

127
117

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 01-001317- -00014-0000

Fecha: 2009-01-20 16:48:11 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 27

As. 04.496

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 01 001 317 – solicitud de patente de invención a favor de
ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 11320 del 5 de septiembre de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 2455 notificado por fijación en lista de fecha 05 de septiembre de 2008, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 1 de diciembre de 2008.

En primer lugar el solicitante desea presentar la “Declaración Gellert”, elaborada por el Dr. Paul Richard Gellert, quien es un científico especializado en formulaciones farmacéuticas, la cual explica el aporte técnico de la invención al estado de la técnica desde el punto de vista de una persona versada en el arte.

Respetuosamente remitimos al Señor Examinador a los siguientes párrafos de dicha Declaración para su mejor ilustración:

- Párrafos 1-2: Antecedentes técnicos y experiencia del Dr. Gellert.
- Párrafos 11-13: Explicación del problema técnico.
- Párrafos 14-15: Reseña de la literatura existente en el tema de formulaciones.

178
179

- Párrafos 16-14: Prueba de solubilidad de preformulaciones. En este párrafo el Señor Examinador encontrará la medición por separado de la solubilidad del fulvestrant en un rango de solventes puros.
- Párrafos 18-20 y anexo E: En esta sección se explica que aunque el benzoato de bencilo fue usado como cosolvente para algunas formulaciones de esteroides conocidas, el fulvestrant posee una estructura atípica y una solubilidad mucho menor en benzoato de bencilo. Por consiguiente, se concluye en la primera parte del párrafo 20, que el benzoato de bencilo no sería seleccionado como un cosolvente para el fulvestrant por una persona con habilidad normal en la materia.
- Párrafo 21: Evaluación técnica de la formulación descrita en Dukes (D2) e inquietudes acerca del alto contenido de alcohol para el uso en humanos.
- Párrafos 22-23: Explicaciones adicionales de porqué las altas concentraciones de alcohol bencílico (ó etanol) no tienen ningún precedente en formulaciones aprobadas para uso comercial por inyección.
- Párrafos 24-25: Conclusión final que demuestra el nivel inventivo de la presente invención.

Atentamente informamos al Señor Examinador que los párrafos 3-10 de la mencionada declaración se refieren a varios errores que han sido identificados en el texto. El anexo C brinda datos experimentales adicionales que demuestran el inesperado efecto solubilizante positivo del benzoato de bencilo.

Ahora bien, con relación a D1 el solicitante se permite aclarar que este se refiere solo a "formulaciones a base de aceite de castor" de fulvestrant. Asimismo, en la Declaración del Dr. Gellert se contextualiza y discute ampliamente D2, como se explicó en los párrafos antecedentes.

aceite de ricino

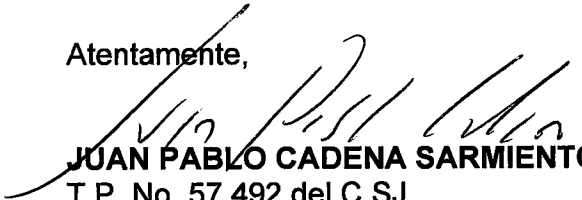
Considera además el solicitante que D3 es un documento nuevo que no debería ser relevante por la siguiente razón: D3 sólo se refiere a aceite de castor hidrogenado y no a aceite de castor en si, al mismo tiempo que estos tienen propiedades físicas muy diferentes a la vista de un experto en formulaciones. A manera de ejemplo, el aceite de castor es un líquido mientras que el aceite de castor hidrogenado es un sólido, el cual se usa únicamente a un nivel de aproximadamente 1% en la formulación de D3 (en el Ejemplo 1 es llamado "Tixcin R"). Por lo tanto, el solicitante estima que no hay motivación alguna para combinar las enseñanzas de D3 con D1 ó D2.

Así, con relación a la objeción por nivel inventivo, es deseo del solicitante informar al Señor Examinador que la mencionada Declaración ofrece una amplia opinión técnica del carácter inventivo de la invención a través de un exhaustivo análisis de la literatura existente sobre formulaciones de esteroides inyectables, como se aplica desde el punto de partida de la formulación de Dukes en D2 y su desventaja de alto contenido de alcohol. La adición de benzoato de bencilo a la formulación de Dukes no era obvia y su efecto solubilizante positivo era inesperado. Por su parte, D1 no agrega nada sobre D2, y D3 no sería combinado con D1 ó D2 puesto que solo se refiere a aceite de castor hidrogenado, el cual tiene propiedades físicas muy diferentes al aceite de castor como tal.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, con base en los argumentos presentados y en la declaración anexa ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, enero 20 de 2008

CHP/MXB/jpg

Anexos

180
190

PATENT

ATTORNEY DOCKET NO.: 056291-5004-01

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re PATENT APPLICATION of:	) Confirmation No. 2093
EVANS et al.	)
Application No.: 10/872,784	)
Filed: June 22, 2004	) Group Art Unit: 1617
FOR: FORMULATION	) Examiner: Hul, San-Ming R
	)
	)

DECLARATION UNDER 35 U.S.C. § 1.132
OF PAUL RICHARD GELLERT

PAUL RICHARD GELLERT of AstraZeneca, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, UK
declares:

1. I graduated from the University of Oxford in Chemistry in 1984. I undertook postgraduate research with Professor Brian Howard in the Physical Chemistry Laboratory at the University of Oxford leading to the award of a D.Phil in 1988. From February 1988 until the present I have been employed by AstraZeneca, (formerly Zeneca and ICI) initially as a Senior Research Scientist and subsequently as a Team Leader/Manager, Principal Scientist and, since 2004, a Senior Principal Scientist.
2. I have worked in the formulation and drug delivery area throughout my career with AstraZeneca, where my research and development work has covered a range of formulation types including sustained released injections, including fulvestrant.
3. During the course of my study of the subject application (hereinafter "the Evans Application") and the underlying data, I have become aware of several transcription or other errors between certain disclosures of the subject application and the underlying laboratory notebook data. One purpose of this Declaration is to point out the existence

✓
181
181

and nature of these errors and to report further testing that has been carried out under my guidance to obtain additional data (paragraphs 4-10 below and Attachments A-D). A further purpose of this Declaration is to set out and document the manner in which an experienced formulator would likely have approached the task of developing a sustained release injectable formulation suitable for human use for a steroidal compound such as fulvestrant in about early 2000, which I understand is when the priority applications supporting the Evans Application were filed (paragraphs 11 - 25 below and Attachment E). Citations to literature and patent references in this Declaration will be in the format Lead Author (Date), and the full citations are given in the Table of References at the end of this Declaration. A copy of each cited reference (or cited portions of the longer references) is included in Attachment F under the Tab number noted in the Table of References.

4. In Table 2 of the Evans Application, the solubility of fulvestrant in castor oil appears to have been transcribed incorrectly from the original source, the laboratory notebook. The value in the latter is 24.5 mg/ml and not 20 mg/ml. In other experiments to determine the solubility of fulvestrant in castor oil and also in benzyl benzoate, some variability was observed.
5. In Table 3 of the Evans Application, the given solubility values were generated at 4°C and not at 25°C as is stated in the title of Table 3. For fulvestrant formulations, it is preferable that the fulvestrant remains completely in solution at both 4°C and 25°C. The 4°C temperature corresponds to the storage temperature (2°C to 8°C in the FDA approved label for Faslodex), and the 25°C temperature corresponds to the administration temperature (ambient temperature). In addition, the specified solubility values on this Table 3 are mean values calculated from analysis of replicate samples from one or more trials. The individual values are shown in handwriting in the amended version of Table 3 in Attachment A. In addition, it appears that the mean values for the last three compositions have been incorrectly calculated. The corrected mean values, together with the correction of the temperature from "25°C" to read "4°C", are also shown in handwriting in the amended version of Table 3 in Attachment A.

182

182

6. I have evaluated the transcription and other errors against the original application disclosures and conclude that these do not change the ultimate conclusions made from the data as originally reported. The addition of 15% w/v benzyl benzoate to compositions having total alcohol concentrations in castor oil of 10%, 15%, 20% and 30% w/v unexpectedly provides a positive effect on fulvestrant solubility, significantly increasing the solubility of fulvestrant in the compositions despite fulvestrant having a lower solubility in benzyl benzoate than in either alcohol or castor oil.
7. An additional set of experiments has been conducted at 25°C under my guidance to obtain consistent data with reduced variability from a single set of rigorously controlled solubility experiments and to demonstrate that the unexpected increase of solubility of fulvestrant by adding benzyl benzoate into compositions containing ethanol, benzyl alcohol and castor oil, is present across the broader range of composition encompassed by the claims being presented with this Declaration. The solubility of fulvestrant in benzyl benzoate and in castor oil was also measured in the same set of experiments using the same batch of benzyl benzoate and the same batch of castor oil as were used to make up the compositions. The Experimental Test Procedure is described in Attachment B.
8. The results from these solubility experiments are shown in the table in Attachment C. These results show that the solubility of fulvestrant in castor oil alone (21.4 mg/ml) is significantly greater than the solubility of fulvestrant in benzyl benzoate alone (3.8 mg/ml) and demonstrate the unexpected increase in fulvestrant solubility on the addition of 10, 15 and 25% w/v benzyl benzoate, in place of an equivalent amount of castor oil, to compositions having total alcohol concentrations in castor oil of 10%, 15%, 20%, 25% and 30% w/v.
9. Thus, the results that were obtained from experiments conducted under rigorously controlled conditions and with an expanded range of compositions, as shown in Attachment C, confirm the ultimate conclusions drawn from the results shown in Table 3 of the original application disclosure, namely that the addition of 10% to 25% w/v benzyl

183
183

benzoate to compositions having total alcohol concentrations in castor oil of between 10% to 30% w/v unexpectedly provides a positive effect on fulvestrant solubility, significantly increasing the solubility of fulvestrant in the compositions despite fulvestrant having a lower solubility in benzyl benzoate than in either alcohol or castor oil.

10. During the course of my study of the Evans Application and the underlying source materials it was drawn to my attention that some of the composition data given for Delestrogen and Delalutin somehow had been shifted one column to the right. Thus, for Delestrogen, the 78% and 58% figures shown under the BzBz column should have been under the OIL column; the 20% and 40% figures shown under the BzOH column should have been under the BzBz column; and the 2% figures shown under EtOH should have been under the BzOH column. Similarly for Delalutin, the "up to 2%" shown under the EtOH column should have been under the BzOH column. This table reports that the source of this data was J.Pharm.Sci (1964) 53(8) 891, which is Riffkin (1964) elsewhere referred to in this Declaration, and I have also verified the corrected data from the entries for Delalutin and Delestrogen in PDR (1973). A copy of Table 1 from the Evans Application is reproduced as Attachment D, on which these corrections have been made in handwriting, and I have additionally more correctly noted that Delalutin is 17-hydroxy progesterone *caproate*, and that the "COMP" designation for Delalutin should be "BMS" (Bristol-Myers Squibb). Attachment D also includes a one page explanation of the corrections to this Table 1.

11. In about early 2000, a person responsible for developing a sustained release injectable formulation suitable for administration to humans for a new steroidal compound such as fulvestrant, would have had specialized training and experience in developing pharmaceutical formulations and methods for their administration. In developing such a formulation for fulvestrant, the objective would have been to formulate an intramuscular (IM) injection that would provide for the satisfactory sustained release of fulvestrant over a period of at least two weeks and preferably over a period of at least four weeks to reduce the frequency of administration, and would have a target fulvestrant content of at

184
184

least 45 mg/mL so as to provide a fulvestrant dose of at least 250 mg in a single 5-6 mL injection. From my personal experience and knowledge of the literature at about that time, I believe that such an experienced formulator would likely have approached the task of developing a formulation for fulvestrant in about the following manner.

12. Given the foregoing objective, the experienced formulator would have appreciated that the traditional administration options to explore were intramuscular (IM) injection of a sustained release aqueous or oil suspension or an oil-based solution (depot) containing at least 250 mg of fulvestrant in a volume of vehicle that is tolerable for injection, i.e., no more than 5 or 6 mL.
13. Because of the extremely low solubility of fulvestrant in water, a reasonable starting point would have been to investigate intramuscular injection of an aqueous or oil suspension of fulvestrant. However, the formulator would have found that injection of an aqueous suspension of fulvestrant resulted in extensive local tissue irritation at the injection site as well as a poor release profile, such as reported in paragraph [0042] of the Evans Application. Since suspensions thus were not an acceptable option for fulvestrant, the experienced formulator would have moved on to further explore whether 250 mg of fulvestrant could be solubilised in no more than 5-6 mL of an oil-based vehicle, i.e., to achieve the target fulvestrant concentration of at least 45 mg/mL.
14. In the preformulation phase, the experienced formulator would have conducted a literature review or otherwise would have become familiar with commercially marketed injectable formulations, particularly injectable sustained release formulations of steroids or other relatively insoluble compounds such as those listed in Table 1 of the Evans Application, with the objective of identifying potential oil vehicles, co-solvents and other excipients that already had been found to be tolerated and/or to have passed through regulatory review, and which might be candidates for further consideration and testing for the fulvestrant formulation. This review also would have provided guidance with respect to concentration levels of such co-solvents and other excipients that generally had been found acceptable in sustained release oil-based intramuscular injections administered to

185
185

humans. This objective is confirmed, for example, in Nema (1997) at page 166:

Generally, a knowledge of which excipients have been deemed safe by the FDA or are already present in a marketed product provides increased assurance to the formulator that these excipients will probably be safe for their new drug product. ... Regulatory bodies may view an excipient previously approved in an injectable dosage form favorably, and will frequently require less safety data.

