

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

110
109

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-067212- -00012-0000
Fec: 2006-11-29 18:08:38 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTA
Folios: 7
Trámite: 002
Evento: 001
Actuación: 444

Referencia : Expediente No. 00067212
Asunto : Solicitud de patente para: **CONCENTRADO DE INFUSION
INTRAVENOSA DE LEVOSIMENDAN**
Solicitante : **ORION CORPORATION**
Fecha de Solicitud : 6 de Septiembre de 2000

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 8354 notificado por fijación en lista el 3 de Agosto de 2006.

2. Mediante el oficio número 8354 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre el examen de fondo de la presente solicitud de patente:

3. Atiendo a las observaciones realizadas mediante el oficio número 8354 de la manera siguiente:

En primer lugar, presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 16 reivindicaciones. En dicho capítulo reivindicatorio se ha especificado claramente la solución acuosa de infusión intravenosa indicando los componentes (fármaco y auxiliares de formulación) de la misma así como las proporciones de dichos componentes. Así mismo, se hace referencia a un concentrado de infusión intravenosa para la preparación de soluciones acuosas de infusión intravenosa en la reivindicación 9 la cual es dependiente de la reivindicación 1. Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones cumplen con los requisitos de claridad y unidad de invención.

Por otro lado, siguiendo la sugerencia del Señor Examinador, modifíco título de la invención de tal manera que el mismo sea más específico y relacionado con la materia reivindicada, a saber:

"CONCENTRADO DE INFUSION INTRAVENOSA DE LEVOSIMENDAN"

Teniendo en cuenta que de esta manera he atendido a cabalidad las objeciones planteadas por su Despacho a la presente solicitud de patente respetuosamente solicito que se otorgue el privilegio de protección de patente.

4. DOCUMENTOS ADJUNTOS: Junto con este memorial presento los siguientes documentos:

- 4.1. Formulario de modificaciones
- 4.2. Recibo de pago por valor de \$95.000
- 4.3. Nuevo capítulo reivindicatorio

Bogotá,
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO 08962-801-002-0
JDF/JDF/
ID-000096/WPCL8962
Cns M-2006-00012720

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-F03**

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: ORION CORPORATION Dirección: Orionintie 1 02200 Esopo Finlandia Domicilio: 02200 Esopo Finlandia Lugar de Constitución: Finlandia Teléfono: 546 09 70 Fax: 547 31 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: 00067212	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 16 reivindicaciones. Por lo tanto, solicito que se realice el examen de patentabilidad sobre este nuevo capítulo reivindicatorio.	
6	Comprobante de pago No. 06-81,659 Fecha: 23 de octubre de 2006	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 95.000 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

1. Una solución acuosa para infusión intravenosa , que incluye
 - (a) levosimendan o un sal farmacéuticamente aceptable de él en un cantidad de 0.0001 – 0.1 % en peso de la solución.
 - (b) un agente aumentador de solubilidad en una cantidad 0.001 – 80% por peso de la solución y
 - (c) un ácido 2-hidroxi alcanoico en un cantidad suficiente para mantener el valor del pH de la solución por debajo de 5
2. Una solución de acuerdo a la reivindicación 1, que incluye levosimendan o una sal farmacéuticamente aceptable de él en una cantidad de 0.005 – 0.05 % en peso de la solución.
3. Una solución de acuerdo a la reivindicación 2, que incluye levosimendan o una sal farmacéuticamente aceptable de él en una cantidad de 0.001 – 0.01 % en peso de la solución.
4. Una solución de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 –3, donde la cantidad del agente aumentador de solubilidad es 0.005 – 10 % en peso de la solución.
5. Una solución de acuerdo a la reivindicación 4, donde la cantidad del agente aumentador de solubilidad es 0.01 – 5 % en peso de la solución.
6. Una solución de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5, donde la cantidad del ácido mencionado es suficiente para mantener el valor del pH de la solución en el rango de 3.0 a mas bajo de 5.0.

7. Una solución de acuerdo a la reivindicación 6, donde la cantidad del ácido mencionado es suficiente para mantener el valor del pH de la solución en el rango de 3.0 a 4.2
8. Una solución de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, donde el agente aumentador de solubilidad es polivinilpirrolidona o etanol.
9. Una solución concentrada para infusión intravenosa útil en la preparación de una solución para infusión intravenosa de la reivindicación 1, que incluye
 - (a) 0.01 - 1.0 % en peso de la solución, de levosimedan o una sal farmacéuticamente aceptable de él.
 - (b) 90 - 99.9 % en peso de la solución, de un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable que incluye etanol.
 - (c) 0.005 - 2 % en peso de la solución de ácido 2-hidroxi alcanoico
10. Una solución de acuerdo a la reivindicación 9, que incluye además un agente aumentador de solución en agua.
11. Una solución de acuerdo a la reivindicación 9 o 10, donde la cantidad de dicho solvente es 95. - 99.9 % en peso de la solución.
12. Una solución de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 9 - 11, donde la cantidad del ácido mencionado es 0.01 - 1 % en peso de la solución.

