

CASTELLANOS & CO.

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

AL SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 02-117251-00007-0000

Fecha: 0008-01-14-2012 DEC 2007 NUECREACIONE
DE PATENTES DE INVENCIÓN N° 177 PASSE NACIONAL II
Act 444 RESPUESTA REGIONAL Folios 36

Ref.: Expediente No. **02.117.251**

Solicitud de Patente de Invención para: **COMPOSICIONES QUE CONTIENEN COMPONENTES ACTIVOS TERAPEUTICAMENTE CON SOLUBILIDAD MEJORADA**

Solicitante: **ALLERGAN, INC**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. 11640, notificado por fijación en lista el 21 de septiembre de 2007 correspondiente al examen de fondo, estando dentro del término legal en los siguientes términos:

En primer lugar, presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones donde se han realizado las siguientes modificaciones con el fin de superar las objeciones hechas por su Despacho a la presente solicitud de patente.

Claridad

“Algunos términos no permiten dar claridad y concisión al documento”

Con el fin de superar esta objeción, el término para al menos ayudar ha sido eliminado del capítulo descriptivo con el fin de darle mayor claridad al mismo.

D-2911

COMPOSICIONES QUE CONTIENEN COMPONENTES ACTIVOS
TERAPÉUTICAMENTE CON SOLUBILIDAD MEJORADA.

REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA.

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U.S. 60 /218,206 radicada el 14 de julio de 2000.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION.

La presente invención se refiere a composiciones que contienen componentes activos terapéuticamente con solubilidad mejorada. Más particularmente, la invención se refiere a composiciones las cuales incluyen componentes activos terapéuticamente (TACs) y componentes efectivos para mejorar la solubilidad de los TACs en concentraciones efectivos terapéuticamente.

Los TACs en composiciones líquidas a menudo se benefician de ser solubles en los vehículos líquidos de tales composiciones. Tal solubilidad promueve una administración uniforme y exacta.

Adicionalmente, los TACs dispensados o administrados deben ser solubles en el sistema biológico o medio en el cual ellos son administrados , por ejemplo, para hacer efectiva o mejorar *in vivo* la difusión a través de las membranas celulares, o bicapas lipídicas. Además los TACs solubilizados proporcionan otros beneficios, por ejemplo, reducen la irritación de los tejidos que interactúan con los TACs.

Algunas veces es necesario incluir agentes solubilizantes en las composiciones para solubilizar los TACs. Sin embargo, la inclusión de agentes solubilizantes puede reducir la efectividad de los preservativos en las composiciones.

Por ejemplo, las ciclodextrinas se conocen ampliamente en la literatura por incrementar la solubilidad de componentes activos terapéuticamente poco solubles en agua. Sin embargo, los preservativos típicos se vuelven relativamente ineficientes por las ciclodextrinas a las concentraciones normales en estas composiciones.

Continúa siendo una necesidad proporcionar nuevas composiciones que contengan los TACs.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Se han descubierto nuevas composiciones contenedoras para los TACs. Las presentes composiciones tienen en cuenta una mejora sustancial en la solubilidad de los TAC sin afectar perjudicialmente la efectividad del preservativo o preservativos empleados. Se han encontrado componentes que mejoran la solubilidad (SECs), los cuales son muy efectivos mejorando la solubilidad de los TACs en las presentes composiciones y preferiblemente en los sistemas biológicos o medios en los cuales los componentes son introducidos. También, preferiblemente, tal solubilización permite la provisión de formas de dosificación de las drogas, mas fiables y reproducibles. Esta solubilidad mejorada de acuerdo con la presente invención se logra sustancialmente sin degradar la efectividad del preservativo. Adicionalmente se han descubierto composiciones contenedoras para los TAC las cuales incluyen preservativos que proporcionan ventajas sustanciales, por ejemplo, reduciendo las interacciones adversas con los TAC y/o con los pacientes a quienes se les han administrado las composiciones mientras se mantiene la efectividad del preservativo.

Las presentes composiciones incluyen componentes oxi-cloro, los cuales son efectivos ayudando por lo menos a preservar las composiciones sin afectar perjudicialmente los TACs y sustancialmente sin ser afectados perjudicialmente por los SECs. Es mas los presentes componentes oxi-cloro proporcionan una acción preservativa con daño reducido o incluso sustancialmente sin daño o irritación de los tejidos a los cuales se administra la presente composición.

Los presentes SECs, preferiblemente son efectivos en la solubilización de los TACs en el medio en el cual se introducen, por ejemplo, un medio biológico. Tal solubilización preferiblemente facilita el transporte ventajoso de los TACs a través de las membranas lipídicas.