The purpose of this Nema paper was thus "to present the various excipients that have been included in the formulation of injectable products marketed in the USA."¹ Similar objectives were intended to be served by the compilations of commercial formulations in Strickley I (1999), Strickley II (2000) and Strickley III (2000):

This compilation will also be useful for those interested in knowing what additives are currently used in injectable products and at what concentrations they are administered in practice. This compilation only focuses on marketed formulations and does not delve into the subject of preclinical or drug discovery formulations associated with early-stages pharmacokinetics or proof-of-concept pharmacodynamics, where the formulation scientist is not bound by regulatory constraints.

(Strickley I (1999) at 324).

Powell (1998) similarly states at page 238 with respect to its compilation of commercially used excipients:

Thus, the formulation scientist is often faced with a dilemma -- which excipients are truly available for use (based on what has been used previously), and which are not? ... And at what concentrations, and by what route? ...

Herein are listed the excipients found in most of the approved and marketed parenteral formulations, given systematically by excipient name. In this format it is easy to determine what concentrations were used, the route of administration, the main rationale for addition of that excipient, the drug that was formulated, the manufacturer, brand name, etc.

15. From the literature review, the formulator would have noted reference to a number of intramuscular injectable sustained release oil-based steroidal formulations that had been

¹ Nema (1997) does caution, however, that there is no guarantee that the new drug product will be safe as excipients are combined with other additives and/or with a new drug, creating unforeseen potentiation or synergistic toxic effects.

186

186

commercially marketed:

- Strickley I (1999), Table VII:
 - Haloperidol Decanoate/Haldol decanoate (50-100 mg/mL in sesame oil, benzyl alcohol 1.2%);
 - Testosterone Enanthate/Delatestyl (200 mg/mL in sesame oil, chlorobutanol 5 mg/mL);
- PDR (1973) at pages 1277-1278
 - Proluton/progesterone (50 mg/mL in sesame oil, 150 mg/ml benzyl benzoate, 5 mg/ml benzyl alcohol, 1 mg/ml propylparaben);
- PDR (1973) at pages 1349-1354
 - Deladumone/Testosterone Enanthate & Estradiol Valerate (90 & 4 mg/mL in sesame oil, 0.5% chlorobutanol);
 - Deladumone OB/Testosterone Enanthate & Estradiol Valerate (180 & 8 mg/mL in sesame oil, 2% benzyl alcohol);
 - Delalutin/hydroxyprogesterone caproate (250 mg/mL in 52% castor oil, 46% benzyl benzoate, 2% benzyl alcohol);
 - Delestrogen/estradiol valerate (20 mg/mL in 78% castor oil, 20% benzyl benzoate, 2% benzyl alcohol and 40 mg/mL in 58% castor oil, 40% benzyl benzoate, 2% benzyl alcohol);
 - Delatestyl/Testosterone Enanthate (200 mg/mL in sesame oil, 0.5% chlorobutanol);
 - Delaluteval 2X/hydroxyprogesterone caproate & estradiol valerate (250 mg/mL & 5 mg/mL in castor oil, 45% benzyl benzoate, 1.6% benzyl alcohol);
- PDR (1973) at pages 1391-1392
 - Prolixin Enanthate/FluphenazineEnanthate (25 mg/mL in sesame oil, 1.5% benzyl alcohol);
- Wang (1980):
 - Depo-Testosterone/testosterone cypionate (100 mg/mL in 87.4% cottonseed oil, 0.1 mL benzyl benzoate, 9.45 mg benzyl alcohol as a preservative);
- Mackey (1995):
 - Testoviron Depot/testosterone enanthate (250 mg/mL in castor oil and benzyl

187
187

benzoate);
as well as a number of other commercialized oil based long-acting IM injectable formulations reported on Table 1 of the Evans Application.

16. As a further part of the preformulation phase, the experienced formulator would have conducted a preformulation solubility screen, separately measuring the solubility of fulvestrant in a range of pure solvents, including the potential oil and co-solvent candidates that had been identified in the above literature review as being suitable for inclusion in intramuscular injection formulations. See, for example, Gupta (1999), Chapter 17 at page 402, under the heading "Formulation Development":

The activities necessary to develop a parenteral product can be placed into the following three broad areas: preformulation, formulation, and scale-up. While there are alternative development perspectives, all development ultimately needs to accomplish the same activities. Preformulation includes the characteristics of the bulk drug plus initial screening for excipient compatibility with the drug.

"Preformulation studies" are said to "provide fundamental data and experience necessary to develop formulations for a specific compound" including, as item 8.1 in the outline of areas of specific interest, a determination of "solubility" in "selected solvents" (at 403). "Significant formulation activities begin with initial preformulation data and knowledge of the specific route of administration" (at 405), which "formulation activities include the identification and selection of a suitable vehicle (aqueous, nonaqueous or co-solvent system) ..." (at 404). It is further noted that "injection volume is one of the most important considerations in the formulation development of a commercial product" (at 405). When carrying out such a preformulation solubility screen with fulvestrant, the formulator would have found that fulvestrant had extremely low solubility in water, low solubility in most oils (but highest in castor oil), low solubility in benzyl benzoate, and the highest solubility in ethanol and benzyl alcohol, such as reported in Table 2 of the Evans Application.

17. With the information on prior commercialized formulations and the fulvestrant solubility data from the preformulation screen (such as reported in Table 2 of the Evans

188
188

Application), the experienced formulator would have selected castor oil as the oil vehicle because of the higher solubility of fulvestrant in castor oil relative to the other oils tested. Nevertheless, he would have appreciated that the target fulvestrant concentration of at least 45 mg/mL could not be achieved with castor oil alone, and that a co-solvent would be required.

18. A number of the commercialized formulations that would have been identified in the literature review (including the castor oil-based formulations) have a substantial benzyl benzoate component, which may be present as a co-solvent. See, for example, Delalutin noted in paragraph 15 above, which is reported in PDR (1973) and noted in Table I of the Evans Application, and is one of the formulations discussed in Riffkin (1964), "Castor Oil as a Vehicle for Parenteral Administration of Steroid Hormones" (see Riffkin n. 6). Delalutin is 250 mg/mL 17-hydroxyprogesterone caproate dissolved in 52% castor oil, 46% benzyl benzoate and 2% benzyl alcohol. However, Riffkin Table II reports that the solubility of 17-hydroxyprogesterone caproate in castor oil alone is only 55.6 mg/mL, but the solubility of 17-hydroxyprogesterone caproate in benzyl benzoate is substantially higher, being at least 250 mg/mL (see example 4 of Huber (US '520) and Attachment E discussed below). Even if not needed as a cosolvent, Riffkin (1964) notes that "the ~~the~~ addition of benzyl alcohol or benzyl benzoate to castor oil resulted in a lower and more favorable viscosity, making it easier to inject" (paragraph bridging pages 893-894).
19. However, the skilled formulator would have appreciated from the fulvestrant solubility data generated in the preformulation screen that fulvestrant had very different solubility characteristics relative to the steroids of previous commercial formulations. Attachment E is a compilation showing the chemical structures and relative solubilities in castor oil and sesame oil of the compounds named in Riffkin (1964) Table II compared to the structure and the solubility of fulvestrant in these oils. It can be seen that the solubility of fulvestrant in castor oil and in sesame oil (20 mg/mL and 0.58 mg/mL, respectively, from Table 2 of the Evans Application) is appreciably lower than the solubility of the other steroids in these oils (taken from Table II of Riffkin (1964)). The second page of Attachment E tabulates the concentration in benzyl benzoate of five named steroids, taken

189
190

from Examples 1-5 of Huber (US '520), ranging from 200 to 400 mg/ml.² By comparison, the solubility of fulvestrant in benzyl benzoate is reported in Table 2 of the Evans Application as being only 6.15 mg/mL, and only 3.8 mg/mL as determined in the recently conducted tests reported in Attachment C.

20. The experienced formulator thus would have expected that benzyl benzoate would *not* act as a co-solvent for fulvestrant in castor oil because the solubility of fulvestrant in benzyl benzoate was significantly lower than its solubility in castor oil. The addition of benzyl benzoate to castor oil, for whatever reason, would have been expected to *decrease, rather than increase*, the solubility of fulvestrant in the resulting castor oil/benzyl benzoate mixture. This is confirmed in Table 4 of the Evans Application, which reports a fulvestrant solubility of only 12.6 mg/mL in the castor oil vehicle containing only 15% benzyl benzoate, compared to the 20 mg/mL solubility of fulvestrant in castor oil alone as reported in Table 2.³
21. Based on the solubility data determined in the preformulation screen (such as reported in Table 2 of the Evans Application), ethanol and/or benzyl alcohol would have been seen as the best co-solvent candidates for raising the fulvestrant solubility to the 45 mg/mL target in the castor oil vehicle, and would also function to lower the viscosity of the resulting formulation and make it easier to inject. Consistent with this solubility data, Dukes (US * '814) added 40% w/v benzyl *alcohol* in order to dissolve 50 mg/mL fulvestrant in the castor oil-based formulation used in the experimental rat studies of his Example 3. It thus would have been apparent that 40% w/v benzyl alcohol could function as a co-solvent in castor oil to achieve the target fulvestrant concentration. Nevertheless, the skilled formulator would have been concerned with using such a high alcohol content in intramuscular injectable formulations for administration to a human.

² Data taken from the Examples of Huber (US '520); these are concentrations used in the examples and not necessarily the actual maximum solubility of each steroid in benzyl benzoate, which may be higher. Huber was a co-author on Rifkin (1964).

³ It should be noted that in the further tests that were recently conducted under my guidance (paragraphs 7-9 above and Attachments B and C hereto), the solubility of fulvestrant in castor oil alone was again tested and found to be 21.4 mg/mL, and the solubility of fulvestrant in benzyl benzoate alone was again tested and found to be only 3.8 mg/mL, which further confirms that benzyl benzoate would not be expected to act as a cosolvent for fulvestrant in castor oil.

190
190

22. First of all, the experienced formulator would want to minimize the amount of co-solvents and excipients in any injectable formulation. For example, as stated in Gupta (1999), Chapter 17, "Formulation and Administration Techniques to Minimize Injection Pain and Tissue Damage Associated with Parental Products" at page 414:

Cosolvents are commonly used to enhance drug solubility and stability. Cosolvents may include ethanol, propylene glycol, polyethylene glycols, and glycerine. These components have intrinsic effects on biologic tissue and can alter the properties of other excipients, thus influencing the tissue damage or pain caused by a product. There is a dearth of literature on the pain caused by cosolvents, but there is also a growing body of knowledge on the tissue damage that they can cause. It is not certain that tissue damage is always directly correlated with the injection pain, but minimization of both pain on injection and potential for tissue damage should be included in the product development plan.

See also Gupta (1999), Chapter 11, titled Cosolvent Use in Injectable Formulations, page 217:

Ideally, it is best to select and use solvents that would maximize the solubility of the compound. Maximizing the solubility of a compound in a particular cosolvent system would result in lower total levels of the non-aqueous solvent(s) being administered to the patient, thereby lowering the chance for potential side effects.

This objective would have applied to aqueous and oil-based systems alike, in that the precedent of commercialized formulations identified in the literature review would have confirmed that fixed oils, such as castor oil, have long been commercially used and accepted as the major component of oil-based sustained release intramuscular injectable steroidal formulations. On the other hand, co-solvents such as ethanol or benzyl alcohol have generally been used only in far lesser concentrations, as discussed in the following paragraph.

