

Doctor
Pablo Felipe Robledo Del Castillo
Superintendente de Industria y Comercio
E. S. D.



No. 10-097188- -00019-0000

Fecha: 2014-05-14 15:31:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 14

Asunto: **Radicación No.:** **10-97188**
 Resolución No.: **21359**
 Referencia: **Recurso de Reposición**

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 80.421.942 de Bogotá y con la tarjeta profesional No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en calidad de apoderado de las sociedades **IGLOO ZONE CHILE S.A.** y **LABORATORIO SYNTHESIS S.A.S.**, solicitantes del asunto, respetuosamente presento **recurso de reposición** en contra de la **Resolución No. 21359** de conformidad con el artículo 52 del Código Contencioso Administrativo y de acuerdo los siguientes argumentos:

De acuerdo a la resolución recurrida, las reivindicaciones 1 y 2 no poseen nivel inventivo frente a los antecedentes D1 y D5, por lo que la solicitud de patente fue negada. Así mismo, dicha resolución declaró infundada la oposición interpuesta por **PROCAPS S.A.S.**, por lo que no nos referiremos a la misma en el presente recurso.

D1 se refiere a la preparación de macrólidos cristalinos combinando un macrólido con disolventes para obtener una solución. El macrólido de elección es entre otros tacrolimus (ver párrafo 0041); como excipientes que se añaden, se utilizan diluyentes, lubricantes, saborizantes, emulsificantes, edulcorantes, conservantes y tampones. En el párrafo [0082], se indica que las formas de dosificación incluyen formas sólidas tales como polvos, tabletas, cápsulas y formas líquidas, como suspensiones y elixires. Además, en el párrafo [0072] se menciona dentro de los posibles excipientes a utilizar puede encontrarse un surfactante (lauril sulfato de sodio).

Por su parte, D5 se refiere a una lista de componentes utilizados para el desarrollo de suspensiones. En el punto 2.2.4.2, se mencionan la utilización de surfactantes iónicos y no-iónicos para el desarrollo de cualquier formulación, mas no específicamente de tacrolimus.

Nuestro último argumento al responder al oficio de fondo No. 22518, tal como lo menciona la resolución recurrida, fue que la presente solicitud presenta nivel

inventivo porque soluciona el problema de la baja solubilidad del tacrolimus, lo que impide una buena humectación y una buena biodisponibilidad del compuesto. Además, señalamos que se requiere de un análisis previo exhaustivo respecto a qué excipientes utilizar para lograr una composición farmacéutica estable y con biodisponibilidad adecuada y estabilidad prolongada frente al arte previo como se demuestra en la descripción. Ante esto, el examinador concluye lo siguiente:

"...al revisar el ejemplo 1 (estudios de estabilidad de la composición farmacéutica) del capítulo descriptivo, no se encontró sustento suficiente de una ventaja o mejoría técnica de dicha composición, porque el hecho de que se "logre" obtener una composición farmacéutica estable es algo esperable en el campo químico farmacéutico, ya que la persona del oficio normalmente versada en la materia tiene conocimiento de que "los estudios de estabilidad de un medicamento (PFT) son aquellas actividades experimentales que conducen a la obtención de la información necesaria y suficiente, para sustentar la vida útil del producto, mediante la que se puede establecer la fecha de expiración de cada uno de los lotes de producto fabricado. Adicionalmente, los estudios de estabilidad son también el soporte fundamental para el desarrollo de un producto, como para la vigilancia de su calidad en la etapa de postmercadeo" 4 y por tanto es apenas lógico que la composición deba cumplir con ciertos estándares y parámetros, tanto para obtener su registro sanitario, como para poder comercializarlo. Por lo tanto, es visible que la composición de la presente invención no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja frente a las composiciones del arte previo. Una ventaja real o suficiente es aquella que muestra detalladamente, cómo influyen las características de una composición, frente a lo ya revelado en el estado del arte y cuáles son las ventajas tanto cualitativas, como cuantitativas, de administrar a un paciente con necesidad de un tratamiento, que al tener acceso a forma farmacéutica innovadora, va a mejorar su condición física, la adherencia al tratamiento, la farmacocinética del fármaco o cualquier otro parámetro que se pueda observar claramente y que como se mencionó, la presente invención no aporta".