Los TACs solubles para uso en las presentes composiciones incluyen aquellos componentes e.g., compuestos, mezclas de compuestos, mezclas de otros materiales útiles para proporcionar un beneficio terapéutico o efecto cuando son administrados a un paciente, e.g., a un paciente humano. Los TACs útiles en esta invención incluyen, sin limitación, antibacterianos, antihistamínicos, descongestionantes, anti-inflamatorios, antiparasitarios, mióticos, anticolinérgicos, adrenérgicos, antivirales, anestésicos locales, antihongos, amebicidas, tricomonicidas, analgésicos, midriáticos, drogas antiglaucoma, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agentes para diagnóstico oftálmico, agentes oftálmicos usados como adyuvantes en cirugía, agentes quelatantes, antineoplásicos, antihipertensivos, relajantes musculares, en diagnósticos y similares y mezclas de los mismos. Ejemplos específicos de tales TACs son convencionales y bien conocidos en el arte.

En una formulación, los TACs incluyen agonistas adrenérgicos, precursores de los mismos, metabolitos de los mismos y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, los TACs incluyen agonistas, 2-adrenérgicos por ejemplo, imino-imidazolinas, imidazolinas, imidazoles azepinas, tiazinas, oxazolinas, guanidinas, catecolaminas, sales biológicamente compatibles, y ésteres, y mezclas de los mismos. En una formulación, los TACs incluyen componentes de la quinoxalina. Los componentes de la quinoxalina incluyen la quinoxalina, sales biológicamente compatibles de la misma, ésteres de la misma, otros derivados de la misma y similares y mezclas de los mismos. Preferiblemente los componentes de la quinoxalina, incluyendo los derivados de la quinoxalina, son agonistas alfa-2-adrenérgicos. No limitados a ellos los siguientes son ejemplos de derivados de la quinoxalina: (2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina, 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina y sales biológicamente compatibles de los mismos, ésteres de los mismos, preferiblemente el tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina, y similares, y mezclas de los mismos. Mas adelante el tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina es nombrado como "Tartrato de Brimonidina".

En una formulación útil, el SEC es diferente de la ciclodextrina e incluye un componente polianiónico. Como se usa aquí, el término "componente polianiónico" se refiere a una entidad química, por ejemplo, especies cargadas aniónicamente, tales como un material polimérico cargado aniónicamente, el cual incluye mas que una carga aniónica discreta, múltiples cargas aniónicas discretas. Preferiblemente el componente polianiónico se selecciona de materiales poliméricos que tienen múltiples cargas aniónicas y mezclas de los mismos.

Particularmente los componentes polianiónicos útiles se seleccionan de polímeros aniónicos derivados del ácido acrílico (significa que incluye polímeros del ácido acrílico, acrilatos, y similares, y mezclas de los mismos), polímeros aniónicos derivados del ácido metacrílico (significa que incluye polímeros del ácido metacrílico, metacrilatos, y similares, y mezclas de los mismos), polímeros aniónicos derivados del ácido alginico (significa que incluye ácido alginico, alginatos, y similares, y mezclas de los mismos), polímeros aniónicos de aminoácidos (significa que incluye polímeros de aminoácidos, sales de aminoácidos, y similares, y mezclas de los mismos), y similares y mezclas de los mismos. Componentes polianiónicos muy útiles son aquellos seleccionados de derivados aniónicos de la celulosa y mezclas de los mismos, especialmente carboximetilcelulosas.

Preferiblemente el componente polianiónico es suficientemente aniónico para interactuar, o bien afectar, en particular incrementar la solubilidad de los TAC. Preferiblemente esta interacción es suficiente para dar al TAC sustancialmente una solubilidad completa a las concentraciones efectivas terapéuticamente. La cantidad de SEC en la composición está preferiblemente en el intervalo entre cerca de 0.1% (p/v) a cerca de 30% (p/v), mas preferiblemente cerca de 0.2% (p/v) a cerca de 10% (p/v), y aun mas preferiblemente cerca de 0.2% (p/v) a cerca de 0.6% (p/v).

Los componentes oxi-cloro incluidos en las presentes composiciones son efectivos al menos para ayudar en la preservación de las composiciones. Se pueden emplear algunos componentes oxi-cloro convenientes y efectivos para ayudar en la preservación de las composiciones. Tales componentes oxi-cloro incluyen, sin

limitación, componentes de hipoclorito, componentes de perclorato, componentes de clorito, y similares, y mezclas de los mismos.