23. Thus, use of such a high content of either benzyl alcohol or ethanol would have been contrary to precedent as shown from the review of commercialized oil-based intramuscular injectable sustained release formulations. The literature review as of early 2000 would have shown that any benzyl alcohol in such formulations was almost always

19T
191

present as a preservative in a concentration of about 2% or less, occasionally at a concentration of up to 5%, but only rarely at higher concentrations. With respect to benzyl alcohol see, for example:

- Gupta (1999), Chapter 11 at page 229 stating that benzyl alcohol "is typically used in concentrations of up to 2 percent as a preservative and up to 5 percent as a solvent," and then discussing reported toxicities.
- Nema (1997), Table V at page 168, reporting that benzyl alcohol was present as an antimicrobial preservative in 74 injectable formulations (not limited to oil-based IM formulations) at concentrations of from 0.75-5% (note that benzyl alcohol is not included at all in Nema Table I, "Solvents and Co-solvents");
- Powell (1998), the benzyl alcohol listing at pages 244-246, particularly those indicated as being used in IM formulations;
- Strickley I (1999) at page 329 notes the inclusion of 2% benzyl alcohol in an IM lorazepam formulation in a propylene glycol vehicle, but does not include benzyl alcohol at all in Table VI listing "Cosolvents Used in Parenteral Formulations;"
- Lopatin (1972) noting in Table 3 at page 727 opposite Benzyl alcohol, "Toxic. Used in concentration of not over 3%. Has irritant action in concentration of 5%,"
- Cornelius (US '863), col. 1, lines 30-35 stating, "It is known that the solubility of steroids in vegetable or animal oils can be increased by the addition of excipients such as benzyl alcohol and benzyl benzoate. An objection to the use of such excipients, and specifically benzyl alcohol in somewhat higher concentrations, is that these agents may irritate the tissues."

The literature review as of early 2000 also would have shown that, with few exceptions, ethanol was not included in such formulations in excess of about 10%. See, for example:

- Gupta (1999), Chapter 11 at page 225 noting that ethanol has been used at levels up to 50 percent, but these levels typically are associated with pain on injection;
- Strickley I (1999), Table VI, "List of Cosolvents Used in Parenteral Formulations" more specifically lists the ethanol content in IM formulations for specifically identified drugs, which concentrations range only from 2.5 to 10%; an IM/IV lorazepam formulation in a propylene glycol vehicle is noted at page 329 as having 18% alcohol, but is not included with the IM formulations in Table VI;

192
192

- Nema (1997), Table I, "Solvents and Co-solvents" at page 167, lists ethanol as being in 24 formulations with a concentration range of 0.6-80% (for Prograf); note that this is misleading, however, since Prograf is a *concentrate* for intravenous infusion only, and is to be diluted 250 to 1000 times before administration;
- Powell (1998), lists "alcohol" at page 242 and "ethyl alcohol" at page 255, wherein the ethanol concentration for IM formulations ranges from 0.61-10%.

24. Thus, even though Dukes (US '814) had demonstrated that the target 45 mg/mL fulvestrant concentration could be achieved by adding 40% benzyl alcohol to the castor oil vehicle, the precedent of commercialized IM oil-based systems would have motivated the experienced formulator to substantially reduce the benzyl alcohol content of the formulation intended for human use, and this commercial precedent would have made him very reluctant to replace benzyl alcohol with the substantial amount of ethanol that would be needed to maintain the target fulvestrant concentration. Benzyl benzoate clearly would not be considered to solve this dilemma, but rather would be expected to have a negative effect on fulvestrant solubility since fulvestrant was even less soluble in benzyl benzoate than in castor oil, that is, one would have expected that adding benzyl benzoate would require still *more* alcohol to maintain the target fulvestrant concentration.⁴

25. Under these circumstances, the discovery by Evans *et al.*, that the addition of benzyl benzoate to the castor oil/alcohol mixture actually increases the solubility of fulvestrant such that more fulvestrant could be dissolved in a given volume of formulation, was unexpected and truly surprising. This positive benzyl benzoate effect on fulvestrant solubility in the resulting formulation is shown in Table 3 of the specification (and is not changed by the above-noted corrections), and is confirmed and demonstrated over a broader range of formulation composition by the additional set of experiments conducted under my guidance and discussed in paragraphs 7-9 above, the results of which are reported in Attachments C.

⁴ It should be noted that even apart from this solubility issue, there would have been no motivation to add benzyl benzoate for viscosity reduction since the significant quantity of alcohol would serve the dual function of acting as a co-solvent as well as reducing the injection viscosity and making it easier to inject, whereas the benzyl benzoate would be expected to have a negative effect on the fulvestrant solubility.

193
193

The undersigned declares further that all statements made herein of his own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punished by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the application or any patent issuing thereon.

Signature: P. R. Malik.

Date: 8th August 2008.

194
101

TABLE OF REFERENCES

Tab	Author/Inventor	Reference Citation/Patent
1	Cornelius (US '863)	US Patent 4,212,863
2	Dukes (EP '014)	EP 0 346 014 A1 (corresponds to US Patent 5,183,814)
3	Dukes (US '814)	US Patent 5,183,814 (corresponds to EP 0 346 013 A1)
4	Gupta (1999)	P.K. Gupta and G.A. Brazeau (eds). <i>Injectable Drug Development: Techniques to Reduce Pain and Irritation</i> . Chapters 11 & 17. Interpharm Press, Denver, Colorado (1999)
5	Huber (US '520)	US Patent 3,164,520
6	Lopatin (1972)	P.V. Lopatin, V. P. Safonov, T. P. Litvinova and L. M. Yakimenko. Use of nonaqueous solvents to prepare injection solutions. <i>Pharm. Chem. J.</i> 6:724-733 (1972)
7	Mackey (1995)	M.A. Mackey, A.J. Conway and D.J. Handelsman. Tolerability of intramuscular injections of testosterone ester in oil vehicle. <i>Hum. Reprod.</i> 10: 862-865 (1995)
8	Nema (1997)	S. Nema, R.J. Washkuhn, and R.J. Brendel. Excipients and their use in injectable products. <i>PDA J. Pharm. Sci. Technol.</i> 51:166-71 (1997)
9	PDR (1973)	<i>Physicians' Desk Reference (27th edition)</i> . 1277-1278, 1350-1354, 1391-1392 Medical Economics Company, Oradell, NJ (1973)
10	Powell (1998)	M. F. Powell, T. Nguyen, and L. Baloian. Compendium of excipients for parenteral formulations. <i>PDA J. Pharm. Sci. Technol.</i> 52:238-311 (1998)
11	Riffkin (1964)	C. Riffkin, R. Huber and C.H. Keysser. Castor oil as a vehicle for parenteral administration of steroid hormones. <i>J. Pharm. Sci.</i> 53: 891-5 (1964)
12	Strickley I (1999)	R. G. Strickley. Parenteral formulations of small molecule therapeutics marketed in the United States (1999) -Part I. <i>PDA J. Pharm. Sci. Technol.</i> 53:324-349 (1999)
13	Strickley II (2000)	R. G. Strickley. Parenteral formulations of small molecule therapeutics marketed in the United States (1999) - Part II <i>PDA J. Pharm. Sci. Technol.</i> 54:69-96 (2000)
14	Strickley III (2000)	R. G. Strickley. Parenteral formulations of small molecule therapeutics marketed in the United States (1999) - Part III. <i>PDA J. Pharm. Sci. Technol.</i> 54:152-169 (2000)
15	Wang (1980)	Y.C. J. Wang and R. R. Kowal. Review of excipients and pH's for parenteral products used in the United States. <i>J. Parenteral Drug Assoc.</i> 34:452-462 (1980).

195
195

ATTACHMENT A

TABLE 3								
EFFECT OF BENZYL BENZOATE ON FULVESTRANT SOLUBILITY IN CASTOR OIL AT 35°C.								
4°C								
% w/v								
Ethanol (96%)	5	5	10	10	10	10	15	15
Benzyl Alcohol	5	5	5	5	10	10	15	15
Benzyl Benzoate		15		15		15		15
Castor Oil	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100
Mean Fulvestrant Solubility (mg/ml)	27	36	46	54	45	~~68~~ 64	~~78~~ 77	~~102~~ 103
Individual values (mg/ml)	27.8 25.8	35.5 26.1	54.0 38.0	64.1 47.3 53.0 20.3	48.4 61.3	58.4 60.2 63.2 72.4	65.8 76.7 90.0 72.4	80.6 101.7 121.6 107.4

196
196

ATTACHMENT B:

Experimental Test Procedure for measuring the solubility of fulvestrant in different solvent vehicles at 25°C

1. Solvent vehicles for the solubility experiments were prepared by weighing the required amount of benzyl benzoate, benzyl alcohol and ethanol into a 20 ml volumetric flask and then diluting to volume with castor oil.
2. For each solvent vehicle in which the solubility of fulvestrant was to be determined, 1.0-1.5g of fulvestrant was weighed into each of 3 separate vials (2 dram size) and 5mls of the solvent vehicle was added to each vial, except for the pure castor oil vehicle, where 80mg of fulvestrant were weighed into each of the 3 separate vials and 2mls of the castor oil added to each vial. The reduced amount of fulvestrant and lower volume of solvent vehicle was needed to maintain stirring and achieve adequate mixing with the pure castor oil vehicle due to the combination of its higher viscosity and lower fulvestrant solubility/higher undissolved fulvestrant levels compared to the other solvent vehicles.
3. A magnetic stirrer bar was placed into each vial and the vials were capped and then placed on a magnetic stirrer block maintained at $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$.
4. After 5 days of stirring at $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$, an aliquot of each fulvestrant/solvent vehicle mixture was removed from each vial and placed into an Eppendorf tube which was then centrifuged at 12000 rpm for 5 minutes at ambient temperature.
5. For all but the fulvestrant/castor oil mixture, 1 ml of the supernatant was then removed from the Eppendorf tube and pipetted into a 10ml or 20ml volumetric flask and then diluted to volume with methanol and mixed to give a sample for analysis. The choice of whether to use a 10ml or 20ml volumetric flask for a particular sample was dependent on the likely concentration of fulvestrant in the sample and the quantifiable concentration range of the HPLC assay method used. For the fulvestrant/castor oil mixture, 100µl of the supernatant was removed from the Eppendorf tube and pipetted into a 1ml volumetric flask and then diluted to volume with methanol and mixed to give a sample for analysis.
6. Step 5 was repeated to give a duplicate sample for analysis. Thus, this gave 2 samples for each of the 3 vials, giving a total of 6 samples for analysis for each solvent vehicle tested.
7. The resultant samples were analysed for fulvestrant content by reverse phase High

197
197

Performance Liquid Chromatography (HPLC). The HPLC method that was used is described below at point 9. The fulvestrant content obtained for each sample was used to calculate a value for the concentration of fulvestrant dissolved in the corresponding solvent vehicle after stirring for 5 days at 25°C.

- 8. The mean solubility of fulvestrant for each different solvent vehicle tested was calculated as the arithmetic mean of the 6 individual values for the concentration of fulvestrant dissolved in the corresponding solvent vehicle.
- 9. HPLC Method details:

Gradient HPLC Method

Eluent A : 27% Methanol / 32% Acetonitrile / 41% Water

Eluent B : 41% Methanol / 49% Acetonitrile / 10% Water

Column : 15cm 3.5um Symmetry C8 4.6mm i.d.