13. Una solución de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 9 – 12, donde el ácido 2-hidroxi alcanoico farmacéuticamente aceptable es ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico o ácido málico.
14. Una solución de acuerdo a la reivindicación 10, donde la cantidad de agente aumentador de solubilidad en agua es 0.1 – 5 % por peso de la solución.
15. Una solución de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 10 – 14, donde el agente aumentador de solubilidad en agua es plivinilpirrolidona
16. Una solución de acuerdo a la reivindicación 9, que incluye
 - (a) levosimedan o una sal farmacéuticamente aceptable de él en una cantidad de 0.01 - 1.0 % en peso.
 - (b) Etanol deshidratado en una cantidad de 95 – 99.5 % en peso de la solución.
 - (c) Polivinilpirrolidona en una cantidad de 0.5 – 2 % en peso.

13
46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-067212- -00012-0000
Fec: 2008-11-29 18:08:38 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTA BQUE Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 81,659
FECHA : OCTUBRE 23 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739448	23/10/2006	40,813,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 08962 801 002 0

110
177



US005424428A

United States Patent [19]

Nore et al.

[11] Patent Number: 5,424,428

[45] Date of Patent: Jun. 13, 1995

[54] (—)-[[4-(1,4,5,6-TETRAHYDRO-4-METHYL-6-
OXO-3-PYRIDAZINYL)PHENYL]-
HYDRAZONO]PROPANEDINITRILE

[75] Inventors: Pentti Nore, Helsinki; Erkki
Honkanen, Espoo; Reijo Bäckström,
Helsinki; Tom Wikberg; Heimo
Haikala, both of Espoo; Jorma
Haarala, Helsinki, all of Finland

[73] Assignee: Orion-yhtymä Oy, Espoo, Finland

[21] Appl. No.: 81,360

[22] PCT Filed: Jan. 3, 1992

[86] PCT No.: PCT/FI92/00003

§ 371 Date: Jun. 30, 1993

§ 102(e) Date: Jun. 30, 1993

[87] PCT Pub. No.: WO92/12135

PCT Pub. Date: Jul. 23, 1992

[30] Foreign Application Priority Data

Jan. 3, 1991 [GB] United Kingdom 9100049

Sep. 5, 1991 [GB] United Kingdom 9118947

[51] Int. Cl.⁶ C07D 37/14

[52] U.S. Cl. 544/239

[58] Field of Search 544/239; 514/247

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,521,415 6/1985 Katakami et al. 544/239
4,843,072 6/1989 Yasuda et al. 514/247
4,914,093 4/1990 Morisawa et al. 514/247
4,946,842 8/1990 Coates et al. 514/247

5,019,575 5/1991 Haikala et al. 514/247
5,151,420 9/1992 Backstrom et al. 514/247

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

208518 9/1991 European Pat. Off. .
2228004 8/1990 United Kingdom .
2251615 7/1992 United Kingdom 544/239
92-12135 7/1992 WIPO .

OTHER PUBLICATIONS

Howson et al. Jour. Med. (Chem, vol. 31 pp. 352-356
(1988).

J. Org. Chem. 1991, 56, 1963-1966, An Enantioselective
Synthesis of SK&F 93505, A Key Intermediate For
Preparing Cardiotonic Agents by Franklin F. Owings,
Margaret Fox, Conrad J. Kowalski, and Neil H. Baine.
Journal of Medicinal Chemistry, 1974, vol. 17, No. 3, pp.
273-281, 6-Phenyl-4,5-Dihydro-3(2H)-Pyridazinones.
A Series of Hypotensive Agents by William V. Curran
and Adma Ross.

Primary Examiner—Donald G. Daus

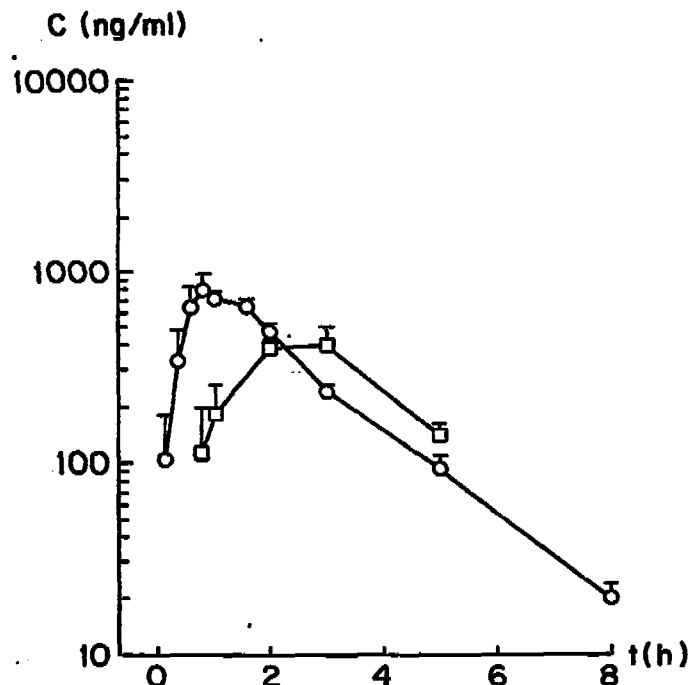
Attorney, Agent, or Firm—Burns, Doane, Swecker &
Mathis

[57]

ABSTRACT

Optically substantially pure (—) enantiomer of [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)-phenyl]hydrazono]propanedinitrile or pharmaceutically acceptable salt thereof, intermediates and a process for the preparation are described. The product is useful as a cardiotonic agent, antihypertensive and vasodilator for the treatment of congestive heart failure.

