacenet_levelx_prod_2?CC=WO&NR=2007069274A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20070621&DB=&&locale=en_EP

divulgadas en D1 es el aumento en la solubilidad de la entacapona, ya que las composiciones de la anterioridad presentan un porcentaje de disolución de 50% a los 30 minutos y de 60% a los 45 minutos (Pág. 5, párrafo 0030-0031) mientras que para las composiciones de la solicitud este parámetro se encuentra entre 81-95% a los 120 minutos (Pág. 8, tabla 2).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de adaptar la composición farmacéutica divulgada en D1 para aumentar el índice de disolución de la entacapona.

Sin embargo, la inclusión de PVP y SDS como excipientes en composiciones para aumentar la solubilidad se en encuentra divulgada en el documento D2, el cual se refiere a una composición farmacéutica en forma de tabletas que comprende PVP K30 y SDS en donde dichos excipientes son usados para aumentar la solubilidad del ingrediente activo, citrato de tamoxifeno. (Pág. 3- 6 del documento traducido).

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría SDS y PVP de acuerdo al documento D2 en las composiciones divulgadas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 7 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:

Las reivindicaciones 1 – 7 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 8 consiste en: *“Un proceso para preparar la composición de entacapona, de acuerdo a la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:”* (Radicado N°. 13-252787-00006-00000).

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

Características esenciales	D3	D2
Proceso para preparan una composición de entacapona, que comprende	Ejemplo 2 (Pág. 16)	Preparación de tabletas (Pág. 5 documento traducido)
a. Mezclar entacapona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. PVP K30 y SDS	No se menciona	El citrato de tamoxifeno se microniza para obtener partículas de 25 µm o menores.
b. Tamizar la mezcla obtenida en la etapa (a) a través de un tamiz, en donde el tamiz tiene un tamaño de malla más pequeño de 180µm	200g de entacapona se tamizan usando un tamiz #60	Las partículas obtenidas se mezclan con lactosa, celulosa microcristalina, carboximetil almidon de sodio, estearato de magnesio y se tamizan usando un tamiz #100
C. granular la mezcla obtenida en la etapa (b) para obtener gránulos.	Se granula en húmedo con una solución de NaOH	Se granula en húmedo con una solución de polivinilpirrolidona y lauril sulfato de sodio, usando una malla 30.
d. Secar los gránulos obtenidos en la etapa (c) hasta que el contenido de agua de estos se encuentre entre 1% y 3%, obteniendo la composición de entacapona de acuerdo con la reivindicacion 1.	Los gránulos se secan a 60°C y se tamizan usando un tamiz #60	Los gránulos se secan a 40°C y se tamizan usando una malla #30 con un tamaño de partícula menor a 0.5mm. La mezcla se comprime en tabletas.
El proceso no comprende ninguna etapa de moler, triturar o micronizar la mezcla de	Los gránulos secos se mezclan con celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio y	El proceso comprende micronizar el principio activo.

entacapona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, PVP K30 y SDS para hacer el tamaño de partícula de la mezcla menor a 30µm	manitol. La mezcla se comprime en tabletas.	
---	--	--

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la solicitud definida en la reivindicación 8 porque divulga métodos para la preparación de composiciones de entacapona que usan métodos distintos al triturado, micronizado y el molido para reducir el tamaño de partícula de ese principio activo (Pág. 14, 15). Este documento también se refiere a métodos de preparación de composiciones que comprenden la combinación de la entacapona con otros ingredientes activos como la carbidopa y la levodopa (Pág. 16-20) .

La diferencia entre el procedimiento, definido en la reivindicación 8 y el procedimiento divulgado en D3 consiste en el uso de PVP y SDS como excipientes en la composición y su mezcla previa a la granulación en húmedo.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado al uso PVP y SDS como excipientes en la composición preparada de acuerdo a la reivindicación 8.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de adecuar el proceso de preparación de composiciones de entacapona de acuerdo al documento D3, para incluir el PVP y SDS como excipientes.