"Finalmente, es necesario recalcar, que el arte previo trasladado (D1 solo o combinado con D5) ya mostraba composiciones similares a las aquí reclamadas, por lo cual simplemente se propuso una modificación de rutina tomando las enseñanzas allí descritas y por lo tanto no es posible reconocer nivel inventivo".

Frente al aparte anterior respetuosamente señalamos que un estudio de estabilidad sí contribuye a la demostración de una ventaja o mejoría técnica de un producto farmacéutico; precisamente, es esa su tesis principal, independientemente de que también sea requerido por la autoridad sanitaria en el trámite de autorización de comercialización. En otras palabras, el hecho de que un estudio de estabilidad sea requerido para la expedición de un registro sanitario, no impide que su argumentación deba ser considerada por la autoridad de patentes al demostrar la altura inventiva del producto que se pretende proteger. De hecho, nada dice la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina sobre el trámite de concesión de patentes, en cuanto a no

fundamentar los requisitos de novedad, altura inventiva y aplicación industrial necesarios para la concesión de las mismas, con documentos requeridos por la autoridad sanitaria para el trámite de autorización de comercialización. Hecho este señalamiento en la resolución recurrida, es entonces evidente que no se consideró el estudio de estabilidad aludido y en consecuencia, el análisis de novedad, altura inventiva y aplicación industrial documentado en la resolución reucrrida, es contrario al ordenamiento jurídico colombiano en materia de patentes porque no tuvo en cuenta la ventaja comparativa de la invención propuesta con el arte previo, consistente en la ausencia de un componente ampliamente utilizado para la estabilización de suspensiones, dándose una estabilización no solo de carácter químico sino también de carácter físico.

Es importante insistir en que en las soluciones técnicas propuestas en el estado del arte para la estabilización de suspensiones de tacrolimus, se incluye la utilización de surfactantes, por lo que existe una ventaja técnica en la invención propuesta, derivada de no emplear este tipo de excipientes, superándose las reacciones adversas de hipersensibilidad y/o molestias gastrointestinales derivadas de su inclusión. Dentro de los inconvenientes que presentan los tratamientos de productos farmacéuticos se encuentran aquellos que se relacionan principalmente con la adherencia a los tratamientos por parte de los pacientes, originados en su mayoría a las reacciones adversas que producen los principios activos o las composiciones farmacéuticas, por lo que es erróneo que el examinador no haya considerado este punto como crucial y haya considerado que la ausencia de un surfactante en la formulación sea obvia y no genere una ventaja respecto a las formulaciones existentes en el arte previo.

En cuanto a la afirmación según la cual D1 incluye una composición que no contiene un surfactante, la misma resulta falsa ya que de acuerdo a lo mencionado en la página 487 del libro *Handbook of Pharmaceutical Excipients* del autor Arthur H. Kibbe (texto adjunto con traducción a Español), dentro de las principales funciones del lauril sulfato de sodio en una formulación, está precisamente la de surfactante. Las diferentes funciones se generan producto del porcentaje en que se encuentra el excipiente en la formulación, siendo de un 0,5 - 2,5% en el caso de surfactante y un 1 - 2% en el caso de lubricante. Por esta razón es que no es posible inferir si el lauril sulfato de sodio incluido en la formulación de D1, presenta las características de lubricante o de surfactante, ya que en los porcentajes en que se encuentra como lubricante lo

hace de todas formas como surfactante y entonces, frente a la ausencia de surfactante de la invención propuesta, hay un claro avance de la última.