9 Claims, 1 Drawing Sheet



tioned above were filtered and the free base was liberated with potassium carbonate solution and the product were treated with dioxane. Both enantiomers of (I) are thus obtained by this two phase crystallization procedure in high optical purity of over 99%. The yield in this process is also very good, because the racemic compound (I) is obtained from dioxane in crystalline state and may be recycled. Both resolving compounds L- or D-tartaric may be alternatively used in the above process, but the natural L-tartaric acid is preferable because it is much cheaper.

The optically substantially pure (–) and (+) enantiomers of the compound (I) may then be prepared from the corresponding optically substantially pure (–) and (+) enantiomer of compound (II), respectively, by the usual process disclosed in applicant's patent application GB 2228004, in high optical purity and in nearly quantitative yields. The process described in GB 2228004 for preparing the compound (I) comprises treating the compound of formula (II) with sodium nitrite and malononitrile in acidic conditions. The term "optically substantially pure" means here optical purity over about 90%, preferably over 95% and more preferably over 99%.

Salts of the enantiomers of compound (I) may be prepared by known methods. Pharmaceutically acceptable salts are useful as active medicaments, however, preferred are the salts with alkali or alkaline earth metals.

Solubility

TABLE 1

The water solubility of (–) enantiomer and racemic mixture of [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl]hydrazono]propanedinitrile (I) in 67 mM phosphate buffer (pH 2).	
Compound	Solubility (mg/ml)
(–) enantiomer	0.029
racemic	0.0007

Cardiotonic Action

Cardiotonic action of the (–) and (+) enantiomers of [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl]hydrazono]propanedinitrile (I) was studied in isolated, electrically paced, right ventricular papillary muscle of guinea-pig. Experiments were carried out in normal Tyrode's bath solution as described by Otani et al., Japan. J. Pharmacol. 45, 425, 1987.

The results are presented in Table 2. They show that the (–) enantiomer was 47 times more potent than the (+) enantiomer.

TABLE 2

Cardiotonic effects of the (–) and (+) enantiomers of [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl]hydrazono]propanedinitrile in guinea-pig papillary muscle.	
Enantiomer	EC ₅₀ , μ M
(–)	0.06
(+)	2.8

Bioavailability

Concentration of total [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl]hydrazono]propanedinitrile in dog plasma after single dose oral administration of the racemate (1 mg/kg) and (–) enantiomer (0.5 mg/kg) is shown in FIG. 1. Curve A is for the (–) enantiomer and curve B is for the racemic [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl]hy-

drazono]propanedinitrile. The figure shows that when (–) enantiomer is used instead of the racemate less than half dose is needed to produce the same plasma concentration level of the total drug substance.

The pharmaceutically active compound according to this invention is formulated into dosage forms using the principles known in the art. It is given to mammalian organisms, i.e., humans, a patient as such or in combination with suitable pharmaceutical excipients in the form of tablets, dragees, capsules, suppositories, emulsions, suspensions or solutions. The composition according to the invention contains an therapeutically effective amount of the pharmaceutically active compound of the invention. The contents of the active compound is in the composition from about 0.5 to 100% per weight. In general, the compound of the invention may be administered to man in oral doses as low as ranging from about 1 to 50 mg per day. Choosing suitable ingredients for the composition is a routine for those of ordinary skill in the art. It is evident that suitable carriers, solvents, gel forming ingredients, dispersion forming ingredients, antioxidants, colours, sweeteners, wetting compounds and other ingredients normally used in this field of technology may be also used. The LD₅₀ value of the (–) enantiomer given intravenously to rats was 57 mg/kg.

The compositions are formulated depending upon the purpose of the medicine, normal uncoated tablets being quite satisfactory. Sometimes it is advisable to use coated tablets, i.e. so-called enterotablets, to secure that the medicine reaches the desired part of the gastrointestinal tract. Dragees and capsules may be used too.