En una formulación útil el componente oxi-cloro incluye un componente de un clorito. Preferiblemente, el componente clorito incluye dióxidos de cloro estabilizados, cloritos de metales alcalinos y similares y mezclas de los mismos. Los componentes de clorito son muy efectivos en las presentes composiciones y proporcionan efectividad en la preservación, a menudo en concentraciones relativamente reducidas, con pequeño o ningún efecto perjudicial sobre los tejidos en los cuales la composición se administra. Adicionalmente los componentes oxi-cloro e.g., los componentes de clorito, mantienen sustancialmente la efectividad preservativa en presencia de los SECs, por ejemplo, los componentes polianiónicos. Sin desear limitar la invención a alguna teoría particular o mecanismo de operación, se creó que tales componentes oxi-cloro están sustancialmente libres en la presencia de los SECs o no interactúan sustancialmente con los SECs.

Los componentes oxi-cloro pueden ser efectivos en la composición en cantidades menores que cerca del 1% (p/v) o cerca de 0.8% (p/v). En una formulación útil, los componentes oxi-cloro pueden estar en las composiciones en el intervalo de cerca de 500 ppm (p/v) o menos, preferiblemente cerca de 10 ppm (p/v) o cerca de 200 ppm (p/v).

En una formulación, se usan preservativos adicionales diferentes de los componentes oxi-cloro en las composiciones. Algunos componentes preservativos adecuados adicionales se pueden usar de acuerdo con la presente invención siempre y cuando sean compatibles con el componente oxi-cloro, el TAC y el SEC. Se pueden emplear componentes preservativos que sean bien conocidos y/o convencionalmente usados en el campo farmacéutico. Ejemplos incluidos, sin limitación, son el ácido sórbico, cloruros de benzalconio, clorbutoles y ésteres alquílicos del ácido p-hidroxibenzoico, y similares y mezclas de los mismos. Si se incluye un componente preservativo adicional éste preferiblemente está presente en una cantidad, junto con el componente oxi-cloro, para preservar efectivamente la composición.

Las composiciones incluyen un componente líquido como vehículo, por ejemplo, un componente líquido acuoso como vehículo. Preferiblemente las composiciones tienen un pH cerca de 7 o mayor, mas preferiblemente alrededor de 7 o hasta alrededor de 9.

En un amplio aspecto de la presente invención, las composiciones son tales que contienen un TAC, un SEC, un componente de clorito y un vehículo líquido acuoso. Preferiblemente el TAC es Tartrato de Brimonidina. El SEC es preferiblemente un derivado aniónico de la celulosa, mas preferiblemente una carboximetilcelulosa, por ejemplo, en una cantidad en el intervalo de cerca de 0.2% a cerca de 0.6% (p/v).

En otro aspecto amplio de la presente invención, las composiciones son tales que contienen un Tartrato de Brimonidina, un SEC, un componente de clorito y un componente líquido como vehículo. El Tartrato de Bromidina está presente en una cantidad efectiva para proporcionar el efecto deseado en un humano o en un animal después de que la composición sea administrada al humano o al animal, y el SEC es preferiblemente una carboximetilcelulosa.

En otro aspecto amplio de la presente invención, las composiciones son tales que contienen un TAC y un componente preservativo en una cantidad efectiva que ayude en la preservación de las composiciones. Preferiblemente los componentes preservativos incluyen, componentes oxi-cloro, tales como compuestos, iones, complejos, y similares los cuales son biológicamente aceptables, químicamente estables y no afectan perjudicialmente sustancial o significativamente los TAC en la composición o los pacientes a quienes se les administra la composición. Tales composiciones, preferiblemente son sustancialmente libres de ciclodextrinas.

Las composiciones presentes, preferiblemente son oftalmológicamente aceptables, e.g., las composiciones no tienen propiedades deletéreas o tóxicas que pudieran dañar los ojos de los humanos o los animales a quienes se les administren las composiciones.

Cualquier característica o combinaciones de características de los descritos aquí están incluidos en el alcance de la presente invención, con tal que las características incluidas en cualquiera de tales combinaciones no sean inconsistentes como estará claro

del contexto, de ésta especificación, y el conocimiento de una de las habilidades ordinarias en el arte.

Ventajas adicionales y aspectos de la presente invención están claros en la siguiente descripción detallada y en las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN BREVE DEL DIBUJO

La figura 1 es una gráfica de solubilidad del Tartrato de Brimonidina vs. pH a diferentes concentraciones de carboximetilcelulosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se proporcionan composiciones que comprenden TACs, SECs, y componentes oxi-cloro. Los TACs en las presentes composiciones se hacen mas solubles y pueden ser mas efectivamente utilizados como agentes terapéuticos. En las presentes composiciones se utilizan SECs adecuados para solubilizar los TACs, concurrentemente con componentes oxi-cloro, sin afectar perjudicialmente la efectividad preservativa de los componentes oxi-cloro. En otras palabras, los SECs empleados en las presentes composiciones pueden incrementar efectivamente la solubilidad de los TACs sin interferir sustancialmente con las funciones de los otros componentes de las composiciones. Los SECs empleados en las presentes composiciones pueden ser efectivos en la solubilización de los TACs ionizados, no ionizados o de ambos.