Detection wavelength : 225 nm

Flow rate : 2 mL min⁻¹

Temperature : 40°C

Injection volume : 10 µL

Gradient programme :

Time (min)	Eluent A (%)	Eluent B (%)
0 100	0	
25 100	0	
55 0	100	
65 0	100	
66 100	0	
70 100	0	

Retention time of fulvestrant: 21 minutes approximately

ATTACHMENT C: EFFECT OF BENZYL BENZOATE ON FULVESTRANT SOLUBILITY IN CASTOR OIL AT 25°C

	% w/v																			
Ethanol (96%)	0	0	5	5	5	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Benzyl Alcohol	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Benzyl Benzoate	0	100		10	15	25		10	15	25		10	15	25		10	15	25		10
Castor oil	100	0	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100
Mean Fulvestrant solubility [mgml ⁻¹]	21.4	3.8	27.6	29.2	43.3	47.5	64.6	71.6	84.2	94.0	68.1	87.2	93.4	118.9	96.6	107.7	116.1	139.6	121.3	144.6
	23.2	3.9	29.5	31.2	43.9	48.3	64.2	76.2	83.8	95.2	68.6	90.0	92.5	122.1	104.1	106.1	115.5	138.9	110.0	129.8
Individual values [mgml ⁻¹]	17.8	4.0	28.3	26.3	45.1	50.7	66.8	72.1	81.9	97.8	68.9	84.9	92.1	120.3	74.0	86.6	117.9	141.0	120.0	133.5
	21.5	3.9	24.5	31.5	44.3	45.4	61.2	66.2	93.2	95.6	71.6	87.6	93.9	120.4	102.0	112.6	118.8	139.4	124.4	150.1
	21.8	3.8	26.6	29.3	45.4	45.2	66.0	65.7	84.6	96.1	67.6	88.1	93.0	118.3	98.6	117.9	116.1	142.1	125.6	151.7
	22.2	4.0	27.0	29.1	36.9	47.6	65.8	75.4	82.4	88.2	67.0	90.7	93.8	116.8	102.1	107.9	117.0	138.7	123.3	151.2
	22.0	3.2	29.6	27.8	44.3	47.6	63.6	73.9	79.1	91.0	64.8	82.1	95.3	115.7	98.4	115.1	111.5	137.9	124.6	151.1

198
198

22

199 199

07-JAN-2009 14:17 From:

To: 9005717422200

P.24/28

BLANK

PAGE

200
200

ATTACHMENT D

TABLE I

ORAL AND INTRAMUSCULAR INJECTIONS											
PRODUCT NAME	STERIOD	DOSE	TYPE	COMP.	SOURCE	U.S.	IND.	IND.	IND.	DOSE	CRSING
SUSTANON 100	Testosterone propionate	30 mg	Anabolic	Organon	ABPI Data Sheet Comp. 1979	Anabolic		0.1 ml		1 ml	3 weeks
	Testosterone phenylpropionate	60 mg									
	Testosterone isocaproate	80 mg									
	Testosterone decanoate	100 mg									
PROLUTION DEPOT	Hydroxyprogesterone caproate	250 mg/ml	Progestagen	Schering HC	ABPI Data Sheet Comp. 1979	Corticosteroid	up to 40%			1 or 2 ml	3 weeks
	Testosterone										
TOSTERAN	Hydroxyprogesterone caproate	200 mg	Progestagen	Testosterone	ABPI Data Sheet Comp. 1979	Corticosteroid	40%			2 ml	1 week
	Testosterone	10 mg									
	Testosterone	250 mg									
TROPICOLINE	Testosterone	10 mg	Mixed	Pharmacia	ABPI Data Sheet Comp. 1979	Corticosteroid	40%			1 ml	3 to 7 days
	Testosterone	50 mg									
	Hydroxyprogesterone caproate	80 mg									
NOBLETREL	Testosterone	10 mg	Corticosteroid	Schering HC	ABPI Data Sheet Comp. 1979	Corticosteroid	YHS			1 ml	8 weeks
	Testosterone	200 mg									
BENZO-XYNOSTRYL	Testosterone	10 mg	Corticosteroid	Schering	ABPI Data Sheet Comp. 1979	Corticosteroid	YHS			1 ml	1 week
	Testosterone	200 mg									
PREDNISON-HEPARD	Hydroxyprogesterone caproate	250 mg/ml	Progestagen	Pharmacia	ABPI Data Sheet Comp. 1979	Corticosteroid	YHS			1 or 2 ml	1 week
	Testosterone										
GRAVITAN	Testosterone	10 mg	Mixed	Schering	ABPI Data Sheet Comp. 1979	Corticosteroid	YHS			1 or 2 ml	3-5 weeks
	Hydroxyprogesterone caproate	250 mg/ml									
PARABOLAN	Testosterone	70 mg	Anabolic	Pharmacia	ABPI Data Sheet Comp. 1979	Corticosteroid	75 mg	45 mg	1.5 ml	2 weeks	
	Testosterone										
MELNOSTODEN	Testosterone	20 mg/ml	Corticosteroid	Pharmacia	ABPI Data Sheet Comp. 1979	Corticosteroid	75 mg	45 mg	1.5 ml	2 weeks	
	Testosterone	60 mg/ml									
ZBLAULTIN	17-Hydroxyprogesterone caproate	250 mg/ml	Progestagen	Pharmacia	ABPI Data Sheet Comp. 1979	Corticosteroid	YHS	YHS	up to 40%	up to 40%	up to 40%
	Testosterone										

U.S. = United States
IND. = International
DOSE = Dose
CRSING = Crystalline
*Apparatus to measure directly from a single sample

201
201

Corrections to Table 1

In Table 1, the given values for the benzyl benzoate, benzyl alcohol and ethanol levels for the Delestrogen and Delalutin products have been incorrectly entered into the wrong columns. The entries are shown in their correct form in the attached corrected version of Table 1. The error is apparent from a review of the reference J.Pharm Sci (1964) 53 (8) 891 (Riffkin) which is stated in Table 1 as being the Source of the information for the Delestrogen and Delalutin products:

- In the Summary on page 895 of Riffkin, Delestrogen and Delalutin are identified as castor oil based commercially available products containing estradiol valerate at 20 & 40 mg/ml and 17-hydroxy-progesterone caproate at 250 mg/ml respectively.
- Furthermore, details of particular vehicle compositions for estradiol valerate and 17-hydroxy-progesterone caproate are given in Tables V and VI
 - In Table VI, the only 20 mg/ml formulation of estradiol valerate, also referred to as commercially available, has the composition castor oil 78%, benzyl benzoate 20% and benzyl alcohol 2%.
 - In Table VI, the only 40 mg/ml castor oil based formulation of estradiol valerate, has the composition castor oil 58%, benzyl benzoate 40% and benzyl alcohol 2%.
 - In Table V, there are three 250/mg/ml castor oil based formulations of 17-hydroxy-progesterone caproate that all contain benzyl benzoate. Two of these formulations also contain 2% benzyl alcohol and the other formulation does not contain benzyl alcohol ie they all contain up to 2% benzyl alcohol.
- None of the vehicle compositions disclosed in Tables V and VI in Riffkin contain ethanol. Therefore the entries in the Ethanol column of Table 1 for the Delestrogen and Delalutin products must have been incorrectly entered in the wrong column and should have been entered into the Benzyl Alcohol column.
- It is also apparent from Table VI that the 78% and 58% entries in the Benzyl Benzoate column of Table 1 for the Delestrogen products should have been entered into the Oil column and the 20% and 40% entries in the Benzyl Alcohol column should have been entered into the Benzyl Benzoate column
- The exact compositions for the Delestrogen and Delalutin products are confirmed in the Physicians Desk Reference (Edition 27, 1973) on page 1352.

In addition, the name of the steroid given in Table 1 for the Delalutin product should have been 17-hydroxy-progesterone caproate and not just 17-hydroxy-progesterone. Also the entry under the Company column for the same product should read BMS rather than DMS.

203
203

Tabulation of data from Examples of Huber, 3,164,520:

Example	Steroid	Steroid concentration in benzyl benzoate (mg/ml)
1	16,17-dihydroxyprogesterone	100
2	testosterone palmitate	200
3	progesterone	250
4	Progesterone + 17-hydroxyprogesterone caproate	250 + 250
5	Testosterone enanthate	400

Salvo especial indicación, la reproducción de nombres usuales, nombres comerciales, marcas de fábrica, etc., en este libro, no presupone que tales nombres puedan ser considerados como libres en lo que atañe a la legislación sobre marcas de fábrica y de patentes, ni que puedan utilizarse por cualquiera, por tanto, sin tener permiso para ello.

Título original:

LEHRBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN TECHNOLOGIE

Autores:

R. Voigt / M. Bornschein

Editorial:

VER Verlag Volk und Gesundheit.

UNIVERSIDAD NACIONAL
DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

139037
BOGOTÁ, D. E.

11 SET. 1985

© VEB Verlag Volk und Gesundheit,
Berlín, 1979

© de la edición en lengua española
EDITORIAL ACRIBIA
Apartado correos 466
Zaragoza (España)

I.S.B.N.: 84-200-0501-0

IMPRESO EN ESPAÑA

PRINTED IN SPAIN

Reservados todos los derechos para los países de habla española. Este libro no podrá ser reproducido en forma alguna, total o parcialmente, sin el permiso de los editores

Depósito legal: Z-701-82

Editorial Acribia - Royo, 23 - Zaragoza

Prólogo a la tercera edición

La muy favorable acogida que, tanto en Alemania como en el extranjero, encontró la primera edición del *Tratado de Tecnología Farmacéutica* (1973) dió lugar a una gran demanda que ha hecho necesario el lanzamiento de nuevas ediciones en un corto espacio de tiempo, junto con la concesión de especiales permisos de edición. Este libro ha experimentado algunas alteraciones, sobre todo una adaptación a la correspondiente situación de la Farmacopea, en el ámbito comercial.

Esta tercera edición ha sido sometida a una revisión general. Los progresos científicos acaecidos desde la redacción de la primera edición han determinado la inclusión de una serie de nuevos capítulos (por ejemplo, Good manufacturing practice, métodos estadísticos en la investigación de medicamentos, determinación de humedad, humectabilidad, radiofármacos, sistemas terapéuticos). Algunos epígrafes han sido notablemente ampliados (por ejemplo, producción directa de tabletas, cubiertas de grageado, técnicas de recubrimiento de comprimidos, disponibilidad biológica), y otros redactados de nuevo (por ejemplo, cápsulas, esterilización de formas medicamentosas). El completamiento necesario de unas partes ha obligado a supresiones o reducciones de otras, especialmente de formas medicamentosas cuya importancia ha decaído (por ejemplo, píldoras, emplastos), con el fin de no incrementar el volumen de este libro. También ha resultado útil la reorganización y reunión de ciertas formas medicamentosas, por lo que ha quedado reducido el número de capítulos principales. Una clasificación crítica de las figuras ha aconsejado reducir notablemente las representaciones fotográficas de aparatos, incrementando cambio las figuras con numerosos dibujos esquemáticos nuevos.

La difusión internacional de este libro aconseja la separación de los datos de Farmacopea que se incluían hasta ahora en los diversos capítulos destinados a las formas medicamentosas, y cuya consideración parece ventajosa de acuerdo con otros fundamentos. La parte principal de este libro, que trata de los fundamentos y del estado actual de la tecnología farmacéutica, ha sido, pues, desprovista de las disposiciones legales obligatorias a nivel nacional y regional. Por otra parte, aun cuando la Farmacopea vigente esté incluida en la formación universitaria, tecnológica farmacéutica y estudios complementarios.

material. Si nada de esto fuera posible, puede realizarse una esterilización calentando durante media hora a 90° C en una solución de borato de fenilmercurio al 0,002 %. En épocas recientes se han elaborado técnicas para someter a estos materiales a una esterilización en frío (tratamiento con radiaciones ionizantes o con óxido de etileno).

19.5.1.1.5. Ensayo

No es posible la determinación analítica química de pirógenos. El ensayo se realiza en conejos. Para ello, se inyecta la solución problema en la vena marginal de la oreja de los conejos seleccionados para este fin y se mide el aumento de la temperatura rectal de los mismos. Los conejos son los animales preferibles para este ensayo. El resultado negativo en los conejos permite predecir que tampoco se producirá hipertermia en el hombre.

El denominado *Limulus-Test* ha alcanzado cierta importancia. Un lisado obtenido a partir de gopúsculos sanguíneos del "cangrejo-cacerola" (*Limulus polyphemus*) produce aglutinación con pirógenos de bacterias gramnegativas. Dado que este test, cuya ejecución requiere solamente 90 minutos, no es universal para todo tipo de pirógenos, el resultado positivo de la reacción es demostrativo de pirógenos, pero el resultado negativo no garantiza la ausencia de los mismos.

19.5.1.2. Soluciones no acuosas

Los disolventes orgánicos sirven como base para soluciones de inyección cuando:

1. El medicamento no muestra suficiente solubilidad en agua,
2. El medicamento se descompone fácilmente en agua,
3. Se desea un efecto retardado (Depot).

19.5.1.2.1. Aceites grasos

Un gran número de medicamentos inyectables se elaboran como soluciones oleosas o como suspensiones oleosas. Con este fin, en algunas Farmacopeas se prescriben diversos aceites vegetales. Ocupan el primer lugar los aceites de cacahuete, oliva, almendras, girasol, soja y sésamo. El aceite de ricino muestra generalmente una capacidad disolvente de medicamentos muy favorable.

Los aceites son fisiológicamente indiferentes y bien tolerados. Para cumplir estos requisitos es necesario que los aceites estén bien purificados y que tengan un índice bajo de ácidos y de peróxidos. Si se diera el caso, los ácidos grasos libres pueden eliminarse agitando el aceite con etanol. Debido a su no miscibilidad con el suero sanguíneo, no es posible la aplicación intravenosa de aceites, lo que podría dar lugar a embolias pulmonares, utilizándose únicamente para preparados inyectables de aplicación intramuscular y subcutánea. Las soluciones o las suspensiones oleosas permanecen largo tiempo en el punto de su aplicación (frecuentemente hasta un mes) y liberan lentamente a las sustancias activas que incorporan.

De los aceites animales, tiene importancia farmacéutica el "aceite de pie de buey" que se obtiene por refinación a partir del panículo adiposo de las pezuñas del buey o de la médula grasa de los huesos de las extremidades de dicho animal. La fracción obtenida por

expresión en frío se utiliza como vehículo no irritante para medicamentos inyectables. Posee un índice de acidez notablemente bajo y su conservabilidad es buena. En comparación con los aceites vegetales, los medicamentos se reabsorben más rápidamente cuando están vehiculados en aceite de pie de buey.