EXAMPLE 1

Resolution of Racemic

6-(4-Aminophenyl)-5-Methylpyridazin-3(2H)One with L-tartaric Acid

(+)-6-(4-aminophenyl)-5-methylpyridazin-3(2H)one (203 g, 1 mole) was dissolved in 2-propanol (40 dm³) on heating. To this solution (L)-tartaric acid (300 g, 2 mole) was gradually added. The mixture was stirred on heating until a clear solution was obtained. The solution was cooled slowly to room temperature with stirring. After it has been stirred over night at 20° C. the crystalline product (IIIb) was filtered. The wet salt was dissolved in water (1.5 dm³) and potassium carbonate solution (190 g K₂CO₃ in 0.75 dm³ of water) was added with stirring. The free base was filtered, washed with water and dried. The product (104.6 g) was dissolved in dioxane (0.6 dm³) on heating and allowed to cool to room temperature. The racemic 6-(4-aminophenyl)-5-methylpyridazin-3(2H)one was filtered (74.6 g) and the filtrate was evaporated to dryness in vacuo yielding (–)-6-(4-aminophenyl)-5-methylpyridazin-3(2H)one as a crystalline solid (23.8 g) with optical purity of 99.5%, m.p. 207°–210° C., [α]_D²⁵ = –383° (ethanol-water-conc. HCl 17:2:1).

The 2-propanol solution containing the (+) enantiomer together with the racemate of compound (I) was evaporated to dryness in vacuo. The residue was treated with potassium carbonate solution as described above to give a mixture of (+) enantiomer and racemate (87.3 g) which was dissolved on heating in dioxane (0.48 dm³). The racemate was filtrated after cooling (48.0 g) and the filtrate was evaporated to dryness in vacuo yielding (+)-6-(4-aminophenyl)-5-methylpyridazin-3(2H)one as a crystalline solid (26.1 g) with optical

R. VOIGT, M. BORNSCHEIN. "Taschenrechner für Pharmazeuten".
Zürich. 1982. pp. 335-336, 456-457.
119

14.9.3.1.5. Tragacanto

El tragacanto (*Tragacantha*) es una sustancia obtenida a partir de la corteza de diversas especies de *Astragalus*. Tiene la siguiente composición:

Tragacantina	20-40 %, peso molecular mayor de 10.000
Basarina	50-60 %, peso molecular mayor de 100.000

Además, puede demostrarse en el tragacanto la presencia de agua (10-20 %), almidón (aproximadamente 3 %) y celulosa (aproximadamente 4 %). La estructura química de los componentes no ha sido todavía completamente aclarada. Ambas combinaciones pertenecen al grupo de los carbohidratos polímeros.

La *tragacantina*, es una molécula filamentosa constituida por D-xilosa, L-fructosa, D-galactosa y ácido D-galacturónico (parcialmente esterificado con metanol); es soluble en agua y tiene reacción débilmente ácida, debida a los grupos carboxilo libres existentes.

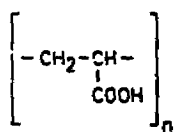
La *Basarina* está formada probablemente por D-galactosa y L-arabinosa. Tienen reacción neutra y representa la parte formadora de geles.

El tragacanto no es un producto standardizado. Con agua, a concentraciones menores del 2 % forma mucilagos de estructura viscosa; las concentraciones del 2,5-5 % producen geles plásticos extensibles. Las preparaciones acuosas con un contenido en tragacanto mayor del 5 % son geles elásticos.

Una pomada típica de tragacanto se prepara con: tragacanto 3,0 g, etanol 5,0 g, glicerina 50,0 g y agua 42,0 g. Para la preparación de pomadas de tragacanto se tritura esta sustancia (para su gelificación rápida) con etanol o con ablandante (glicerina) y se añade luego el agua lentamente. La consistencia de los geles resultantes es muy sensible a los cambios de pH. Estas preparaciones se conservan estables a pH 4-6,5. La goma arábiga y las sales de bismuto producen desgelificación y disminución de la viscosidad. También tienen influencia sobre la viscosidad los electrolitos y los polioles (glicerina, Sorbitol) a concentraciones elevadas.

14.9.3.2. Formadores sintéticos de hidrogeles

14.9.3.2.1. Acido poliacrílico



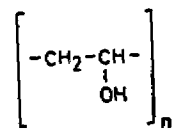
El ácido poliacrílico es un polimerizado anión-activo del ácido acrílico, sólo parcialmente soluble en agua. La suspensión acuosa al 1 % tiene un pH de 3 y una viscosidad aproximadamente igual a la del agua. Sólo por neutralización con bases inorgánicas u orgánicas se llega a la gelificación y a la obtención de productos de elevada viscosidad. En la preparación de pomadas mucilaginosas se necesitan concentraciones del 1-5 % de ácido poliacrílico. Se obtiene ventajosamente su preparación agitando el polvo fino en agua y neutralizando la suspensión obtenida con la cantidad correcta de lejía. Para la neutralización de 1,0 g de Carbopol 934®, que es el representante más genuino de esta clase de combinaciones (peso molecular 860.000-1.000.000), se necesitan, por ejemplo:

Trietanolamina 1,35 g, etanolamina 0,68 g, trietilamina 0,80 g, Diisopropanolamina 1,70 g ó sodio-hidróxido 0,42 g.

Las cantidades antedichas oscilan según el grado de polimerización del producto utilizado. Las preparaciones de ácido poliacrílico presentan viscosidad constante a pH 6-10. A valores de pH superiores a 10, hasta 11, se presenta una rápida caída de la viscosidad. También pueden producirse disminuciones de la viscosidad durante el almacenamiento; además, las preparaciones de ácido poliacrílico son muy sensibles a las sales. A pequeñas concentraciones, producen ya coagulación o disminución de la consistencia los cationes tales como los iones Na^+ , Ca^{2+} y Al^{3+} , entre otros. Las cantidades grandes de etanol (concentraciones superiores al 35 %) también resultan incompatibles.