Sin embargo, la inclusión de PVP y SDS como excipientes en composiciones de principios activos insolubles y la mezcla de estos previa a la granulación se encuentra divulgada en el documento D2, el cual se refiere a métodos de preparación de composiciones en forma de tabletas que comprenden un principio activo (citrato de tamoxifeno) y PVP y SDS como excipientes (Pág. 3- 6 del documento traducido).

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría SDS y PVP de acuerdo al documento D2 en el proceso para preparar composiciones divulgado en el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 8 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 9 – 16 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:

Las reivindicaciones 9 – 16 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2006131591	1 – 7	Nivel inventivo
D2	CN 1654037	1 – 16	Nivel inventivo
D3	WO 2007069274	8 – 16	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 2014-11-04

Elaboró: Ruth Andrea Rodriguez

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon

Title :

一种枸橼酸他莫昔芬分散片及其制法

Abstract :

一种枸橼酸他莫昔芬分散片，是先把微粉化至25微米以下的枸橼酸他莫昔芬、微晶纤维素、乳糖、聚乙烯吡咯烷酮、十二烷基硫酸钠和部分羧甲基淀粉钠制成粒径小于0.5mm的崩解微粒，然后再加入硬脂酸镁和剩余的羧甲基淀粉钠压制成分散片。该分散片能快速崩解，其崩解时限小于2分钟，药物溶出速度快，生物利用度高，其5分钟的溶出度达82%以上，相当于普通片30分钟的溶出度。

Claim(s) :

1、一种枸橼酸他莫昔芬分散片，由粘合剂、填充剂、润滑剂、增溶剂和崩解剂组分组成，其特征在于所说分散片的组成含量，以重量百分数计为：5-25wt%的枸橼酸他莫昔芬，3.5-7.6wt%羧甲基淀粉钠，15-25wt%的微晶纤维素，50-74wt%乳糖，0.5-1.0wt%的硬脂酸镁，0.3-0.5wt%的十二烷基硫酸钠，1-3wt%的聚乙烯吡咯烷酮，所说的羧甲基淀粉钠，其中内加量为1.5-3.5wt%，外加量为2.0-3.6wt%，上述组分的重量比符合100%。

2.根据权利要求1所述的分散片，其特征在于是以羧甲基淀粉钠与微晶纤维素为崩解剂，两种崩解剂的相对重量比为1:4-1:5。

Title:

one kind of tamoxifen citrate tablet and its preparation

Abstract:

one kind of tamoxifen citrate tablet was first micronized to 25 microns or less tamoxifen citrate, microcrystalline cellulose, lactose, polyvinyl pyrrolidone, sodium lauryl sulfate and sodium carboxymethyl starch portion having diameters of less than 0.5mm disintegrating particles, and then add the magnesium stearate and sodium carboxymethyl starch remaining pressed into a tablet. The tablet can quickly disintegrate, its disintegration time of less than two minutes, faster drug dissolution, bioavailability, dissolution of its five minutes more than 82%, equivalent to an ordinary piece 30 minutes of dissolution.

Claim (s):

1, one kind of tamoxifen citrate tablet, from binders, fillers, lubricants, solubilizers and disintegrating agent component composition, wherein said composition tablet content, in weight percent of: 5-25wt% tamoxifen citrate, 3.5-7.6wt% sodium carboxymethyl starch, 15-25wt% of microcrystalline cellulose, 50-74wt% lactose, 0.5-1.0wt% magnesium stearate, 0.3-0.5wt% sodium lauryl sulfate, 1-3wt% polyvinyl pyrrolidone, sodium carboxymethyl starch, said wherein the dosage is within 1.5-3.5wt%, plus the amount of 2.0-3.6wt%, consistent with the weight ratio of the above components is 100%.

2. Tablet according to any one of the preceding claims, characterized in that the sodium carboxymethyl starch is mixed with microcrystalline cellulose as a disintegrant, the disintegrant relative weight ratio of the two 1:4-1:5.