Otros documentos en los que se menciona la utilización de surfactantes en la realización de suspensiones (y cuyos segmentos relevantes se adjuntan con la traducción respectiva a Español), son el artículo de Joel L. Zatz, el de Laurier L. Schramm, Elaine N. Stasiuk y D. Gerard Marangoni, y el libro Remington: The Science and Practice of Pharmacy. El primer documento, en su primera página, se refiere a la estabilidad física de las suspensiones, señalando la utilización de surfactantes, principalmente debido a sus propiedades humectantes, en la estabilización de suspensiones. El segundo documento señala en su página 24 que dentro de las propiedades de los surfactantes se encuentra la estabilización de dispersiones, ya sea una emulsión, una espuma o una suspensión. El documento detalla la utilización de surfactantes en la estabilización de suspensiones como de alta importancia, ya que en la práctica todas las suspensiones contienen un agente estabilizante, especialmente un surfactante. Finalmente, en la página 1516 del libro Remington se menciona que para la preparación de suspensiones se utilizan agentes humectantes, entre los que se encuentran surfactantes con un valor de HBL 7-9. Es por esto, que insistimos en que la utilización de surfactantes en la preparación de suspensiones es de amplio uso y de conocimiento general en el área farmacéutica, por lo que la estabilización química y física de una composición que contiene tacrolimus sin la utilización de surfactante, tal como se indica en la invención que se pretende proteger, es sorprendente y no obvia. Todo el conocimiento previo de formulaciones en suspensiones farmacéuticas incluye el empleo de surfactantes y es esperable tener una buena estabilidad con el empleo de estas sustancias, pero es sorprendente encontrar una formulación, mas aún con las características del macrólido, que tenga una buena estabilidad sin incluir surfactantes en su composición. Nuevamente resulta desconcertante que esta característica de ausencia de surfactante no hay sido analizada en su extensión en la resolución recurrida, porque habiéndose valorado de correctamente, resultaría sorprendente frente al conocimiento común de un experto en la materia, respecto de la necesidad de estos ingredientes para lograr la estabilidad de formulaciones. Por esta razón también es importante señalar que los documentos de apoyo nombrados anteriormente, constituyen libros de consulta usual para los expertos en esta materia específica y que resumen el conocimiento que debió considerarse al momento de analizar la altura inventiva de la solicitud que se pretende patentar,

Como último argumento, independientemente de la consideración para nosotros caprichosa de la Superintendencia, en cuanto a que el trabajo de preformulador es rutinario en la utilización de excipientes en distintas cantidades, no es así para el realizado en este caso para el tacrolimus, por ser una molécula compleja de formular por su baja solubilidad en agua, gran tamaño, alto peso molecular, gran cantidad de grupos polares y apolares, gran interacción intra e intermolecular. Por esto, la formulación de principios activos con estas características van más allá del trabajo rutinario de un formulador, requiriéndose un análisis previo exhaustivo para analizar los excipientes a utilizar, para así generar una composición en suspensión estable y biodisponibilidad adecuada, que reiteramos, no requiere surfactantes.

Por todo lo anterior, es evidente que la resolución recurrida vulneró la regulación andina de patentes al considerar que la invención propuesta se deriva o resulta obvia a la luz de lo detallado en los documentos más cercanos al arte previo, si en su estudio comparativo, no tuvo en cuenta argumentación que ya hacía parte del expediente y que fundamentaba claramente, su novedad, altura inventiva y aplicación industrial.

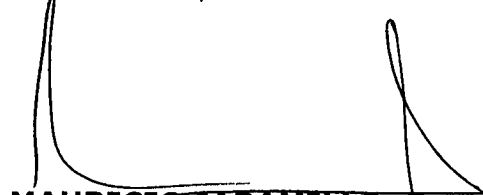
Pretensión

Revocar la **Resolución No. 21359** que negó la patente titulada ***Polvo para suspensión oral de un macrólido inmunosupresor***, a favor de las sociedad **IGLOO ZONE CHILE S.A. y LABORATORIOS SYNTESIS S.A.S.** y devolver dicha solicitud a la Dirección de Nuevas Creaciones para llevar a cabo nuevamente el análisis de novedad, altura inventiva y aplicación industrial de la invención propuesta, considerando la argumentación en este sentido, presente en el expediente.

Notificaciones

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 - 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico mjaramillo@gpzlegal.com.

Atentamente,



MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.Jra.

jbs

Adjunto:

1. KIBBE, Arthur H., Ph.D.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, third edition, American Pharmaceutical Association y Pharmaceutical Press, página 487 y traducción a Español del segmento relevante.
2. ZATZ, Joel L.: *Physical Stability of Suspensions*, J. Soc. Cosmet. Chem., 36, 393 - 411 (November/December 1985) y traducción a Español del segmento relevante.
3. SCHRAMM, Laurier L.; STASIUK, Elaine N.; MARANGONI, D. Gerard: *Surfactants and their applications*, Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C, 2003, 99, 3-48, página 24 y traducción a Español del segmento relevante.
4. REMINGTON: *The Science and Practice of Pharmacy*, Volume II, Nineteenth Edition, página 1516 y traducción a Español del segmento relevante.