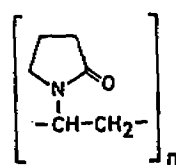
El ácido poliacrílico es atóxico y se tolera bien por la piel. Se utiliza, sobre todo, en cosmética, para la preparación de protectores cutáneos.

14.9.3.2.2. Polivinilalcohol



El polivinilalcohol (PVA), también conocido bajo el nombre de Polyviol® se obtiene por hidrólisis del polivinilacetato. Este producto presenta diversos grados de polimerización. Su peso molecular alcanza 28.000-40.000. El polvo, higroscópico (contenido en agua: 7-10 %, a 20° C) es medianamente soluble en agua e insoluble en todos los disolventes orgánicos. Las soluciones acuosas tienen reacción neutra hasta ligeramente ácida. Para la formación de hidrogeles sólo son adecuados los productos de peso molecular más elevado. A concentraciones del 12-15 % producen geles extensibles, fisiológicamente bien tolerados, que encuentran aplicación especialmente como preparados cosméticos. Las preparaciones a base de polivinilalcohol son incompatibles con ácidos, sales, taninos y ácido poliacrílico. En presencia de bórax y de ácido bórico se produce gelificación:

14.9.3.2.3. Polivinilpirrolidona



La polivinilpirrolidona (PVP), Kollidon®, Periston®, se obtiene por polimerización de la N-vinilpirrolidona y constituye un polvo blanco fácilmente soluble en agua, alcoholes, metilcloruro y cloroformo. Según el grado de polimerización, su peso molecular medio alcanza 20.000-700.000. Por sus propiedades coloido-físicas, se parece mucho al polivinilalcohol. Las soluciones acuosas tienen reacción neutra hasta ligeramente ácida.

Son compatibles con el etanol. Si se adiciona grandes cantidades de sal (sodio-cloruro, sodio-sulfato) se produce coagulación. La polivinilpirrolidona es adecuada para incrementar la hidrosolubilidad de medicamentos. No obstante, hay que tener en cuenta que, con algunos medicamentos (por ejemplo, cloranfenicol, sulfatiazol, anestésicos locales de tipo procaina) se producen complejos que pueden ser causa de la inactivación de las combinaciones. Dependiendo del grado de polimerización, las preparaciones acuosas de polivinilpirrolidona a concentraciones del 10-15 % tienen consistencia plástica y pueden utilizarse como geles extensibles y, en particular, como pomadas para la protección cutánea.

Como formadores de hidrogeles, son especialmente adecuados los productos que poseen un elevado grado de polimerización. Para la preparación de geles extensibles, se distribuye el producto, en forma de polvo fino, en agua, bajo agitación constante, produciéndose la gelificación en poco tiempo.

No obstante, la polivinilpirrolidona se utiliza sobre todo como espesante y como coadyuvante en la fabricación de tabletas. Una solución acuosa al 3.5 % de polivinilpirrolidona (peso molecular medio: 40.000) es aproximadamente isotónica y sirve, como plasma artificial, como restaurador del volumen sanguíneo.

14.10. TECNOLOGIA DE LA FABRICACION

14.10.1. Generalidades

La consistencia de una pomada, como factor esencial para su buena manipulación y aplicabilidad, puede variar con frecuencia en cuantía inadmisibile, por el procedimiento tecnológico aplicado o por los medicamentos y coadyuvantes incorporados. Así, la incorporación a la base para pomadas de medicamentos solubles (por ejemplo, alcanfor en vaselina) produce una disminución de la consistencia. Un efecto semejante se produce también cuando se incorpora agua. Por lo contrario, cuando se utilizan concentraciones elevadas de medicamentos en polvo, hay que contar con una elevación no despreciable de la consistencia. Además, la consecución de una consistencia determinada desempeña un gran papel en la obtención de pomadas destinados a su utilización en clima tropical. Como modificadores de la consistencia se utilizan sustancias que no influyan sobre la capacidad liberadora de medicamentos y, por supuesto, que no presenten incompatibilidades con la base de preparación ni con los coadyuvantes que constituyen la pomada. Como incrementadores de la consistencia se utilizan de preferencia la esperma de ballena, la parafina dura, el cetilalcohol y la cera de abejas, entre otros. Para disminuir la consistencia se recurre a los aceites neutros, ceras fluidas, parafina líquida, aceite de esperma de ballena y aceites grasos.