3.权利要求1所述分散片的配制方法，其特征在于包括以下主要配制步骤：(1)将枸橼酸他莫昔芬微粉化至粒径25 micro m以下，乳糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁等均过100目筛；(2)制备崩解微粒：i)将枸橼酸他莫昔芬先与内加量的羧甲基淀粉钠以等量递加法混匀，再依次加入微晶纤维素和乳糖，进行研磨混合、过筛、混匀，备用；ii)将聚乙烯吡咯烷酮溶于水，制成5%聚乙烯吡咯烷酮水溶液，再加入表面活性剂十二烷基硫酸钠，令其浓度为1%，制成两者混合水溶液；iii)将混合水溶液加入i)的混合物中，制成软材，用30目筛网以湿法制粒，在40 degrees centigrade 烘干，再以30目筛整粒，制成粒径小于0.5mm的枸橼酸他莫昔芬崩解微粒；(3)制备枸橼酸他莫昔芬分散片：将硬脂酸镁和外加量的羧甲基淀粉钠与干燥的枸橼酸他莫昔芬崩解微粒混合均匀，在5-8kg压力下，压片制成本发明枸橼酸他莫昔芬分散片。

3 1 tablet of the preparation method of the preceding claims, characterized in that the preparation comprises the following main steps: (1) the tamoxifen citrate micronized to a particle size below 25 micro m, lactose, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, etc. through a 100 mesh sieve; (2) Preparation of disintegration particles: i) the tamoxifen citrate within the first dosage of sodium carboxymethyl starch Mix equal amount of sliding scale method, and then followed by adding microcrystalline cellulose and lactose, were mixed by grinding, sieving, mixing, standby; ii) polyvinylpyrrolidone was dissolved in water to prepare a 5% aqueous solution of polyvinylpyrrolidone, then add sodium lauryl sulfate surfactant, to make a concentration of 1% to prepare an aqueous solution of a mixture of both; iii) mixing the aqueous solution was added i) a mixture made of soft material, with a 30-mesh screen to a wet granulation, at 40 degrees centigrade drying, and then to 30 mesh whole, made of particle size less than 0.5mm tamoxifen citrate disintegrating particles; (3) Preparation of tamoxifen citrate tablet: the and the applied amount of magnesium stearate, sodium carboxymethyl starch and the dry disintegration of tamoxifen citrate particles uniformly mixed at 5-8kg pressure tableting costs invention dispersing Tamoxifen Citrate tablets.

4.根据权利要求1或2所述的分散片，其特征在于所说的羧甲基淀粉钠分别在制备崩解微粒和分散片时分两部分加入，其中内加羧甲基淀粉钠与外加羧甲基淀粉钠的相对比例为1 1-1 2。

4. Tablet according to claim 1 or 2, wherein said sodium carboxymethyl starch were added in two portions during the preparation of particles and disintegrating tablet, wherein the sodium carboxymethyl starch with added The relative proportions of the applied sodium carboxymethyl starch is 1:1-1:2.

Description :

一种枸橼酸他莫昔芬分散片及其制法

Description:

one kind of tamoxifen citrate tablet and its preparation

所属技术领域

：本发明涉及含有枸橼酸他莫昔芬的药物组合物，是关于一种枸橼酸他莫昔芬口服制剂的改进技术。

Those of skill

：The present invention relates to contain tamoxifen citrate pharmaceutical composition is about one kind of tamoxifen citrate oral formulation of improved technology.

技术背景：下列定义适用于整个说明书和权利要求书：内加羧甲基淀粉钠：是指在制备枸橼酸他莫昔芬崩解微粒时，所加入的羧甲基淀粉钠，包含于每颗崩解微粒之中。

Technical Background: The following definitions apply throughout the specification and claims: the added sodium carboxymethyl starch: refers to the preparation of tamoxifen citrate disintegration when particles are added sodium carboxymethyl starch, contained in each tablet disintegrate into particles.