Sodium Lauryl Sulfate

1. Nonproprietary Names

BP: Sodium lauryl sulfate
JP: Sodium lauryl sulfate
PhEur: Natrii laurilsulfas
USP: Sodium lauryl sulfate

2. Synonyms

Dodecyl sodium sulfate; *Elfan 240*; *Empicol LZ*; *Maprofix 563*; *Marlinat DFK30*; *Nutrapon W*; sodium dodecyl sulfate; sodium laurilsulfate; sodium monododecyl sulfate; sodium monolauryl sulfate; *Stepanol WA 100*.

3. Chemical Name and CAS Registry Number

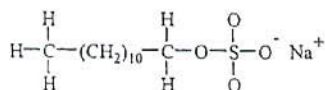
Sulfuric acid monododecyl ester sodium salt [151-21-3]

4. Empirical Formula Molecular Weight

$C_{12}H_{25}NaO_4S$ 288.38

The USP describes sodium lauryl sulfate as a mixture of sodium alkyl sulfates consisting chiefly of sodium lauryl sulfate ($C_{12}H_{25}NaO_4S$). The PhEur states that sodium lauryl sulfate should contain not less than 85% of sodium alkyl sulfates calculated as $C_{12}H_{25}NaO_4S$.

5. Structural Formula



6. Functional Category

Anionic surfactant; detergent; emulsifying agent; skin penetrant; tablet and capsule lubricant; wetting agent.

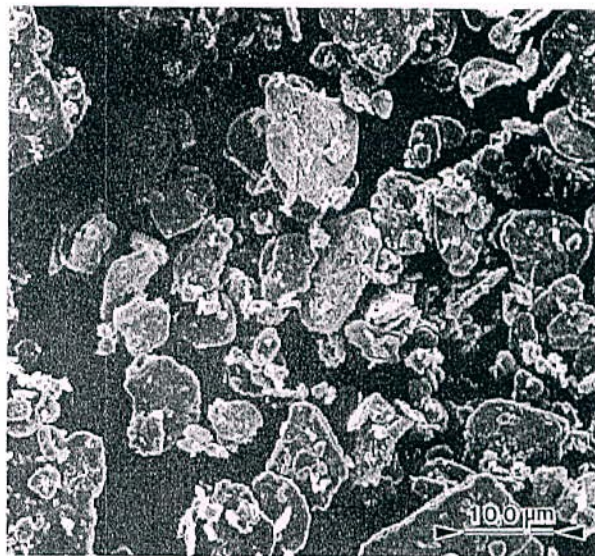
7. Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Sodium lauryl sulfate is an anionic surfactant employed in a wide range of nonparenteral pharmaceutical formulations and cosmetics. It is a detergent and wetting agent effective in both alkaline and acidic conditions. In recent years it has found application in analytical electrophoretic techniques: SDS (sodium lauryl sulfate) polyacrylamide gel electrophoresis is one of the more widely used techniques for the analysis of proteins;⁽¹⁾ and sodium lauryl sulfate has been used to enhance the selectivity of micellar electrokinetic chromatography (MEKC).⁽²⁾

Use	Concentration (%)
Anionic emulsifier, forms self-emulsifying bases with fatty alcohols	0.5-2.5
Detergent in medicated shampoos	= 10
Skin cleanser in topical applications	1
Solubilizer in concentrations greater than critical micelle concentration	> 0.0025
Tablet lubricant	1-2
Wetting agent in dentrifices	1-2

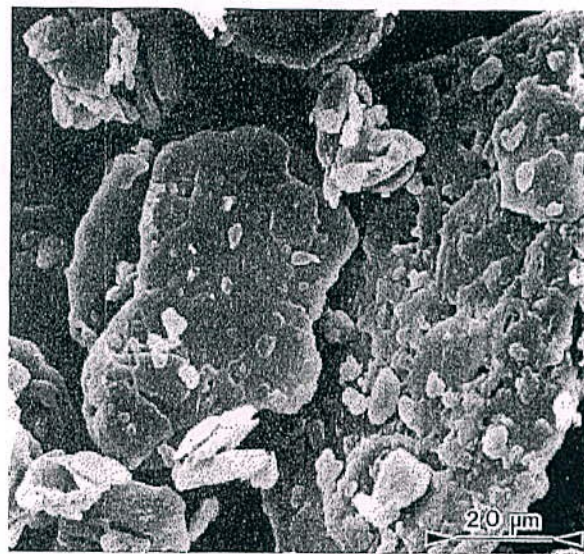
SEM: 1

Excipient: Sodium lauryl sulfate
Manufacturer: Canadian Alcolac Ltd
Magnification: 120x