Según la solubilidad de los medicamentos, se les disuelve o se les suspende en la base para pomadas; se puede hablar, por lo tanto, de pomadas de solución y pomadas de suspensión. Esta clasificación tiene, sobre todo, valor didáctico. No obstante, en la práctica no hay una divisoria nítida. Por una parte, los medicamentos, suspendidos en la base, muestran siempre una cierta solubilidad, aunque muy escasa, en este medio de transporte, y por otra parte, la solubilidad relativamente buena de los medicamentos solubles es

limitada, y si se sobrepasa la concentración de saturación, se producen pomadas de suspensión. Las pomadas con varios medicamentos de distinta solubilidad son, asimismo, pomadas mixtas. Las pomadas que contienen agua, con adición de emulsores, se designan generalmente como pomadas de emulsión. El estado de distribución del medicamento en la base portadora es lo que determina decisivamente el procedimiento tecnológico utilizado para su preparación.

14.10.2. Pomadas de suspensión

La inmensa mayoría de las pomadas que se utilizan, son pomadas de suspensión, los que el tamaño de partícula del medicamento incorporado tiene importancia. Así, es necesario trabajar con medicamentos que durante el proceso de pulverización hayan sido molidos ya lo más finamente posible.

Reducción del tamaño de partículas: como se dijo anteriormente (véase 1.1), para la pulverización de las sustancias sólidas los laboratorios tienen a su disposición diversos métodos y máquinas de los que, entre otros, los siguientes son adecuados para obtener una pulverización finísima: mortero triturador con pistilo (sólo excepcionales), molinos trituradores de cuchilla (por ejemplo, Piroquette), molinos de bolas, molinos trituradores de rebote y molinos de chorro de aire. La tabla 31 muestra sobre el grado de pulverización que puede alcanzarse utilizando el molino triturador de cuchillas (Pirouette). Es conveniente poner de manifiesto que no pueden hacerse conclusiones generales sobre el rendimiento de las máquinas pulverizadoras, pues los resultados pueden ser diferentes según sea el medicamento y su forma cristalina. El tamaño de partícula es favorable en el caso de sustancias medicamentosas precipitadas (por ejemplo, zinc-óxido, bismuto-subnitrito y azufre precipitado). No obstante, tales polvos

Tabla 31. Dependencia entre el grado de pulverización y la duración de la molienda con el molino triturador de cuchillas "Pirouette" (cantidad total, aproximadamente 20 g; velocidad de giro, aproximadamente 1400 revoluciones/minuto).

Sustancia	Duración de la molienda (minutos)	Tamaño de las partículas (µm)
Acido bórico	1	60-85
	5	15-50
Cloralfenicol	1	20-100
	5	10-30
Resorcina	1	12-110
	3	8-63
Acido salicílico	1	20-84
	5	8-25
Tolazolin-clorhidrato	1	30-80
	5	20-50

19.10.4. Polivinilpirrolidona

La Polivinilpirrolidona (PVP) juega un papel modesto como sustitutivo de plasma (Harrison [®]). Se ha podido comprobar que el 20 % del coloide queda retenido durante su paso en el sistema retículo endotelial humano. Este elevado nivel de retención ha dado lugar a que la PVP, que tampoco presenta ventaja alguna frente a las soluciones de plasma o de gelatina, haya dejado de utilizarse como sustitutivo de plasma.

19.10. SOLUCIONES PARA ALIMENTACION PARENTERAL

19.10.1. Generalidades

Quando no es posible la toma normal de alimentos (por ejemplo, después de intervenciones quirúrgicas, en casos de carcinoma, en ciertas enfermedades de los lactantes, etc.), es necesario recurrir a una alimentación parenteral. Este tipo de alimentación es indispensable, por una parte, para el mantenimiento de las funciones vitales y, por otra parte, para evitar que se degraden las proteínas propias del organismo. En tanto que el organismo dispone de reservas de grasa y proteínas, que pueden ser suficientes en el caso de una interrupción no demasiado prolongada de la alimentación, sólo existe una pequeña reserva de agua, glucosa e iones potasio, por lo que, en estos casos, resulta necesaria su aplicación artificial al poco tiempo de interrumpir la toma de alimentos. Pueden aplicarse mediante sonda gástrica, enemas alimenticios o infusión parenteral. Con frecuencia es necesario el aporte integral de alimento durante semanas y, en muchos casos, incluso durante meses. Por lo general, la aplicación parenteral se realiza mediante infusión intravenosa, pero también puede utilizarse la vía subcutánea.

La alimentación parenteral se basa en el aporte de las siguientes sustancias: Carbohidratos, Etanol, Aminoácidos, Grasas.

19.10.2. Carbohidratos

Como aportadores de energía, se utilizan azúcares, casi siempre en forma de solución de glucosa al 5 %. El aporte de calorías conseguido así, no es demasiado alto (838 kJ, 200 kcal/l). Las soluciones más concentradas de glucosa (superiores al 10 %) no pueden aplicarse por el peligro de lesionar a las venas. También se ha recurrido a la glucosa en terapéutica (enfermedades hepáticas, Diabetes mellitus). De mayor importancia como aportadores de energía son los alcoholes de azúcar, especialmente el Sorbitol. En tanto que se han descrito hipersensibilidades a la glucosa y a la fructosa, no se conoce un efecto en el caso del Sorbitol.