外加羧甲基淀粉钠：是指用制成的枸橼酸他莫昔芬崩解微粒，制备成枸橼酸他莫昔芬片剂时，再次加入的羧甲基淀粉钠，它处于每颗枸橼酸他莫昔芬崩解微粒之外，分布于各崩解微粒之间。

The sodium carboxymethyl starch is applied: refers to the use made of tamoxifen citrate disintegrating particles, prepared as tamoxifen citrate tablets when he again added sodium carboxymethyl starch, it is in each tablet disintegration tamoxifen citrate particles outside, distributed between the disintegrating particles.

他莫昔芬是一种非甾体类抗雌激素类药，自70年代问世以来，一直作为乳腺癌激素疗法的标准治疗药物，在临床中用于各型和各期乳腺癌病人的治疗，近年来，他莫昔芬不但是乳腺癌内分泌治疗的一线用药，也用于乳腺癌预防治疗，全世界每年约有450万名患者使用他莫昔芬治疗乳腺癌。

Tamoxifen is a non-steroidal anti-estrogen drugs, since the 1970s the advent of breast cancer hormone therapy has been used as a standard therapy for various types and stages of breast cancer patients in clinical The treatment, in recent years, tamoxifen is not only first-line endocrine therapy for breast cancer treatment, but also for the prevention and treatment of breast cancer worldwide each year, about 4.5 million patients with tamoxifen treatment for breast cancer.

枸橼酸他莫昔芬难溶于水，其体内生物利用度和体外溶出度特性有一定的相关性。目前临床上使用的他莫昔芬制剂为他莫昔芬片。王瑞芹等曾考察了国内4个厂家生产的枸橼酸他莫昔芬片的崩解度和溶出度(参见《中国药房》，2002，13(7)：431-432)，虽然4种产品均符合《中国药典》的规定，但由于生产处方和工艺不同，其崩解时间从1.87 plus or minus 0.18min至9.07 plus or minus 2.10min不等，导致他莫昔芬溶出度具有显著性差异。依照《中国药典》2000年版规定，其溶出度为30min标示量的75%，即为合格。现有制剂由于溶出速度慢，影响了该药物吸收和生物利用度。

tamoxifen citrate is insoluble in water, its bioavailability in vivo and in vitro dissolution characteristics of a certain relevance. Tamoxifen is currently used clinically for the preparation of tamoxifen tablets.王瑞芹 etc. have been investigated four domestic manufacturers tamoxifen citrate disintegration and dissolution Fen tablets (see \"China Pharmacy\", 2002,13 (7): 431-432), although the four kinds of products \"Chinese Pharmacopoeia\" requirement, but because of the different formulation and production process, the disintegration time from 1.87 plus or minus 0.18min to 9.07 plus or minus 2.10min range, leading to the dissolution of tamoxifen has significant differences. Accordance with the \"Chinese Pharmacopoeia\" 2000 edition provides that the dissolution of 30min 75% of the labeled amount, that is qualified. Due to the slow dissolution of the formulation prior affect the absorption and bioavailability of the drug.

发明内容

：本发明的目的在于提供一种服用方便，吸收快，生物利用度高的枸橼酸他莫昔芬口服分散片制剂。

Summary of the Invention

：The purpose of the present invention is to provide an easy to take quick absorption, bioavailability of tamoxifen citrate oral tablet formulation.

由于枸橼酸他莫昔芬难溶于水，因此本发明以缩短片剂崩解时间、提高其溶出度入手，来提高人体对枸橼酸他莫昔芬的吸收和生物利用度。本发明的解决方案是把枸橼酸他莫昔芬，配制成一种可迅速崩解的枸橼酸他莫昔芬分散片。由于主药的性质差异对于分散片的崩解速度有很大的影响，因此要根据主药的特性来设计每种分散片的组份。本发明所述的分散片是由枸橼酸他莫昔芬、崩解剂羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、粘合剂聚乙烯吡咯烷酮、润滑剂硬脂酸镁及表面活性剂十二烷基硫酸钠等组分组成。其组分含量，以重量百分数计为：5-25wt%的枸橼酸他莫昔芬，3.5-7.6wt%的羧甲基淀粉钠，15-25wt%的微晶纤维素，50-74wt%的乳糖，0.5-1.0wt%的硬脂酸镁，0.3-0.5wt%的十二烷基硫酸钠及1-3wt%的聚乙烯吡咯烷酮。