SEM: 2

Excipient: Sodium lauryl sulfate
Manufacturer: Canadian Alcolac Ltd
Magnification: 600x



8. Description

Sodium lauryl sulfate consists of white or cream to pale yellow-colored crystals, flakes or powder having a smooth feel, a soapy, bitter taste and a faint odor of fatty substances.

7

7. Aplicaciones en Formulación o Tecnología Farmacéutica

El lauril sulfato de sodio es un surfactante aniónico empleado en una amplia gama de formulaciones farmacéuticas no parenterales y cosméticas. Es un detergente y agente humectante efectivo en condiciones alcalinas y ácidas. En años recientes ha encontrado aplicación en técnicas analíticas electroforéticas: la electroforesis en gel de poliacrilamida SDS (sodium lauryl sulfate, de su nombre en inglés) es una técnica, o de las más ampliamente utilizadas, para el análisis de proteínas,⁽¹⁾ y el lauril sulfato de sodio ha sido utilizado para mejorar la selectividad de la cromatografía electrocinética micelar (MEKC, de sus siglas en inglés).⁽²⁾

Uso	Concentración (%)
Emulsificante aniónico, forma bases auto-emulsificantes con alcoholes grasos	0.5 – 2.5
Detergente en champús medicados	= 10
Limpiador de piel en aplicaciones tópicas	1
Solubilizador en concentraciones mayores que la concentración micelar crítica	> 0.0025
Lubricante de tabletas	1 – 2
Agente humectante en dentífricos	1 – 2

Physical stability of suspensions

JOEL L. ZATZ, *Rutgers College of Pharmacy, P.O. Box 789,
Piscataway, NJ 08854.*

Received June 25, 1985. Presented at Scientific Session 1, "Suspension Technology," Annual Scientific Seminar, Society of Cosmetic Chemists, May 9, 1985.

Synopsis

Because of their inherent lack of stability in a thermodynamic sense, the "stability" of suspensions must be described in terms of a time frame and the properties of greatest importance. Thorough wetting and particle dispersion are important first steps in the formation of uniform suspension systems. The critical surface tension of the solid provides guidance in the selection of surfactants used to promote wetting. Contact angles on powders may be measured by several techniques that overcome the problems of surface roughness and particle dissolution. Particle size, density difference between particles and medium, and rheology of the medium are important factors in sedimentation. Viscosity can be adjusted within wide limits so as to modify the sedimentation rate. However, the type of flow behavior is of utmost importance. Materials chosen as suspending agents must provide resistance to sedimentation while still permitting high shear operations such as shaking and pouring. Particle flocculation affects sedimentation rate as well as the degree of compaction that takes place within the sediment. In general, coarse deflocculated systems settle as individual particles to form a "caked" sediment, one which is extremely difficult or impossible to resuspend. Caking may be prevented by designing suspensions with a structured network that supports the particles and keeps them from entering a close-packed array. The network may consist of suspending agent (structured vehicle), the particles themselves (flocculated), or a combination of the two.

INTRODUCTION

Most cosmetic suspensions are coarse dispersions with particles in the micrometer range. The existence of an interface between the dispersed and continuous phases raises the free energy relative to that of the separate phases. Since disperse systems in general, and suspensions in particular, are therefore unstable in the thermodynamic sense, we must understand that the word "stability" as used in the title of this paper refers to a situation in which critical suspension properties do not change measurably over some arbitrary period of time.

As various products differ in nature, intended application, and use conditions, the properties that are of greatest importance must be identified. Thus we can talk about stability with relation to, as examples, sedimentation or flocculation or caking. It is best to be specific; otherwise confusion may result.