La elevada viscosidad de los aceites grasos produce dolor al ser aplicados. La adición de 5 % de alcohol bencílico actúa como anestésico local.

19.5.1.2.2. Oleato de etilo

En los aceites grasos es desventajoso el que se solidifiquen a temperaturas bajas, como ocurre en invierno (lo que tiene especial importancia en farmacia veterinaria y en farmacia militar, así como en casos de urgencia, como en épocas de catástrofes, por ejemplo) por lo que deben ser sometidos a calentamiento para su aplicación. Por lo contrario, el oleato de etilo permanece fluido en las citadas condiciones. Posee una viscosidad notablemente baja, lo que permite, además, que su inyección sea indolora y que la reabsorción de medicamentos sea rápida. También tiene la ventaja de poseer una composición química definida. Por otra parte, en realidad, debido a su fácil oxidación, requiere ser conservado en atmósfera de nitrógeno y/o adición de antioxidantes, debiendo ser envasado en ampollas de vidrio topacio. Dado que los materiales de goma resultan afectados deben utilizarse únicamente ampollas de vidrio. El oleato de etilo sirve como disolvente para hormonas, especialmente para hormonas sexuales. De igual manera se utilizan otros esteres de alcoholes monovalentes.

No siempre es fácil obtener la solución de un medicamento a concentraciones suficientemente altas en líquidos acuosos u oleosos, por lo que frecuentemente resulta necesaria la adición de facilitadores de la disolución (véase epígrafe 23).

19.5.2. Notas adicionales

Las soluciones para inyección y para infusión suelen prescribirse en unidades de volumen (ml, litros). Para conseguir una dosificación exacta debe disolverse un cierto peso del medicamento en un determinado volumen del disolvente. Suele procederse de forma que la cantidad pesada de medicamento se disuelve primero en una pequeña porción de disolvente y luego se completa con disolvente hasta el volumen final prescrito. Se consigue así una solución cuya concentración está expresada en % de volumen.

Si se trata de soluciones con concentraciones pequeñas de medicamento, la diferencia entre una dosificación g/ml o g/g carece prácticamente de importancia. Por lo contrario, en el caso de soluciones de concentración elevada, al ir aumentando la proporción en peso del medicamento se produce una reducción no despreciable del volumen final.

Ejemplo: 50 g de glucosa + 50 g de agua producen únicamente 85 ml de solución.

Los medicamentos inyectables y de infusión deben filtrarse antes de su envasado para eliminar partículas en suspensión o componentes no disueltos (véase epígrafe 1.4.1). Los procesos de filtración con materias filtrantes especiales sirven además para la eliminación de bacterias y pirógenos (filtración estéril) (véase epígrafe 27.2.3.1).

206
206

Aceite de ricino

De Wikipedia, la enciclopedia libre

El **aceite de ricino**, en muchas ocasiones mal traducido como *aceite de castor* por su denominación en inglés (*castor oil*), se obtiene a partir de la planta *Ricinus communis*, que contiene aproximadamente un 40-50 por ciento del aceite. El aceite a su vez contiene el 70-77 por ciento de los triglicéridos del ácido ricinoleico. A diferencia de las propias semillas, no es tóxico.

Aplicaciones

Desde los tiempos faraónicos se utiliza la planta de ricino con fines medicinales. La aplicación más conocida es como purgante. Una dosis típica contiene entre 10 y 30 ml de aceite de ricino. De éste, las enzimas del intestino liberan el ácido ricinoleico (un ácido carboxílico con 18 átomos de carbono), que es el principio activo. La reacción se produce a las dos o cuatro horas de haber suministrado la dosis.

El efecto se basa, por una parte, en la acumulación de agua en el intestino y, por otra, en la irritación de las mucosidades que aceleran el vaciado del sistema intestinal.

Como efecto secundario, se inhibe la asimilación de sodio y agua, además de las vitaminas lipofílicas del intestino. En dosis elevadas se pueden producir náuseas, vómitos, cólicos y diarrea aguda.

También se ha descrito la aplicación del aceite de ricino en mezclas para inducir el parto.

Finalmente, el aceite de ricino es un producto que forma parte de la fabricación de plásticos, lacas, pinturas, lubricantes y cosméticos.

Este se constituye en un Poliol, en razón de que es un triglicérido con alto contenido de ácido recinoléico, por tanto es apto para la fabricación de Poliuretano. Para esto se requiere que el aceite tenga valor ácido y humedad mínimas.

Antiguamente se utilizaba también como combustible. Actualmente se baraja su aplicación en la elaboración de biodiésel (biocombustible).

También se suele usar en cosmética para alargar las pestañas.

Ricinus communis

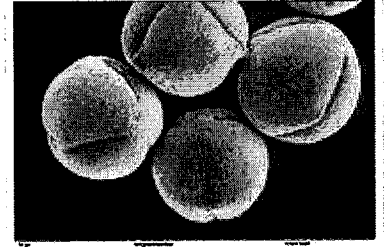


Ricinus communis

Enlaces externos



-
-  Wikimedia Commons alberga contenido multimedia sobre **Ricinus communis**.
 -  Wikcionario tiene definiciones para **aceite de ricino**.
 - Propiedades del aceite de ricino



Polen de ricino
visto en el microscopio
electrónico

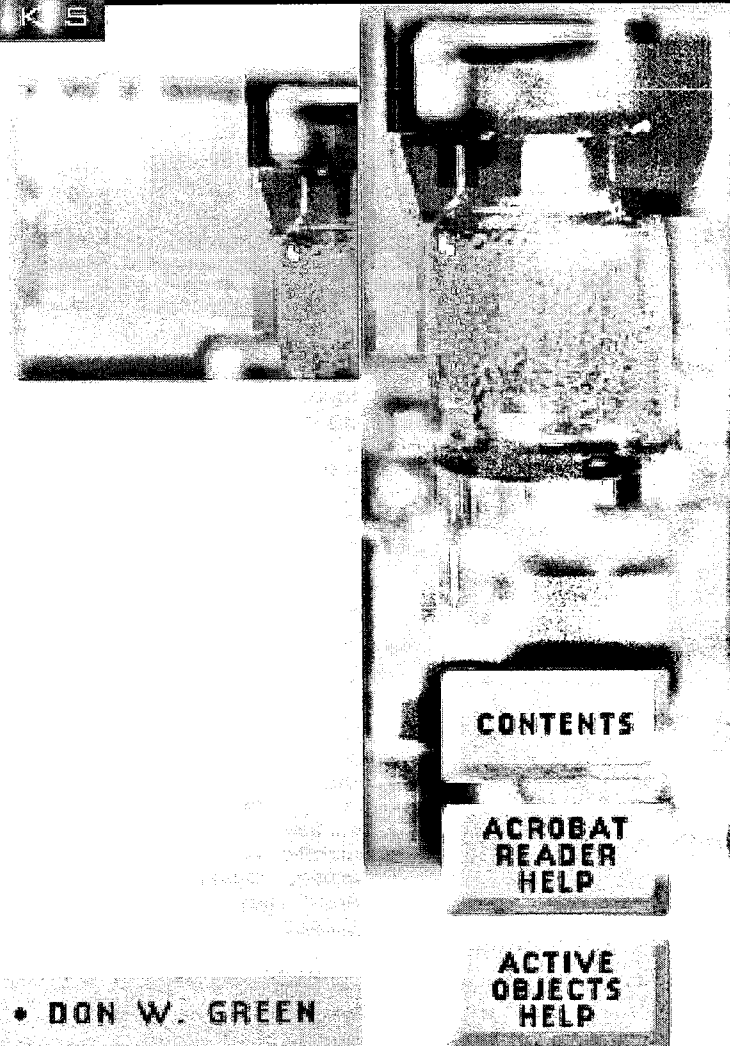
MCGRAW-HILL
HANDBOOKS

PERRY'S CHEMICAL ENGINEERS' HANDBOOK

ROBERT H. PERRY • DON W. GREEN



COPYRIGHT © 1999 THE MCGRAW-HILL COMPANIES, INC. ALL RIGHTS RESERVED.