本发明以羧甲基淀粉钠和微晶纤维素为崩解剂。选用的羧甲基淀粉钠其置换度通常为0.3-0.5左右，溶胀度为5ml/g，如市售商品Primojel、Explotab或DST等均可使用。选用的微晶纤维素是由吡喃环D-葡萄糖构成的直链多糖，其聚合度为200，溶胀度为3.4ml/g，如市售商品Avicel、PH-101、PH-102等均可使用。微晶纤维素它具有良好的流动性和崩解作用，遇水可迅速崩解形成均匀的粘性混悬液，具有崩解剂和混悬剂双重作用。但是实验研究表明，微晶纤维素用量过大，会延长片剂的崩解时间，因此本发明选用的微晶纤维素的含量为15-25wt%，而羧甲基淀粉钠与微晶纤维素这两种崩解剂的最佳重量比为1:4-1:5。

Since tamoxifen citrate is insoluble in water, and therefore the present invention is to shorten the tablet disintegration time and improve its dissolution start to increase the absorption and bioavailability of tamoxifen citrate in . Solution of the invention is to tamoxifen citrate, formulated into a rapidly disintegrating tablet tamoxifen citrate. Due to differences in the nature of the main drug has a great impact on the tablet disintegration rate, and therefore according to the characteristics of the main drug used to design the components of each tablet. Dispersible tablet according to the invention is tamoxifen citrate, disintegrants, sodium carboxymethyl starch, microcrystalline cellulose, polyvinyl pyrrolidone binder, lubricant magnesium stearate and the second surfactant alkyl sulfate and the like component. The content of its components, in weight percent of: 5-25wt% tamoxifen citrate, 3.5-7.6wt% sodium carboxymethyl starch, 15-25wt% microcrystalline cellulose, 50-74wt% lactose, 0.5-1.0wt% magnesium stearate, 0.3-0.5wt% sodium dodecyl sulfate and 1-3wt% polyvinyl pyrrolidone.

In the present invention, sodium carboxymethyl starch and microcrystalline cellulose as disintegrant. Sodium carboxymethyl starch selected degree of substitution thereof is usually about 0.3-0.5, a degree of swelling of 5ml / g, commercially available as Primojel, Explotab, or DST etc. can be used. Microcrystalline cellulose is selected from a straight chain polysaccharide consisting of glucose D- pyran ring, a polymerization degree of 200, a degree of swelling of 3.4ml / g, commercially available as Avicel, PH-101, PH-102, etc. can be to use. Microcrystalline cellulose, which has good flowability and disintegration, water can quickly disintegrate to form a uniform viscous suspensions, and suspensions having the dual role of a disintegrant. However, experimental studies have shown that excessive use of microcrystalline cellulose, the disintegration time of the tablet will be extended, and therefore the content of the present invention, the microcrystalline cellulose is selected 15-25wt%, sodium carboxymethyl starch and microcrystalline cellulose Both the optimum weight ratio of 1:4-1:5 of the disintegrant.