Because of the complexity of suspensions, many changes can take place during and

A causa de su inherente pérdida de estabilidad en un sentido termodinámico, la "estabilidad" de las suspensiones debe ser descrita en términos de un marco de tiempo y de las propiedades de más grande importancia. La completa humectación y dispersión de partículas, son los primeros pasos importantes en la formación de sistemas uniformes de suspensión. La tensión superficial crítica del sólido proporciona la orientación en la selección de los surfactantes usados para promover la humectación.

discusses their performance on removing different type of hydrocarbons, as well as removal of metal contaminants such as copper and zinc. In the latter area, the application of heavy metal ion complexing surfactants to remediation of landfill and mine leachate is showing promise.²⁵⁵

Surfactant stabilized dispersions

An emulsion, foam or suspension can be made by simply mixing oil, gas or solids into another phase (often water or an aqueous solution) with sufficient mechanical shear. The additional interfacial area created between the two phases is important because, as shown by the Laplace equation, even a modest interfacial energy per unit area can become a considerable total interfacial energy requirement if many small droplets, bubbles or particles are formed. In practise, the energy requirement is even greater due to the need for droplets, bubbles or particle aggregates to deform before being disrupted.^{256,257} If this energy requirement cannot be provided, say, by mechanical shear, then another alternative is to use surfactant chemistry to lower the interfacial free energy, or interfacial tension. This can lower the amount of mechanical energy needed for dispersion by several orders of magnitude. Every metastable emulsion or foam, and many of the suspensions, that will be encountered in practise contain a surface-active stabilizing agent. The stabilizing surfactant makes the dispersion easier to form and may create an interfacial film that helps keep the system from breaking or separating.^{37,38,189,260-266} Although surfactants and surface free energies are very important to the stability of dispersions, there are a considerable number of factors involved in determining their stability.

As stated at the outset, the number of industrial applications of surfactants is huge, and represents the subject of several book series. In the petroleum industry alone, applications of surfactants include,^{38,258}

- wettability alteration,
- enhanced microdisplacement of oil
- stabilizing foams for mobility control or foam drilling fluids,
- stabilizing emulsions or foams for acid stimulation,
- separation and flotation aids in oil sands processing, heavy oil transportation as aqueous emulsion,
- surfactant enhanced aquifer remediation, and
- breaking of oil spill emulsions.

Foams and froths

Practical foams comprise a mixture of gas with either oil or water, where the gas phase occurs in the form of bubbles dispersed within the liquid. The bubble diameters are typically on the order of 10 to 1000 μm , but may be as large as several centimetres. Although both aqueous and oleic foams may be encountered, the former are by far the most common. Foam drainage is an important element in the formation and early development of a foam, as reviewed by Weaire *et al.*²⁵⁹ Foams and emulsions may also

Dispersiones estabilizadas de surfactante

Una emulsión, espuma o suspensión puede estar hecha por el simple mezclado de aceites, gas o sólidos dentro de otra fase (comúnmente agua o una solución acuosa) con el suficiente cizallamiento mecánico. El área interfacial adicional creada entre las dos fases es importante porque, como se muestra en la ecuación de Laplace, incluso una modesta energía interfacial por unidad de área puede llegar a ser un requerimiento de energía interfacial total considerable si se forman varias gotitas, burbujas o partículas. En la práctica, el requerimiento de energía es incluso más grande debido a la necesidad de que las gotitas, burbujas o agregados de partícula se deformen antes de ser perturbadas.^{256,257} Si no se puede proporcionar este requerimiento de energía, por ejemplo, mediante cizallamiento mecánico, entonces otra alternativa es usar la química de surfactantes para disminuir la energía libre interfacial, o tensión interfacial. Esto puede disminuir la cantidad de energía mecánica necesaria para la dispersión por varios órdenes de magnitud. Cada emulsión o espuma metaestable, y varias de las suspensiones, que se pueden encontrar en la práctica contienen un agente estabilizante activo de superficie. El surfactante estabilizante hace que la dispersión se forme más fácilmente y puede crear una película interfacial que ayuda a evitar que el sistema se rompa o se separe.^{37,38,189,260-266} Aunque los surfactantes y las energías libres de superficie son muy importantes para la estabilidad de dispersiones, hay un número considerable de factores involucrados en la determinación de su estabilidad.