2008
2009

Pulegol (iso-)(d-)	C ₁₀ H ₁₇ OH	154.24	col. lq.	0.911 ²⁹⁴		86-9 ¹⁰	v. sl. s.		
Pulegone	C ₁₀ H ₁₆ O	152.23	col. lq.	0.932 ^{292b}		224 ⁷⁵⁴	i.	∞	∞
Pyrazole	—NH-N:CH-CH-CH—	68.08	nd/et.		70	186-8	s.	∞	s.
Pyrazolone	—NH-N:CH-CH ₂ CH ₂ —	70.09	lq.			144	∞	∞	sl. s.
Pyrene	—NH-CO-CH ₂ CH:N—	84.08	nd.		165	subl. d.	s.	v. s.	v. sl. s.
Pyridine	C ₆ H ₆	202.24	yel. pr.	1.277 ²⁹⁴	149-50	>360	i.	3 h.	v. s.
Pyridazine	N ₂ < (CHCH) ₂ >	80.09	lq.	1.107 ^{294a}	-8	208	∞	s.	s.
Pyridine	CH < (CHCH) ₂ > N	79.10	col. lq.	0.982 ²⁹⁴	-42	115-6	∞	s.	s.
Pyrocatechol (o-)	C ₆ H ₄ (OH) ₂	110.11	nd/aq.	1.344 ⁴	104-5	240-5	45.1 ²⁰	v. s.	v. s.
Pyrogallol (1-2,3-)	C ₆ H ₃ (OH) ₃	126.11	nd.	1.453 ⁴	133-4	309	40 ¹³	s.	s.
Pyrene	CO < (CHCH) ₂ > O	96.08	cr.	1.190 ^{40,3}	32.5	215-7	v. sl. s.	s.	v. s.
Pyrrrole	< (CH:CH) ₂ > NH	67.09	lq.	0.948 ²⁹⁴		131	i.	s.	s.
Pyrrrolidine	< (CH ₂ :CH ₂) ₂ > NH	71.12	lq.	0.852 ^{29,5}		87-8	∞	∞	∞
Pyrraline	< (CH-CH ₂) ₂ > NH	69.10	lq.	0.910 ²⁹⁴		90-1	v. s.	∞	∞
Pyruvic acid	CH ₃ COCO ₂ H	88.06	col. lq.	1.267 ²⁹⁴	13.6	165	∞	∞	∞
Quercitrin	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₁ ·2H ₂ O	484.40	yel. nd.		182-5		0.04 ²⁰	s.	sl. s.
Quinaldine (py-2)	CH ₃ :C ₆ H ₄ N	143.18	lq.	1.059 ²⁹⁴	-1	244-5 ⁷⁰	v. sl. s.		sl. s.
Quinoline	C ₈ H ₇ N	129.15	lq.	1.095 ²⁰	-15	237.1 ⁷⁴⁷	6	∞	∞
(iso-)	C ₈ H ₇ N	129.15	pl.	1.099 ²⁹⁴	24.6	240.5 ⁷⁰³	sl. s.	∞	s.
-diol (1-3-)	—C ₆ H ₄ CH ₂ C(OH)N:C(OH)—	161.15	cr.		237		v. sl. s.		
Quinone (p-)	CO < (CHCH) ₂ > CO	108.09	yel. mn.	1.318 ²⁹⁴	115.7	subl.	sl. s. h.	s.	s.
R-acid Ca salt (2-)(3,6-)	HOC ₆ H ₄ (SO ₃) ₂ Ca	342.35	cr.				30.6 ²⁵		
K salt	HOC ₆ H ₄ (SO ₃) ₂ K	380.46	cr.				29.5 ²⁵		
Na salt	HOC ₆ H ₄ (SO ₃) ₂ Na	348.26	cr.				25.2 ²⁵		
Raffinose	C ₁₈ H ₃₂ O ₁₆ ·5H ₂ O	594.52	cr/aq.	1.465 ⁹	119	d. 130	14.3 ²⁰	0.1 ²⁰	v. s.
Resorcinol (m-)	C ₆ H ₄ (OH) ₂	110.11	col. rhb.	1.272 ¹⁵	110.7	276.5	147 ¹²	v. s.	v. s.
Retene	C ₁₉ H ₁₆	234.32	lf/al.	1.13 ¹⁰	98-9	390-4	i.	69 h.	v. s. h.
Rhamnose (β-)	CH ₂ (CHOH)CHO·H ₂ O	182.17	col. mn.	1.471 ^{20,4}	126		60.8 ²¹	i.	i.
Ricinoleic acid	C ₁₇ H ₃₂ (OH)CO ₂ H	298.45	lq.	0.954 ¹⁶	4-5	226-8 ¹⁰	∞	∞	∞
Rosaniline	C ₂₀ H ₁₂ ON ₃	319.39	col. nd.		186 d.		v. sl. s.	sl. s.	i.
Rosolic acid	C ₂₀ H ₁₀ O ₃	304.33	red lf.		308-10 d.		0.12 ²⁵	v. s. h.	sl. s.
Saccharin	C ₆ H ₄ (CO)(SO ₃) ₂ NH ₂	183.18	mn.		225-8	subl.	0.4 ²⁵	3.1 c.	1.05 c.
Safrole (1-3,4-)	CH ₂ :CHCH ₂ :C ₆ H ₃ O ₂ CH ₂	162.18	col. mn.	1.100 ²⁹⁴	11.2	233-4	i.	s.	∞
(iso-)(1-3,4-)	CH ₂ :CH-CH-C ₆ H ₃ O ₂ CH ₂	162.18	col. lq.	1.129 ²⁹⁴	6-7	252-3	i.	∞	∞
Salicylic acid (o-)	HO-C ₆ H ₄ -CO ₂ H	136.12	mn.	1.443 ²⁹⁴	159	211 ²⁰	0.2 ²¹	49 ¹⁵	51 ¹⁵
aldehyde (o-)	HO-C ₆ H ₄ -CHO	122.12	col. oil	1.193 ²⁹⁴	-7	196.5	1.7 ⁹⁶	∞	∞
Saligenin	HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ OH	124.13	rhb/aq.	1.161 ²⁸	86-7	subl.	6.6 ¹⁵	v. s.	v. s.
Scharf's salt. Ca	(HOC ₆ H ₄ SO ₃) ₂ Ca·5H ₂ O	576.59	cr.				4.76 ²⁰		
K	HOC ₆ H ₄ SO ₃ K	262.31	cr.				3.46 ²⁵		
Na	HOC ₆ H ₄ SO ₃ Na	246.21	cr.				6.29 ²⁵		
Semicarbazide	NH ₂ :CO·NH-NH ₂	75.07	pr/al.		96		v. s.	v. s.	i.
hydrochloride	NH ₂ :CO·NH-NH ₂ Cl	111.54	pr.		173 d.		v. s.	sl. s.	i.
Skatole (3-)	CH ₃ :C ₆ H ₄ N	131.17	lf.		95	265-6 ⁷³	0.05 c.	s.	s.
Sodium methylate	CH ₃ ONa	54.03	pd.		d. 300		d.		
Sorbitol	[CH ₂ OH(CHOH)] ₆	182.17	cr.		110-2		v. s.	v. s. h.	
Sorbose (d- or l-)	C ₆ H ₁₂ O ₆	180.16	rhb.	1.654 ¹⁵	165		55 ¹⁷	sl. s.	
Starch	(C ₆ H ₁₀ O ₅) _x	162.14	amor.	1.50 ²¹	d.		i.	i.	i.
Stearic acid	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO ₂ H	284.47	mn.	0.847 ^{29,3}	70-1	291 ¹¹⁰	0.03 ²³	2 ²⁰	6 ²
amide	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CONH ₂	283.48	col. cr.		108-9	251 ¹²	i.	s. h.	s. h.
Styrene	C ₆ H ₅ CH=CH ₂	104.14	col. lq.	0.903 ²⁹⁴	-31	145-6	v. sl. s.	∞	∞
Suberic acid	HO ₂ C(CH ₂) ₆ CO ₂ H	174.19	nd/aq.	1.266 ²⁹⁴	140-4	279 ¹⁰⁸	0.14 ¹⁶	s.	0.8 ¹⁸
Succinic acid	HO ₂ C(CH ₂) ₂ CO ₂ H	118.09	col. mn.	1.572 ²⁹⁴	189-90	235 d.	6.8 ²¹	9.9 ¹⁸	1.2 ¹⁵
Sucrose	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	342.30	col. mn.	1.588 ¹⁵	170-86 d.		179 ⁹	0.9	i.
Sulfanilic acid (p-)	H ₂ N-C ₆ H ₄ -SO ₃ H	173.18	col. cr.		d. > 280		0.8 ¹⁰	v. sl. s.	v. sl. s.
Sylvestrene (d-)	C ₁₀ H ₁₆	136.23	lq.	0.863 ²⁹⁴		176-7	120 ¹⁵		
Tartaric acid (meso-)	(CHOHCO ₂ H) ₂	150.09	cr.	1.737	159-60		20.6 ²⁰	2 ²⁰	0.09
(racemic)	(CHOHCO ₂ H) ₂ ·H ₂ O	168.10	tri.	1.697 ²⁹⁴	205-6		139 ²⁰	25 ¹⁵	0.4 ¹⁵
(d- or l-)	(CHOHCO ₂ H) ₂	150.09	mn.	1.760 ²⁹⁴	168-70	d.	v. s.	v. s.	i.
Tartronic acid	CH(OH)(CO ₂ H) ₂ ·aH ₂ O	129.07	pr/aq.		d. 155-8	subl.	0.001 c.	v. s. h.	i.
Terephthalic acid (p-)	C ₆ H ₄ (CO ₂ H) ₂	166.13	cr.	1.510			0.4 ¹⁵	10 ¹⁵	1 ¹⁵
Terpin hydrate (cis-)	C ₁₀ H ₁₆ O ₂ ·H ₂ O	190.28	rhb.		117	d.	v. s.	v. s.	v. s.
Terpineol (α-)(d- or l-)	C ₁₀ H ₁₆ O	154.24	col. cr.	0.935 ¹⁵	38-40	219-21	i.	v. s.	v. s.
(dl-)	C ₁₀ H ₁₆ O	154.24	col. cr.	0.935 ^{292b}	35	218-9 ⁷³²	i.	v. s.	v. s.
Terpinyl acetate (α-)(dl-)	CH ₃ CO ₂ :C ₁₀ H ₁₇	196.28	lq.	0.966 ²⁹⁴	< -50	220 d.	i.	20	
Tetrabromo-ethane (syn)	Br ₂ C-CH-CHBr ₂	345.70	col. lq.	2.964 ²⁹⁴	-1.0	151 ⁵⁴	i.	∞	∞
(uns)	Br ₂ C-CH ₂ Br	345.70	col. lq.	2.875 ²⁹⁴	0	104 ¹³	i.	∞	∞
Tetrachloro-ethane (syn)	Cl ₂ CH-CHCl ₂	167.86	col. lq.	1.606 ²⁹⁴	-36	146.3	0.29 ²⁰	∞	∞
(uns)	Cl ₂ C-CH ₂ Cl	167.86	lq.	1.585 ²⁹⁴		129-30	i.	∞	∞
-ethylene	Cl ₂ C-CCl ₂	165.85	col. lq.	1.624 ¹⁵⁰	-19	120.8	0.02 ²⁰	∞	∞
Tetracosane (n-)	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CH ₃	338.64	cr.	0.779 ²¹⁴	51.1	324	i.	v. s.	v. s.
Tetradecane (n-)	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CH ₃	198.38	col. lq.	0.765 ²⁹⁴	5.5	252.5	i.	v. s.	v. s.
Tetraethyl-thiuram disulfide	[(C ₂ H ₅) ₂ NCS] ₂ S ₂	296.52	cr.	1.17	70		i.		

208

~~210~~
210

ACEITE DE RICINO

PROPIEDADES

Líquido amarillento pálido o casi incoloro, transparente y viscoso; olor dulce y sabor generalmente nauseabundo; es un aceite no secante; soluble en alcohol, éter, benceno, cloroformo y sulfuro de carbono

USOS

Medicina; fluídos hidráulicos; lubricantes de primera calidad; preservador del cuero; textiles (tintura del algodón, preparación de aceites sulfonados, aceite rojo de Turquía); papel para cazar moscas; aceites y grasas volátiles; aislantes eléctricos; cremas para tocador y preparados para el cabello; jabones especiales; substitutivos del caucho; manufacturas de plastificantes; producción del ácido sebádico para el nylon.

CARACTERISTICAS QUIMICAS

Peso específico	0.960 a 0.970
Indice de refracción 25°C	1.4776
Indice de yodo	85.2
Indice de saponificación	178.0
Materia insaponificable (%)	0.35
Perdida por calentamiento (%)	0.07
Perdida por calentamiento (%)	0.07
Acidez (% en Acido Oleico)	0.48
Color lovibond 5 $\frac{1}{4}$: Amarillo	11.5
Rojo	1.4
Indice de acetilo	137.5
Viscosidad Saybolt Univ. (SSU) 25°C	3637
Indice de hidroxilo	153.3
Punto de inflamación Cleveland (°C)	302

211
211

Test de Kreis	Rancidez Incipiente
---------------	---------------------

212
2/2

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

Radicación No. 01 1317

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/₅₆₅

Concepto Técnico No. 524

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☒
Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

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: 4 a 23
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 24 a 27
Folios: 148 a 150 Memorial de 29/01/2007
- 1.3. Dibujos: Folio: 29
- 1.4. Rta. del Solicitante: Folios: 115 a 125 Memorial de 22/08/2006
Folios: 143 a 150 Memorial de 29/01/2007
Folios: 159 a 161 Memorial de 14/03/2008
Folios: 175 a 203 Memorial de 01/12/2008
- 1.5. Prioridad: UK0000313.7 de 10/01/2000
UK0008837.7 de 12/04/2000

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Formulación farmacéutica de liberación sostenida adaptada para administración por inyección

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 16: Se reivindica una formulación adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant, 30% o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, por lo menos 1% en peso de un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable, miscible en un vehículo de ricin-oleato por volumen de formulación y una cantidad suficiente de un vehículo de ricin-oleato en forma tal de preparar una formulación de por lo menos 45mg/ml de fulvestrant.

Sustento Descriptivo

La invención se relaciona con una novedosa formulación farmacéutica de liberación sostenida adaptada para administración por inyección que contiene el compuesto 7 α -[9-(4,4,5,5,5—pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol en solución en un vehículo ricin-oleato el cual adicionalmente comprende por lo menos un alcohol y un solvente éster no acuosa el cual es miscible en el vehículo ricin-oleato.

Teniendo en cuenta que la carencia de estrógeno es fundamental para el tratamiento de varias enfermedades benignas y malignas del seno y el tracto reproductor, tales como la regresión de tumores resulta incuestionable la necesidad de formular el compuesto fulvestrant, sin embargo aún cuando en las formulaciones convencionales se utiliza el aceite de ricino se ha encontrado que no es posible disolver el activo en un solvente oleoso de manera tal que se logre una concentración suficientemente alta para dosificar a un paciente por vía parenteral y lograr además una rata de liberación terapéuticamente significativa y para lograr dicha velocidad de liberación se requerirían volúmenes de formulación de por lo menos 10ml, cuando lo recomendado es no sobrepasar los 5ml en forma intramuscular. Por esta razón la presente invención recurrió a utilizar solventes orgánicos en los cuales fulvestrant fuese soluble en forma libre y que fueren miscibles en ricin-oleato introduciendo en el sistema ésteres no acuosos en el aceite.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ³¹/565** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. 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: 10/01/2000, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	XP-000998289*	"A case of Adenomyosis in a pigtailed monkey diagnosed by magnetic resonance imaging and treated with the novel pure antiestrogen, ICI 182,780"	June 1993
D2	EP0346014	"Therapeutic product"	13/12/1989
D3	WO9927906	"Long acting injectable formulations containing hydrogenated castor oil"	10/06/1999

***Artículo 1.** Waterton J., Breen S., Dukes M., Horrocks M., Wadsworth P. "A case of Adenomyosis in a pigtailed monkey diagnosed by magnetic resonance imaging and treated with the novel pure antiestrogen, ICI 182,780", American Association for Laboratory Animal Science. Vol. 43, No. 8. June 1993. P 247-251. XP-000998289.

Anterioridad **D1** en los folios 117 a 121, **D2** en los folios 127 y 128 y **D3** en los folios 162 a 168

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- De acuerdo con la traducción al español de la sustancia "castor oil" es preciso señalar que, de acuerdo con el léxico técnico y el diccionario para ingenieros¹ de la referencia, en el idioma español la sustancia se denomina aceite de ricino, excipiente comúnmente aceptado para formular sistemas líquidos oleosos que contienen sustancias con actividad terapéutica y con características lipofílicas, razón por la cual, en la evaluación de los requisitos de patentabilidad siempre se hará referencia al nombre técnico común de dicho excipiente, no obstante, el señor solicitante continúe denominándolo por su nombre común en idioma inglés.
- Por otra parte, el señor solicitante acompaña su memorial de respuesta con el pronunciamiento del Profesor Paul Richard Gellert, científico e investigador principal de la compañía Astrazeneca, quien presenta argumentaciones técnicas relacionadas con la patentabilidad de la invención. Sobre el particular es preciso indicar que esta dependencia hará referencia al contenido del texto enviado por el señor memorialista en el aparte de nivel inventivo, dada la importancia de las exposiciones técnicas que se presentan en el documento.
- Con relación al contenido y enseñanzas del documento **D3** el señor solicitante señala lo siguiente: *"D3 es un documento nuevo que no debería ser relevante por la siguiente razón: D3 sólo se refiere a aceite de castor hidrogenado y no a aceite de castor en sí, al mismo tiempo que estos tienen propiedades físicas muy diferentes a la vista de un experto en formulaciones. A manera de ejemplo, el aceite de castor es un líquido mientras que el aceite de castor hidrogenado es un sólido, el cual se usa únicamente a un nivel de aproximadamente 1% en la formulación de D3"*.