19.10.3. Etanol

Las soluciones etanólicas poseen un pequeño efecto analgésico y analéptico. El etanol al 99 % fue utilizado como fuente de energía. Aparte de una serie de contraindicaciones, existe la posibilidad de lesiones venosas, sin excluir efectos fisiológicos secundarios. Resulta preferible el aporte combinado de etanol y un carbohidrato, especialmente fructosa. En la degradación de la fructosa se produce concretamente ácido pirúvico (necesario para la metabolización del etanol) en mayor cantidad que en el caso de la glucosa.

19.10.4. Aminoácidos

Para el tratamiento compensatorio de estados graves de desequilibrio protéico (pérdidas de proteínas, quemaduras, intervenciones quirúrgicas, estados de inanición) está indicada la infusión de soluciones de aminoácidos que contienen aminoácidos esenciales (constituyentes protéicos necesarios para la vida, que no pueden ser sintetizados por el organismo) y aminoácidos semiesenciales, en proporciones exactamente determinadas y en las cantidades requeridas. Otros componentes de tales preparados son el Sorbitol, como aportador de energía (eventualmente, también etanol), y muchas veces también vitaminas y electrolitos.

Estas soluciones se ajustan a un pH de 6,0 aproximadamente. Los valores más elevados de pH disminuyen la estabilidad de las soluciones. Para evitar la degradación de los aminoácidos durante la esterilización por calor (que, por lo general, se efectúa a 120° C en autoclave) la fabricación de las soluciones de aminoácidos para infusión se lleva a cabo en atmósfera de gas inerte. Pequeñísimas cantidades de sodio-pirosulfito resultan adecuadas para la estabilización, siempre que haya suficiente eliminación de sustancias ácidas. Puesto que los azúcares reductores, incluso a valores fisiológicos de pH, dan lugar a la coloreación de las soluciones de aminoácidos tras la esterilización, es preciso que la calidad del Sorbitol sea purísima y exenta de azúcar. Asimismo, los aminoácidos deben presentar un elevado grado de pureza, pues en presencia de impurificaciones, sufren alteraciones oxidativas, especialmente el triptófano. En presencia de ácidos, el efecto de la luz perjudica la estabilidad de las soluciones. La aplicación se lleva a cabo por infusión intravenosa, por goteo lento, utilizándose también la infusión subcutánea por goteo lento en los casos de ser desfavorable la vía intravenosa. Preparados comerciales de este tipo son, por ejemplo, Alvesin [®] y Aminofusin [®].

19.10.5. Grasas

Las infusiones de emulsiones de grasas, aplicadas intravenosamente, son muy adecuadas para suministrar importantes valores de energía a los pacientes. Para la tolerabilidad fisiológica de tales emulsiones grasas, es condición necesaria que los aceites utilizados con este fin sean de la más alta pureza y que el tamaño de las gotículas de la fase lipídica de estas emulsiones O/A no sobrepase de 1 µm. También debe prestarse gran atención al grado de dispersión, por lo que afecta a la estabilidad durante el autoclavado, así como al almacenamiento. Como componentes grasos sirven los aceites vegetales, especialmente el de soja y el de semilla de algodón, utilizándose también a veces glicéridos sintéticos no saturados como, por ejemplo, trioleína. La proporción de grasa alcanza el 10-15 % de la emulsión total. Como emulgentes, se utilizan fosfatidos como los de habas de soja o lecitina; como estabilizadores se recurre a sustancias activas antioxidantes (tocoferoles). En la

124
121

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., 31 de agosto de 2007

Abogado
EMILIO FERRERO
(Apoderado)

Solicitante: Orion Corporation

ASUNTO	Radicación	00067212
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	011258
	Folios	009

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 le comunica:

1. Documentos estudiados:

- 1.1. Descripción: (Folios: 2 a 25) como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 a 13 (Folios: 26 a 29) como se radicó inicialmente. Modificadas 1 a 16 (Folios: 113 a 115).
- 1.3. Prioridad: Folios: 37 a 56, (10/09/1999, FL 19991925).

2. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Soluciones farmacéuticas de levosimendán".

El objeto de la presente solicitud se refiere a soluciones de levosimendán para uso farmacéutico, y particularmente para administración intravenosa. Las soluciones de la solicitud tienen estabilidad mejorada y son particularmente útiles como infusión o soluciones de inyección o concentrados para infusión. El levosimendán o (-)-[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanodinitrilo, es útil en el tratamiento de falla cardíaca congestiva.

Según la descripción, el levosimendán y métodos para su preparación se describen en la EP 565546 y WO 97/35841. El levosimendán es potente en el tratamiento de falla cardíaca y tiene enlace significativo dependiente de calcio a la troponina. Los efectos hemodinámicos del levosimendán, la farmacocinética en el hombre después de dosis vía IV y oral y el uso en el tratamiento de isquemia del miocardio se describen en el estado de la técnica (ver folio: 3). Los estudios clínicos han confirmado efectos benéficos del levosimendán en pacientes con falla cardíaca.