Como se estableció al principio, el número de aplicaciones industriales de los surfactantes es muy amplio y representa el tema de varias series de libros. Tan solo en la industria del petróleo, las aplicaciones de los surfactantes incluyen,^{38,258}

- alteración de la humectabilidad,
- microdesplazamiento mejorado del petróleo
- estabilización de espumas para control de la movilidad o fluidos de perforación con espuma,
- estabilización de emulsiones o espumas para estimulación con ácido,
- auxiliares en la separación y flotación en el procesamiento de arenas de petróleo, transportación de petróleo pesado como emulsión acuosa,
- remediación de acuíferos mejorada por surfactantes, y
- ruptura de emulsiones en derrames de petróleo.

A *wetting agent*, ie, a suitable surfactant with a HLB value between 7 and 9, is used; although surfactants with higher HLB values are recommended sometimes, eg, certain polysorbates and poloxamers. They are employed at a low concentration (0.05 to 0.5%) to allow the displacement of air from hydrophobic material and permit the liquid, usually water, to surround the particles and provide a proper dispersion. If it is desirable to flocculate the particles, then flocculating agents are employed. Usually low concentrations, less than 1%, of electrolytes such as sodium or potassium chloride are employed to induce flocculation. Water-soluble salts possessing divalent or trivalent ions may be considered if the particles are highly charged.

Viscosity agents such as natural gums, eg, acacia, xanthan and cellulose derivatives such as sodium carboxymethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose, may be used at low concentrations (<0.1%) to function as protective colloids, but at higher concentrations they can then function as viscosity-increasing agents and they decrease the rate of settling of deflocculated particles or provide stability in a flocculated suspension.

The choice of an appropriate viscosity agent depends upon the end-use of the product (external or internal), facilities for preparation and the duration of storage.

Extemporaneous preparations of suspensions for internal use showing good flow and suspending properties are provided by sodium carboxymethylcellulose 2.5%, tragacanth 1.25% and guar gum 0.5%. Avicel RC-591, a coprecipitate of microcrystalline cellulose and sodium carboxymethylcellulose stabilized with hydroxypropylmethylcellulose, has been used as a suspending vehicle for propranolol and orphenadrine hydrochloride dispersions prepared from tablets. It also may serve as a general-purpose suspending agent. Carbopol 934, 0.3% or greater, was a satisfactory suspending agent for sulfamethazine 10%, maintaining a permanent suspension for more than 6 months. Other agents include acacia, methylcellulose or other cellulose derivatives and sodium alginate or tragacanth.

Buffers may be considered if the drug has ionizable groups in order to maintain a low solubility of the drug. Buffers also may be considered to control the ionization of preservatives, ionic viscosity agents or to maintain the pH of the suspensions within a suitable range. The external phase is usually water for oral preparations; however, other polar liquids such as glycerin or alcohol may be considered in order to control solubility, stability and taste. The selection of the external phase is based upon taste, viscosity, density and stability. Nonpolar liquids such as aliphatic hydrocarbons and fatty esters may be considered if the preparation is used for external purposes.

Appropriate preservatives should be incorporated in order to minimize microbiological contamination as discussed previously. The suspension must be acceptable to the patient on the basis of its taste, color and cosmetic qualities (elegance), the latter two factors being of particular importance in preparations intended for external use.

Preparation

The preparation of suspensions involves several steps; the first is to obtain the particles in the proper size range which is in the lower micrometer size. Oral preparations should not feel gritty, topical preparations should feel smooth to the touch and injectables should not produce tissue irritation. Particle size and distribution also should be considered in terms of bioavailability, or alternately, to control the rate of release. Particles of an extremely small size, less than 1 μm will have a higher solubility than larger particles, which may cause problems in regard to dissolution and then the formation of larger particles.

Milling is the term given to the mechanical process of reducing the particle size, which may be accomplished by a number of different types of machines, as described by Parrot.²⁸ The hammer mill grinds the powders by the impact

of rotating hammers and particles which subsequently fall through a screen in a range of 4 to 325 mesh are obtained. A ball mill contains a number of steel balls in a container which revolves, and the balls reduce the particle size to a 20 to 200 mesh by both attrition and impact. A fluid-energy mill produces particles 1 to 30 μm through violent turbulence in high-velocity air. Roller mills have two or more rollers which revolve at different speeds and the particles are reduced to a mesh of 20 to 200 by means of compression and a shearing action.