Al respecto es preciso reiterar lo informado en el examen técnico anterior sobre las enseñanzas del documento **D3** y la importancia de su contenido técnico. El presente documento señala la posibilidad de estabilizar un sistema que contenga benzoato de bencilo (como solvente tipo éster en la formulación), alcohol bencílico (como solvente alcohólico del vehículo) y una base oleosa fundamental que se encuentra compuesta principalmente por aceite de ricino hidrogenado.

En el documento **D3** se especifica de manera adicional que las composiciones obtenidas son líquidos para administración parenteral, situación que resulta obvia para un conocedor de la materia, toda vez que por vía parenteral es imposible administrar sólidos y en la fabricación de sistemas oleosos resulta indispensable el manejo de la temperatura con el fin de controlar el estado de las grasas cuando se preparan las formulaciones, no en vano existe amplia bibliografía técnica relacionada con el diseño de sistemas farmacéuticos líquidos de carácter oleoso y de liberación

¹ **Castor Oil:** Aceite de ricino.

modificada ².

En consecuencia, aun cuando el solicitante encuentre que el aceite de ricino hidrogenado es sólido, las formulaciones que se obtienen al combinar esta clase de excipiente con solventes orgánicos como benzoato de bencilo y alcohol bencílico a una temperatura específica, permiten que se obtengan sistemas líquidos de liberación modulada, no en vano se establecen las siguientes proporciones dentro de la formulación:

1 a 10% de un agente terapéutico que presenta un núcleo tipo progestina, estrógeno o andrógeno.

0,3 a 5% de aceite de ricino hidrogenado (en cuya composición se presentan triglicéridos del ácido ricin-oléico en proporciones del 70 a 80%)

Un vehículo portador hidrófobo que contiene 30 a 45 % de benzoato de bencilo u oleato de etilo y 55 a 70% de un monoglicérido acilado

Así, al comparar la composición del vehículo que revela el antecedente con las características que precisa el señor solicitante en el pliego reivindicatorio, es claro que la composición del vehículo que incluye un 30% de alcohol por volumen de formulación, 1% de un éster no acuoso miscible en un vehículo de ricin-oleato por volumen de formulación y una cantidad de un vehículo de ricin-oleato para preparar una formulación que contenga 45mg/ml de fulvestrant, se deriva de manera evidente de las enseñanzas reveladas por el estado del arte en D3, las que en conjunto con D2 anticipan el concepto común e inventivo reclamado por el solicitante.

Por otra parte, el problema de solubilidad del agente activo ya se había resuelto con la adición de alcohol bencílico y benzoato de bencilo o de oleato de etilo, tal y como se entiende a partir de la lectura del antecedente D3 y no sólo los documentos relacionados por esta Dependencia dan cuenta de este hecho, la literatura básica a la que tiene acceso un conocedor de la materia cuando estudia los pormenores de la etapa de preformulación farmacotécnica ya señalaba la posibilidad de adicionar un éster como oleato de etilo porque permanece líquido aún a bajas temperaturas, posee una viscosidad notablemente baja y permite que la administración del

² Soluciones no acuosas:

Los disolventes orgánicos sirven como base para soluciones de inyección cuando:

- a) El medicamento no muestra suficiente solubilidad en agua,
- b) El medicamento se descompone fácilmente en agua,
- c) Se desea un efecto retardado

Aceites grasos:

Un gran número de medicamentos inyectables se elaboran como soluciones oleosas o como suspensiones oleosas. Con este fin, en algunas Farmacopeas se prescriben diversos aceites vegetales. Ocupan el primer lugar los aceites de cacahuete, oliva, almendras, girasol, soja y sésamo. El aceite de ricino muestra generalmente una capacidad disolvente de medicamentos muy favorable.

Oleato de etilo:

En los aceites grasos es desventajoso el que se solidifiquen a temperaturas bajas, como ocurre en el invierno (lo que tiene especial importancia en medicina y farmacia veterinaria y en farmacia militar, así como en casos de urgencia, como en épocas de catástrofe, por ejemplo), por lo que deben ser sometidos a calentamiento para su aplicación. Por lo contrario, el oleato de etilo permanece fluido en las citadas condiciones. Posee una viscosidad notablemente baja, lo que permite, además que su inyección sea indolora y que la reabsorción de medicamentos sea rápida.

De igual manera, se utilizan otros ésteres de alcoholes monovalentes.

Voight R. "Lehrbuch der pharmazeutischen technologie". Editorial VER Verlag, Volk und Gesundheit. Editorial Acribia. Traducción al Español. España. 1982. Páginas 428 y 429 correspondientes a los folios 204 y 205.

medicamento sea indolora ².

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

- **La materia objeto de reivindicación comprende una formulación para inyección intramuscular que contiene:**
 - a) Fulvestrant en una concentración de 45mg/ml
 - b) Contiene 30%p/v o menos de un alcohol (mezcla etanol : bencil alcohol)
 - c) 1%p/v de un solvente éster no acuoso (seleccionado a partir de benzoato de bencilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo o sus mezclas)
 - d) Vehículo de ricin-oleato

El volumen total de la formulación corresponde a 6ml o menos (5 a 5,25ml) y por consiguiente la cantidad total de fulvestrant en la formulación será de 250mg o más.

De acuerdo con el señor solicitante las ventajas técnicas atribuidas a la formulación inyectable de liberación sostenida tienen que ver con la incorporación de un éster no acuoso miscible en el aceite de ricino y un alcohol, los cuales facilitan la solubilización de Fulvestrant a una concentración de por lo menos 50mg/ml.

- **El estado del arte más próximo revela composiciones de fulvestrant que presentan las siguientes características:**

Anterioridad D1: La publicación hace referencia a un estudio efectuado en monos para evaluar la actividad antiestrogénica en el que se utilizan composiciones de fulvestrant en un sistema constituido por aceite de ricino, a través del cual es posible administrar 4mg de principio activo por kg de peso de los monos.

Anterioridad D2: El documento **D2** incorpora en su ejemplo 3 del folio 128 (antes folio 132) formulaciones del antiestrógeno puro fulvestrant cuyo nombre químico es 7 α -[9-(4,4,5,5,5—pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol, en sistemas que contienen aceite de ricino y alcohol bencílico para administración intramuscular.

En general se señala que la formulación presenta la siguiente composición cualitativa:

50mg de fulvestrant

400mg de alcohol bencílico

Aceite de ricino para alcanzar un volumen de 1ml.

Como se observa, la única diferencia entre la materia reclamada y las enseñanzas publicadas en las anterioridades **D1** y **D2** reside en la utilización de un éster como benzoato de bencilo u oleato de etilo o miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo, dentro de la formulación como parte del vehículo y solventes para la solubilización de Fulvestrant.

Anterioridad D3:

El estado del arte revela en la publicación **D3** sistemas para la administración parenteral de agentes activos por vía intramuscular y de larga permanencia o de efecto prolongado que se componen en particular de:

- a) El agente terapéutico, seleccionado entre insecticidas, acaricidas, parasiticidas, AINES, estrógenos como progestina o andrógenos entre otros.
- b) aceite de ricino hidrogenado
- c) Un portador hidrofóbico constituido por:
 - i) triacetina, benzoato de bencilo u oleato de etilo o una combinación de ellos
 - ii) monoglicéridos acilados, propil-dicaprilatos, triglicéridos de ácido caprílico/cáprico o una combinación de ellos.

Evaluación de diferencias técnicas:

La **Tabla 1** esquematiza las diferencias técnicas señaladas por esta dependencia en oportunidades anteriores.

Como se observa, al efectuar un análisis comparativo entre las características técnicas que definen las composiciones reveladas y las que presenta el estado del arte es posible identificar las siguientes diferencias técnicas:

Tabla 1. Análisis de elementos característicos

Materia Reivindicada	D1 (XP000998289)	D2 (EP0346014)	D3 (WO9927906)
Cláusula 1. Formulación para inyección intramuscular	Composición farmacéutica líquida del antiestrógeno	Composiciones farmacéuticas líquidas para administración IM (intramuscular)	Composiciones para administración parenteral (líquidos inyectables) de liberación prolongada de
Fulvestrant en una concentración de 45mg/ml	ICI-182,780 comúnmente conocido como Fulvestrant 4mg/kg de peso del animal	7α-[9-(4,4,5,5,5—pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol (Fulvestrant) 500mg	Estrógenos, progestina y andrógenos
Solvente éster no acuoso seleccionado a partir de benzoato de bencilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo o sus mezclas			Benzoato de bencilo u oleato de etilo o sus combinaciones
Vehículo ricin-oleato	Aceite de ricino	Aceite de ricino	Aceite de ricino hidrogenado
Alcohol farmacéuticamente aceptable 30% p/v Cláusula dependiente 11. Mezcla etanol : bencil alcohol 30%p/v		Alcohol bencílico	Monoglicéridos acilados

Al estudiar el contenido y alcance del objeto reclamado y compararlo con los elementos esenciales de las composiciones que se revelan en el documento **D3** es

posible establecer que la diferencia esencial en la composición de los vehículos estriba en la incorporación de un solvente de tipo monoglicérido acilado en reemplazo de un alcohol simple de tipo etanol como solvente o alcohol bencílico como agente conservante y solvente de la formulación tal y como se define en las reivindicaciones 1 a 16 de la solicitud de patente en estudio.

Con respecto a las enseñanzas del documento **D2** la diferencia estriba en que el sistema revelado por el antecedente obvia la adición de un solvente éster no acuoso como benzoato de bencilo u oleato de etilo y simplemente concreta la posibilidad de formular hasta 500mg de fulvestrant con los excipientes aceite de ricino y alcohol bencílico.

Con relación a las enseñanzas que revela el documento **D1** la diferencia estriba en que el sistema revelado por el antecedente no incluye un alcohol y un éster como sistema cosolvente de Fulvestrant en aceite de ricino.

D2 y D3

No obstante, al estudiar en conjunto las enseñanzas del documento **D2** con las enseñanzas del documento **D3** es posible subsanar la diferencia en comento, dado que el vehículo definido en la publicación **D3** se utiliza para formular agentes con características estructurales y fisicoquímicas similares al activo Fulvestrant, tal es el caso de estrógenos como progestina y andrógenos y se fundamenta en la combinación de aceite hidrogenado de ricino con un éster o una mezcla de ellos, entre los que se encuentran benzoato de bencilo y oleato de etilo. Por su parte, el documento **D2** indica la posibilidad de formular específicamente el activo Fulvestrant en un sistema oleoso constituido por aceite de ricino y un alcohol tipo alcohol bencílico, es decir un excipiente con capacidad para solubilizar y conservar la formulación. Así, en conjunto existían anticipaciones técnicas que revelaron el camino para formular agentes esteroidales en vehículos oleosos que aumentan su solubilidad y que permiten modular la liberación de los activos.

De otro lado en el documento **D2** ya se establece la posibilidad de administrar 50mg del activo por ml de la formulación simplemente con la combinación del alcohol bencílico con aceite de ricino, tal y como lo establece Dukes cuando afirma que al adicionar 40% de alcohol bencílico a una solución de fulvestrant en aceite de ricino la solubilidad se incrementa en el orden de 50mg/mL (ver documento aportado por el solicitante folio 189 párrafo 21) y si aunado a esto se suman las enseñanzas de **D3** que permiten deducir la posibilidad de acudir a un cosolvente como oleato de etilo o benzoato de bencilo, resulta incuestionable que la solución al problema técnico ya había sido anticipada por el arte más cercano a la invención.

Además, el mismo documento **D3** indica que las composiciones resultantes de la aplicación de aceite de ricino hidrogenado como excipiente oleoso de la formulación, son de carácter líquido y además presentan características ventajosas como la posibilidad de formar sistemas de liberación modulada en cualquiera de las vías de administración parenteral (ver abstract y descripción detallada en los folios 162 y 164).