选用的聚乙烯吡咯烷酮的分子量为25000-40000，如PVPK25或PVPK30等市售商品均可使用。聚乙烯吡咯烷酮亲水性强，使用这种粘合剂可使片剂崩解加快，有利于药物的溶出。表面活性剂十二烷基硫酸钠，具有增溶作用，它与聚乙烯吡咯烷酮同时使用，可促进片剂的崩解和药物的溶出。

本发明分散片的配制方法是：首先把枸橼酸他莫昔芬微粉化至25微米以下，乳糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁等均过100目筛；将聚乙烯吡咯烷酮溶于水，配制成5%聚乙烯吡咯烷酮水溶液，再加入十二烷基硫酸钠，令其浓度为1%，制成两者的混合溶液，保存备用。

接着将枸橼酸他莫昔芬依次先与羧甲基淀粉钠，以等量递加法混匀，再与微晶纤维素混匀，以消除枸橼酸他莫昔芬微粉之间的静电吸附，使枸橼酸他莫昔芬与崩解剂充分混匀，最后加入乳糖研磨混合过筛，混匀。

然后，加入一定量的聚乙烯吡咯烷酮、十二烷基硫酸钠的混合水溶液，制成软材。用30目筛以湿法制粒，在40 degrees centigrade 烘干，再用30目筛整粒，制成粒径小于0.5mm枸橼酸他莫昔芬崩解微粒。尔后，在这些干燥的崩解微粒中，再加入比例量的硬脂酸镁和剩余的羧甲基淀粉钠混合均匀，在5-8kg压力下，压片制得所说的枸橼酸他莫昔芬分散片。

本发明的一个重要特点是制片前，片剂中的组分均进行微粉化处理，使枸橼酸他莫昔芬微粉化至25微米以下。由于枸橼酸他莫昔芬难溶于水，微粉化之后可以提高颗粒的比表面积，使分散片崩解后药物能更充分地溶入体液中。

selected 25000-40000 molecular weight of polyvinylpyrrolidone, PVPK30 as PVPK25, or the like can be used commercially available products. Strong hydrophilic polyvinyl pyrrolidone, the use of such adhesive can accelerate tablet disintegration, dissolution of the drug in favor. Sodium lauryl sulfate surfactant, having a solubilizing action, it is also used as polyvinylpyrrolidone, can promote the disintegration of the tablet and dissolution of the drug.

tablet preparation method of the present invention: First of tamoxifen citrate micronized to 25 microns, lactose, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, etc. through a 100 mesh sieve; polyvinylpyrrolidone was dissolved in water to prepare a 5% aqueous solution of polyvinylpyrrolidone, sodium lauryl sulfate was added to make it a concentration of 1% to prepare a mixed solution of both, for use.

then turn tamoxifen citrate and sodium carboxymethyl starch prior to mixing equal amounts of sliding scale method, and then mixed with microcrystalline cellulose to eliminate between tamoxifen citrate powder electrostatic adsorption, tamoxifen citrate and disintegrating agents thoroughly mixed, and finally adding lactose grinding Sift and mix.

Then, a certain amount of polyvinyl pyrrolidone, a mixed aqueous solution of sodium lauryl sulfate, made of soft material. Using a 30 mesh sieve to a wet granulation, drying at 40 degrees centigrade, and then the whole 30-mesh sieve, with a particle size less than 0.5mm, tamoxifen citrate disintegrating particles. Thereafter, these dried particles disintegration, then added in a proportion of magnesium stearate and the remaining amounts of sodium carboxymethyl starch, mix uniformly, 5-8kg under pressure, said tablet prepared tamoxifen citrate Raloxifene tablet.

An important feature

This invention is a pre-production, the tablet ingredients are micronized treatment to tamoxifen citrate micronized to 25 microns or less. Afterwards, as tamoxifen citrate water-insoluble, micronized particles of the specific surface area can be increased, so that the disintegrating pharmaceutical tablet will be more fully integrated into the body fluids.