On a small scale, in a pharmacy, the particles should be wetted thoroughly with a small quantity of water-miscible solvent, such as glycerin or alcohol, which reduces the liquid/air interfacial tension. The suspending agent in the aqueous medium then is added. Alternately, the dry suspending agent can be triturated with the drug particles using a small quantity of glycerin or alcohol and then brought up to volume with the diluent water.

On a large scale, the drug particles are treated with a small portion of water which contains the wetting agent and allowed to stand for several hours in order to release entrapped air. At the same time, the suspending agent should be dissolved or dispersed in the main portion of the external phase and allowed to stand until complete hydration takes place. Subsequently, wetted drug particles should be added slowly to the main portion of the dissolved suspending agent. Other excipients such as electrolytes or buffers should be added in a careful manner to prevent variation in particle charge. The preservatives, flavoring agents and coloring agents are added. After all additions have been made, treatment with homogenizers or ultrasonic devices should be used to reduce the size of agglomerated particles, as described by Nash.²⁹

Suspension equipment such as colloid mills or homogenizers normally are used in wet-milling finished suspensions to reduce particle agglomerates and to form a suitable preparation (Figs. 4, 5 and 6).

Quality

The quality of the suspension can be determined in a number of ways, such as photomicroscopy, to determine particle shape, size and flocculation. The Coulter counter can be used to determine the size distribution. Physical stability, ie, the degree of settling or flocculation, may be determined by using cylindrical graduates. Viscosity of the final product and the suspending agent dissolved in the liquid medium may be determined by moisture instruments such as the Brookfield viscometer. Specific-gravity measurements are useful for determining the degree of air entrapped. Of course both microbiological as well as aging tests should be performed to determine the efficiency of the preservative and the appropriateness of the formulation with respect to stability and time.

Suspensions from Tablets

Occasionally, it is necessary to prepare a liquid formulation of a drug in order to meet certain requirements of the patient such as inability to ingest a solid dosage form or to prepare a product for a different route of administration or different strength. The pure drug should be used to prepare the dosage form rather than a tablet or a capsule because there is only one ingredient in the product; thus, no consideration has to be given to the excipients in the tablet or capsule. If it is necessary to prepare a liquid dosage form from tablets or capsules, a suspension is formed if either the drug or one of the excipients in the tablets or capsule is insoluble. The solubility of the drug may be determined from the literature; however, the excipients in the tablets or capsules are usually not known.

Insoluble excipients in these dosage forms may include certain disintegrants, lubricants, glidants, colors, diluents and coatings; consequently, although the drug may be soluble in water, many excipients are not. It is preferable to use the contents of capsules, or tablets which are not coated, or if coated, those tablets with a water-soluble coat. In any case,

the cor
finely v
alcohol
mediu
Final
prepar
been fo
ride an
vehicle
nisone
ronolac
lol hyd
may be
journal
macy,
macist
Freque
and/or
If the
prepar
rating
appropri
prepar
ous vel
If the
in an a
suspension
in a po
powder
or an a
water o
See Ch
A ge
tablets

Meth
Parat
Purifi
Prop
Simpl

An e
retaine

Cime
Glyce
Simpl

The
the mix
mixed
ated as

Satis
azepan
they p
respect
Freque
which
A coi
been re

Gels

Phar
two tex
in the
below.

Gels
either su
molecul
network
system
particle
sometim
and may
becomir

Se utiliza un agente humectante, es decir, un surfactante adecuado con un valor de HLB de entre 7 y 9; aunque algunas veces se recomiendan surfactantes con valores de HLB superiores, por ejemplo, algunos polisorbatos y poloxámeros. Estos son empleados a una menor concentración (0.05 a 0.5%) para permitir el desplazamiento de aire del material hidrófobo y permitir al líquido, usualmente agua, rodear las partículas y proporcionar una dispersión apropiada. Si es deseable flocular las partículas, entonces se emplean agentes floculantes. Usualmente se emplean bajas concentraciones, menos del 1%, de electrólitos como el cloruro de sodio o de potasio para inducir la floculación. Las sales solubles en agua que poseen iones divalentes o trivalentes pueden ser consideradas, si las partículas están altamente cargadas.