La sensibilidad del levosimendán a las influencias químicas y físicas. En soluciones el levosimendán es sensible a la degradación química que limita la vida media de las soluciones y puede producir productos de degradación indeseables. El levosimendán

también es pobremente soluble en agua y precipita fácilmente en las soluciones intravenosas es extremadamente peligrosa en razón a que el material es partículas que puede ocluir los vasos sanguíneos. La solubilidad del levosimendán se disminuye adicionalmente en forma severa cuando el pH se baja en neutro, de tal forma que un pH bajo parecería en principio desfavorablemente.

Reivindicaciones 1 a 8 (folios: 113 y 114): una solución acuosa para infusión intravenosa que incluye: levosimendán, un agente aumentador de solubilidad, un ácido 2-hidroxi-alcanoico.

Reivindicaciones 9 a 15 (folios: 114 y 115): una solución concentrada para infusión intravenosa útil en la preparación de una solución intravenosa de la reivindicación 1 que incluye: solución de levosimendán, solución de solvente orgánico que incluye etanol, solución de ácido 2-hidroxi-alcanoico.

Reivindicación 16 (folio: 115): una solución de la reivindicación 9 que incluye: levosimendán, etanol deshidratado y polivinilpirrolidona.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formulaciones acuosas mejoradas de levosimendán que sean química y físicamente estables durante un almacenamiento prolongado y adecuadas para administración intravenosa.

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en una solución acuosa de levosimendán para infusión intravenosa.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/50.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, en la reivindicación 1 no se dice cuál agente aumentador de solubilidad está en la formulación, ni tampoco se especifica el ácido 2-hidroxi-alcanoico.

4. Unidad de Invención (artículo 25 D 486)

Según lo anterior la (s) reivindicación (es) 16 (folio: 115), que se refiere(n) a una solución que incluye: levosimendán, etanol deshidratado y polivinilpirrolidona, no guarda(n) unidad de invención con la reivindicación 1, que se relacionan con una solución acuosa para infusión intravenosa que incluye: levosimendán, un agente aumentador de solubilidad, un ácido 2-hidroxi-alcanoico, porque la formulación de la reivindicación 16 no contiene el ácido 2-hidroxi-alcanoico y la formulación de la reivindicación 1 contiene etanol deshidratado el cual no aparece en la reivindicación 16.

5. Determinación del Estado de la Técnica:

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 10/09/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

123
x23

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 5424428	(-)[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl]-hydrazono]propanedinitrile	13 de junio de 1995
D2	Libro ¹	Tecnología Farmacéutica	1982

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: una solución acuosa para infusión intravenosa que incluye:

- (a) Levosimendán o una sal farmacéuticamente aceptable de él en una cantidad de 0.0001-0.1% en peso de la solución.
- (b) Un agente aumentador de solubilidad en una cantidad 0.001-80% por peso de la solución.
- (c) Un ácido 2-hidroxi-alcanoico en una cantidad suficiente para mantener el valor del pH de la solución por debajo de 5.

La anterioridad US 5424428 (folios: 117 y 118) menciona al compuesto correspondiente al levosimendán en forma de soluciones y que se puede administrar vía intravenosa, cuyos excipientes son los empleados por la persona medianamente versada en la materia.

El documento "Tecnología Farmacéutica" (folios: 119 a 121) revela los excipientes comúnmente empleados para la elaboración de inyectables y muestra, por ejemplo, las propiedades de la polivinilpirrolidona (PVP) para mejorar la hidrosolubilidad de medicamentos (que corresponde al agente aumentador de solubilidad de la presente solicitud). Asimismo, ya se había empleado PVP y etanol para administración como inyectable.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de formulaciones acuosas mejoradas de levosimendán que sean química y físicamente estables durante un almacenamiento prolongado y adecuadas para administración intravenosa se había resuelto previamente mediante una solución acuosa de levosimendán para infusión intravenosa ya conocida. Por esta razón se considera que los componentes de la formulación de levosimendán reivindicados en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

La reivindicación 1 de esta solicitud no menciona una característica que conceda un efecto diferente o especial a las soluciones de levosimendán reivindicadas, que pueda considerarse como un aporte a la técnica así que son obvias para una persona versada en la materia. De igual manera, el hecho de emplear un pH < 5 sin que se altere la solubilidad del fármaco, es obvio que suceda por el empleo del mejorador de solubilidad, que como se ve en "Tecnología Farmacéutica", son de amplio empleo el PVP o el etanol.

Además, puesto que D1 y D2 divulgaban previamente soluciones inyectables de levosimendán y excipientes comúnmente empleados para formularlas (folios: 117 a

1 VOIGT R., BORNSCHEIN, M. "Tecnología Farmacéutica". Zaragoza. 1982. pp 335, 336, 456, 457.

12A
12A

121), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud una solución acuosa para infusión intravenosa; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5424428	1 a 16	Nivel Inventivo
D2	Libro ¹	1 a 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 días contados a partir de la fecha de la 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.

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.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 13 SET. 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 1528	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
----------------------------------	--

1 VOIGT R., BORNSCHEIN, M. "Tecnología Farmacéutica". Zaragoza. 1982. pp 335, 336, 456, 457.