D1 y D3

Adicionalmente, al combinar las enseñanzas del documento **D1** con el documento **D3** es posible alcanzar un resultado como el que propone el señor solicitante para resolver el problema de la solubilidad de Fulvestrant porque precisamente el diseño que se plantea en la publicación **D3** busca un sistema de liberación prolongada para administración IM que necesariamente incorpora altas concentraciones del principio activo y que permite una liberación extendida del principio activo en el tiempo

mediante la incorporación de un sistema solvente más elaborado que incluya no solamente aceite de ricino sino un solvente éster y un alcohol como el alcohol-bencílico.

Del efecto técnico y el problema:

De acuerdo con el memorial de respuesta el problema técnico persistente en el estado del arte consiste en la dificultad que se presenta para diseñar sistemas de liberación modulada tipo inyectables que permitan administrar sustancias esteroideas como Fulvestrant con solubilidad aumentada para acreditar este hecho, por ello el memorialista remite al examinador al informe técnico realizado por el profesor Gellert para la solicitud equivalente US 10/872,784, a continuación relacionado.

Informe Técnico de la solicitud US 10/872,784:

El Profesor Paul Gellert, investigador del laboratorio Astrazeneca, señala que las notas del cuaderno de laboratorio se han transcrito de manera equivocada en lo que tiene que ver con los datos de solubilidad de Fulvestrant y en su escrito describe el proceso de investigación farmacotécnica para elegir el vehículo más apropiado.

En el documento se incorpora la Tabla 3 porque en ella se han incluido los valores de solubilidad alcanzada con el aceite de ricino y se indican los errores de transcripción del aparte descriptivo, en especial se indica que la solubilidad de fulvestrant es de 24,5mg/ml y no de 20mg/ml.

Además se indica que parte de las investigaciones realizadas por el profesor Gellert, en la etapa de preformulación, se basaron en la medición de la solubilidad del agente activo en un sistema binario conformado por aceite de ricino y benzoato de bencilo con ciertas variaciones en la respuesta fisicoquímica. También se indica que los valores de solubilidad fueron medidos a 25°C y que las formulaciones de fulvestrant permanecieron en solución tanto a temperaturas de 4°C (temperatura de almacenamiento) como a temperaturas de 25°C (temperatura ambiente)

De acuerdo con el texto, se recopilaron los resultados obtenidos en términos de solubilidad con la adición de 15%p/v de benzoato de bencilo a los sistemas cosolventes de alcohol-aceite de ricino al 10%, 15%, 20% y 30%p/v, situación que presenta un efecto positivo en cuanto a la solubilidad del agente activo fulvestrant

Señala además el Profesor Gellert que los resultados del anexo C demuestran que la solubilidad de fulvestrant en aceite de ricino solo (21,4mg/ml) es significativamente más alta que cuando se solubiliza el agente activo solamente en benzoato de bencilo (3.8mg/ml), y según el profesor esto demuestra el incremento inesperado en la solubilidad por la adición de benzoato de bencilo (ver folio 182). Situación que para esta Dependencia no resulta inesperada dadas las enseñanzas que revela el estado del arte en el documento D2.

En otro aparte de su memorial el Profesor Gellert indica que el objetivo de diseñar un sistema de administración de fulvestrant consiste en desarrollar vehículos que permitan la liberación modulada del activo cuando se administra

por vía IM, con el fin de mantener por un periodo prolongado de 2 a 4 semanas la concentración de fulvestrant y reducir la frecuencia en la administración del agente activo. Sin embargo, este hecho requeriría como mínimo formular 250mg de fulvestrant en un volumen de inyección que no pase de los 5 ó 6 mL, pero dada la baja solubilidad en medio acuoso sería necesario recurrir a un medio oleoso y en suspensión para tal efecto. Situación que para esta Dependencia constituye una conclusión anticipada por el antecedente D3, es decir, de las enseñanzas del estado del arte ya que en el documento se indicó la posibilidad de combinar aceite de ricino hidrogenado con benzoato de bencilo y alcohol bencílico para obtener sistemas de liberación modulada de cualquier agente estrogénico, progestágeno o andrógeno y ya en D2 se utilizaba el vehículo constituido por aceite de ricino y alcohol bencílico para administrar Fulvestrant por vía IM.

Más adelante señala el Profesor Gellert que los sistemas cosolventes y constituyen una alternativa que facilita la formulación de esta clase de sustancias. Y además se refiere a las investigaciones de Riffkin quien desde el año 1964 notó que la adición de alcohol bencílico o de benzoato de bencilo a un vehículo de aceite de ricino resultaba en la disminución de la viscosidad, la cual resultaba favorable cuando se diseñaba un sistema para inyección (ver folio 188 párrafo 18).

El profesor Gellert cita además en el memorial los datos de Dukes, quien concluyó que con la adición de 40% p/v de alcohol bencílico a una solución de fulvestrant en aceite de ricino se aumenta su solubilidad hasta alcanzar un resultado de 50mg/ml.

Dice además el Profesor Gellert que dada la experiencia del preformulador nunca hubiera utilizado un sistema cosolvente para solubilizar Fulvestrant, toda vez que la solubilidad de este agente activo en benzoato de bencilo es significativamente menor que en aceite de ricino. Por tanto no podría llegar a pensar que se produciría un incremento en la solubilidad cuando los dos excipientes forman el sistema cosolvente, por el contrario, se pensaría en un descenso en la solubilidad del agente activo. De otra parte, los datos de solubilidad obtenidos en la etapa de preformulación indican que etanol y/o alcohol bencílico podría llegar a ser un mejor sistema cosolvente, dado que incrementa la solubilidad de fulvestrant en aceite de ricino que tan solo llegaba a ser de 45mg/ml.

Con estas consideraciones el profesor Gellert desconoce las publicaciones de Dukes y Riffkin sobre la solubilidad de Fulvestrant y análogos estructurales en sistemas cosolventes, cuando en los párrafos 18 y 21 consideró relevantes las conclusiones de los estudios revelados por estos investigadores.

Sin embargo, el Profesor Gellert continúa concluyendo que el formulador calificado no hubiera recurrido a utilizar un alto contenido de alcohol en una formulación inyectable por vía IM para administración en humanos. Y señala en otro aparte del texto que un alto contenido en alcohol bencílico o etanol requiere de un agente preservante adicional en las formulaciones en al menos un 2% y la literatura relacionada ha señalado que el etanol no puede adicionarse en una proporción mayor al 10%.

Y en los párrafos 24 y 25 el profesor Gellert reitera y de manera contradictoria con lo señalado por Dukes, que la solubilidad máxima que se alcanza es de

45mg/ml de fulvestrant cuando se adiciona 40% de alcohol bencílico a un vehículo de aceite de ricino, obviando los datos que reporta Dukes y que él mismo incorporó dentro del texto.

Así las cosas, para esta Dependencia es claro que de acuerdo con Dukes el aumento en la solubilidad de Fulvestrant cuando se adiciona alcohol bencílico a la solución de aceite de ricino alcanza un valor máximo hasta de 50mg/ml de fulvestrant (ver párrafo 21 del folio 189) y en el documento se comprueba que es posible administrarlo en este vehículo sobre reactivo biológico (ver folio 128 del antecedente D2), razón por la cual resulta inesperada la conclusión del Profesor Gellert sobre la imposibilidad de administrarlo sobre reactivo biológico y con expectativas sobre humanos.

Además, el profesor Gellert concluye que teniendo en cuenta los resultados de Dukes un preformulador experimentado habría disminuido la concentración de alcohol bencílico o la habría reemplazado por etanol con el fin de mantener la concentración del agente activo y no habría recurrido a la utilización de alcohol bencílico por su efecto negativo sobre la solubilidad.

Sobre este último hecho y en general sobre el contenido de la declaración es preciso indicar que los datos de Riffkin (ver folio 188 párrafo 18) coinciden con lo afirmado por esta Dependencia y en especial, ratifican la información que revela el antecedente D2 con respecto a la utilización de alcohol bencílico y aceite de ricino para formular fulvestrant con excelentes resultados. Y contrario a la intención del solicitante, ratifican la obiedad del objeto reivindicado porque desde 1964 cuando Riffkin publicara sus resultados ya se manejaban vehículos con constitución reconocida, en especial compuestos por alcohol bencílico y aceite de ricino para formular análogos estructurales de Fulvestrant.

Sin embargo y de manera inesperada el profesor Gellert contradice lo afirmado por los investigadores Riffkin (*citado en el texto párrafo 18*) y Dukes (*inventor del objeto revelado en el antecedente D2 e investigador de la formulación aplicada en los casos de adenomiosis del antecedente D1*) y le resta credibilidad a los datos sobre los que hizo clara referencia en su informe, cuando afirma que un preformulador calificado nunca habría recurrido a un sistema que comprendiera alcohol bencílico y aceite de ricino para formular Fulvestrant previendo buenos resultados porque por separado los resultados mostraban un descenso en la solubilidad del activo, cuando claramente tanto Dukes como Riffkin señalan un resultado positivo en términos de solubilidad con la combinación de los excipientes.

Por otra parte, el profesor Gellert señala que un preformulador calificado hubiera recurrido al uso de etanol para mantener la concentración de fulvestrant y hubiera dejado de lado el uso de alcohol bencílico por vía IM y tampoco considera obvio el uso de alcohol bencílico y de etanol para la formulación de Fulvestrant. Y considera que en esencia este es el efecto inesperado de la materia reclamada y que con la adición de etanol se resuelve el problema de solubilidad del agente activo.

Sin embargo los datos de Dukes contradicen lo afirmado por el profesor Gellert, porque el antecedente D2 ya marcaba el camino a seguir en la formulación de sistemas cosolventes, aunque no especifique el uso de etanol, además el sistema cosolvente al que siempre ha hecho referencia la solicitud se encuentra conformado por el éster no acuoso junto al alcohol farmacéuticamente aceptable en aceite de ricino, tal y como se entiende de la lectura de la cláusula 1. Así, la materia resulta derivable del estado del arte, toda vez que desde 1964 se tiene conocimiento del

efecto que causa el sistema cosolvente alcohol bencílico – benzoato de bencilo sobre la solubilidad de Fulvestrant en aceite de ricino.

Para corroborar este hecho se remite al solicitante al sustento descriptivo de la solicitud, en donde claramente se indica que el salto cualitativo en la regla técnica estriba en la adición de un solvente éster no acuoso miscible en aceite de ricino y un alcohol farmacéuticamente aceptable (sin entrar a discutir la especie química del alcohol) y no centra la discusión técnica en el cambio de especies químicas, es decir, alcohol bencílico por etanol o en la mezcla de los dos solventes. De hecho, la adición de etanol no se considera un elemento esencial para definir las composiciones, toda vez que la cláusula independiente 1 en la que se definen los elementos característicos y relevantes de la formulación no se menciona el solvente etanol, sólo se indica la posibilidad de que sea un alcohol farmacéuticamente aceptable y por el contrario se le otorga mayor relevancia al hecho de adicionar un éster no acuoso como benzoato de bencilo (ver folio 12 de la solicitud).

Sólo hasta la cláusula dependiente 11 se indica que se trata de una mezcla etanol: alcohol bencílico, sin embargo, los antecedentes son claros al especificar el efecto inesperado que se alcanza con el alcohol bencílico en las formulaciones (ver documento D2) y el documento D3 ratifica este hecho señalando que cualquier clase de estrógeno, progestágeno o andrógeno puede formularse en un vehículo que contenga benzoato de bencilo y alcohol bencílico en aceite de ricino y además incluye ésteres de monoglicéridos para conservar la solubilidad de los agentes activos en los sistemas de entrega.

En suma, el concepto inventivo que se atribuye el solicitante encuentra anticipaciones prácticas en las enseñanzas que conjuntamente revelan las publicaciones D2 y D3 por un lado o D1 y D3 por el otro. Y un conocedor de la materia podría recurrir a cualquiera de los grupos de documentos señalados para desarrollar un sistema como el que se presenta en la solicitud, de hecho alcanzaría el mismo resultado que reclama el solicitante como inventivo dado que la mera incorporación de un éster, un alcohol y su combinación con aceite de ricino es la responsable del aumento sorpresivo de la solubilidad en formulaciones inyectables de liberación prolongada, o tan sólo la incorporación de alcohol ya genera aumento en la solubilidad de Fulvestrant y resuelve el problema de la administración de una cantidad superior del compuesto y mayor a la formulada por la solicitud en estudio (>45mg/ml), tal y como se corrobora con las investigaciones que Dukes y Raffkin revelaron para el estado de la técnica.

Por las razones expuestas esta Dependencia considera que existe incumplimiento de las disposiciones normativas de la Decisión 486 en cuanto al cumplimiento del requisito de altura inventiva.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 16 (folios: 148 a 150)

Bogotá, D.C., 19/02/2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 524	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
--------------------------	---