本发明的另一个重要特点是枸橼酸他莫昔芬首先制成粒径小于0.5mm的崩解颗粒，然后再压制成易于崩解的分散片。所说的崩解微粒中包含有部分羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、乳糖、聚乙烯吡咯烷酮、十二烷基硫酸钠等组分；分散片中除上述崩解微粒之外，还加入另一份羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁。这里的崩解剂羧甲基淀粉钠是分两部分加入，一部分是加在崩解微粒之中，称内加，另一份则在压片时加入，包含在崩解微粒之外，分布于这些微粒之间，称外加。内加与外加羧甲基淀粉钠的优选相对比例为1:1:1.2。

如此构成的枸橼酸他莫昔芬分散片，服用后，片剂很快崩解成粒径0.5mm左右的崩解微粒，接着这些崩解微粒再迅速地二次崩解为细小的枸橼酸他莫昔芬微粒，从而提高了片剂的崩解速度，缩短了崩解时间。并由于崩解微粒中的微晶纤维素与表面活性剂十二烷基硫酸钠等助剂的增溶作用，提高了主药枸橼酸他莫昔芬的溶出度。

分散片的崩解时间直接与主药的性质有关，本发明对于崩解剂的加入量与分散片崩解时间之间的关系，作了大量实验研究，试验结果见表1。

表1 崩解剂配比与崩解时间的关系

实验结果表明，羧甲基淀粉钠和微晶纤维素的量过大会延长崩解时间，可能是因为羧甲基淀粉钠和微晶纤维素遇水变稠的原因。外加的羧甲基淀粉钠用量对崩解时间影响较大，微晶纤维素用量对于崩解时间的影响较羧甲基淀粉钠为小。通过实验筛选确定本发明的羧甲基淀粉钠的内加量，以重量百分数计为1.5-3.5wt%，外加量为2.0-3.6wt%，其总量应控制在3.5-7.6wt%之间为宜。如此制成的枸橼酸他莫昔芬分散片，可在2分钟以内完全崩解。

Another important feature of the present invention is that tamoxifen citrate first disintegration of the particles having diameters of less than 0.5mm, and then pressed into a tablet easy disintegration. The disintegration of said particles contains the component parts of sodium carboxymethyl starch, microcrystalline cellulose, lactose, polyvinylpyrrolidone, sodium lauryl sulfate and the like; tablet disintegrating particles in addition to the above, also be added Another sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate. The sodium carboxymethyl starch, a disintegrant is added in two portions where the part is being added to the disintegrated particles, said inner added and the other added in tableting, disintegration of particles contained in the outside, located in the between these particles, called plus. Within plus and plus sodium carboxymethyl starch preferred relative proportions of 1:1-1:1.2.

tamoxifen citrate Dispersible tablets thus constituted, after taking the tablets disintegrate rapidly disintegrating into a fine particle size of about 0.5mm, followed by the disintegration of the secondary particles and then rapidly disintegrate into tiny tamoxifen citrate particles, thereby increasing the rate of disintegration of the tablet, the disintegration time shortens. Since the disintegration of particles and solubilization of microcrystalline cellulose and sodium lauryl sulfate surfactants and other additives to improve the main drug tamoxifen citrate dissolution.

tablet disintegration time is directly related to the nature of the main drug of the present invention is to add volume and disintegrating tablet disintegrating agent relationship between the time, made a lot of experiments, the test results are shown in Table 1.

table relationships ratio and a disintegrating agent disintegration time

The results show that sodium carboxymethyl starch and microcrystalline cellulose excessive disintegration time will be extended, probably because the sodium carboxymethyl starch, microcrystalline cellulose, water, and the thickened reasons. Plus the amount of sodium carboxymethyl starch, a greater impact on the disintegration time, the amount of the microcrystalline cellulose, the disintegration time compared to the impact of small sodium carboxymethyl starch. Determining the amount with added sodium carboxymethyl starch of the present invention is obtained by screening experiments, in weight percent, of 1.5-3.5wt%, plus an amount of 2.0-3.6wt%, the total amount thereof should be controlled between 3.5-7.6wt% appropriate. Thus made tamoxifen citrate tablet can completely disintegrate in less than two minutes.

为表明本发明的进步性，我们还做了本发明枸橼酸他莫昔芬分散片的溶出度试验，并与普通片作了比较。普通片选自市售江苏扬子江药业集团有限公司产的枸橼酸他莫昔芬片，产品批号：030412No.023。测定方法采用中国药典2000年版二部附录XC第二法。试验结果见表2。

表2 溶出试验测定结果(%)

根据中国药典的规定，溶出的合格限度为30分钟达标含量的75%。从表2中可以看出，本发明三批样品的溶出度均一性良好，批内个体差异小，批间重现性好，三批分散片的溶出度均较市售普通片明显加快，5分钟溶出度即达82%以上，相当于普通片30分钟的溶出度。

具体实施方式

：下面再以实施例方式对本发明作进一步说明，给出本发明的实施细节，但是并不是旨在限定本发明的保护范围。

先将枸橼酸他莫昔芬微粉化至粒径25微米以下，乳糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁等均过100目筛；称取3.5克聚乙烯吡咯烷酮和0.7克十二烷基硫酸钠，配制成混合水溶液，备用。

称取经微粉化的枸橼酸他莫昔芬15.2克，先与3.0克羧甲基淀粉钠以等量递加法混匀，接着加入31.5克微晶纤维素充分混匀后，加入91克乳糖研磨混合，过筛，混匀，加入上述的混合溶液制成软材。用30目筛以湿法制粒，并在40 degrees centigrade下烘干，再以30目筛整粒，制成粒径小于0.5mm的崩解微粒。然后加入1.5克硬脂酸镁和3.6克羧甲基淀粉钠混匀。在测量颗粒中枸橼酸他莫昔芬的百分含量，计算片重后，在5-8kg压力下，压制成片。如此可压制出1000片分散片。其崩解时间为1分钟，5分钟溶出度为85.0%。

to show the progress of the present invention, we have also made him the present invention, the dissolution test citrate tamoxifen dispersible tablets, and compared with conventional tablets. Ordinary piece selected from commercially produced in Jiangsu Yangtze River Pharmaceutical Group Co. tamoxifen citrate tablets, batch number: 030412No.023. Measurement method using Chinese Pharmacopoeia 2000 edition of Appendix XC second method. The test results are shown in Table 2.

Table 2 dissolution test measurement results (%)

According to the Chinese Pharmacopoeia dissolution qualified limit is 30 minutes of the labeled amount of 75%. As can be seen from Table 2, the dissolution uniformity three batches of samples of the present invention is good, small individual differences in intra and inter-assay reproducibility is good, the dissolution of three batches of dispersible tablets significantly faster than commercially available tablets, 5 Minutes dissolution, which amounts to more than 82%, equivalent to an ordinary piece 30 minutes of dissolution.

specific embodiment

：The following Examples further embodiment in the present invention will be further described, the implementation details of the invention are given, but not intended to limit the scope of the present invention.

tamoxifen citrate first micronised to a particle size of 25 microns or less, lactose, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, etc. through a 100-mesh sieve; Weigh 3.5 g of poly vinyl pyrrolidone and 0.7 grams of sodium lauryl sulfate to prepare a mixed aqueous solution, the standby.

called micronized learn tamoxifen citrate 15.2 g, first with 3.0 g of sodium carboxymethyl starch mixed with an equal amount of sliding scale method, followed by 31.5 g of microcrystalline cellulose, mix well, add 91 g lactose grinding and mixing, sifting, mixing, adding a mixed solution made of soft material above. Using a 30 mesh sieve to a wet granulation and drying at 40 degrees centigrade, and then granulated with a 30-mesh sieve, particles having diameters of less than 0.5mm of disintegration. Was then added 1.5 g of magnesium stearate and 3.6 g of sodium carboxymethyl starch and mix. Tamoxifen citrate percentage content of particles in the measurement, calculation tablet weight after at 5-8kg pressure compressed into tablets. So can suppress the 1000 tablet. Disintegration time of 1 minute, 5 minutes dissolution was 85.0%.

下面再用几个实例进一步说明本发明，下述实例是以生产1000片分散片的配方例。

Here again a few examples further illustrate the present invention, the following examples is the production of dispersible tablet formulation of Example 1000.

Date translated : 14 October 2014 Language pair: zh_en