Los componentes oxi-cloro se incluyen en las presentes composiciones para ayudar en la preservación de las composiciones. Particularmente, los componentes oxi-cloro no son sustancialmente afectados perjudicialmente por los SECs presentes en las composiciones, es más , los componentes oxi-cloro en las composiciones son efectivos sustancialmente sin causar daño indebido o irritación del tejido al cual se administran las presentes composiciones.

Las presentes composiciones pueden, y preferiblemente se hace, incluir componentes líquidos como vehículos. Por ejemplo, los componentes tienen a menudo las características de un líquido, por ejemplo una solución líquida.

Los TACs actualmente útiles se escogen preferiblemente para beneficiarse de la presencia de los SECs y de los componentes oxi-cloro. En general, los TACs se proporcionan con solubilidad claramente incrementada, preferiblemente solubilidad claramente incrementada en agua, por la presencia de los SECs.

En las presentes composiciones los TACs, preferiblemente, tienen la solubilidad incrementada a pH's mayores que 7, comparada con TACs idénticos a concentraciones comparables, en composiciones similares, sin SECs. En las presentes composiciones los TACs tienen la solubilidad aumentada, mas preferiblemente, a pH's en el intervalo entre cerca de 7 a cerca de 10, comparada con TACs en composiciones similares, a concentraciones comparables, sin SECs.

Sin el deseo de limitar por alguna teoría o mecanismo de operación, se creó que los TACs solubilizados son más capaces de atravesar las membranas lipídicas que los TACs insolubilizados. Se creó además que los TACs solubilizados son físicamente mas pequeños y por lo tanto mas capaces de permear físicamente o difundir a través de membranas lipídicas.

En una formulación, Los SECs de esta invención son capaces de solubilizar los TACs presentes en los medios en los cuales sean puestos a concentraciones terapéuticamente efectivas. Preferiblemente, los medios biológicos en los que se ponen las presentes composiciones tienen pH's en el intervalo entre cerca de 7 a cerca de 9. Por ejemplo, una composición que comprende un SEC y un TAC puede administrarse a la córnea del ojo humano, la cual tiene un pH cerca de 7, en el que el TAC está sustancialmente solubilizado en el área de administración. Además, en una formulación, los TACs solubilizados por SECs en el área de administración, se difunden a través de las membranas lipídicas biológicas mas rápidamente que los TACs que no están solubilizados por SECs. La solubilización de los TACs, preferiblemente, reduce la irritación de los tejidos sensibles que estén en contacto o interactuando con los TACs.

Ejemplos de componentes terapéuticamente activos que se pueden incluir en las presentes composiciones son, pero no limitados a ellos, sustancias antibacterianas tal como antibióticos beta-lactama, tal como cefoxitina, n-formamidoiltienamicina y otros derivados de la tienamicina, tetraciclina, cloranfenicol, neomicina, carbenicilina, colistina, penicilina G, polimixina B, vancomicina, cefazolina, cefaloridina, quibrorifamicina, gramicidina, bacitracina y sulfonamidas; antibióticos aminoglicósidos tales como gentamicina, kanamicina, amikacina, sisomicina y tobramicina; ácido nalidíxico y sus análogos tal como norfloxacin y la combinación antimicrobiana fluoroalanina/pentizidona, nitrofurazonas y análogos de las mismas; antihistamínicos y descongestionantes tales como pirilamina, clorfeniramina, tetrahidrozolina, antazolina y análogos de la mismas; inhibidores de células mástil de descarga de histaminas, tales como cromolina; anti-inflamatorios tales como cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, prednisona, metilprednisolona, medrisona, fluorometolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, triamcinolona, indainetacina, sulindac, sus sales y sus correspondiente sulfuros, y análogos de los mismos; mióticos y anticolinérgicos tales como ecotiofato, pilocarpina, salicilato de fisostigmina, diisopropilfluorofosfato, epinefrina, dipivaloilepinefrina, yoduro de ecotiofato de neostigmina, bromuro de demecarina, cloruro de carbamoil colina, metacolina, betanecol, y análogos de los mismos; midriáticos tales como atropina, homatropina, escopolamina, hidroxianfetamina, efedrina, cocaína, tropicamida, fenilefrina, ciclopentolato, oxifenonio, eucotropina; y similares y mezclas de los mismos.

Otros TACs son: Drogas antiglaucoma, por ejemplo, timolol y especialmente su sal maléica y R-timolol y una mezcla de timolol, R-timolol con pilocarpina; otros agonistas adrenérgicos y/o antagonistas tales como epinefrina y un complejo de epinefrina, o prodrogas tales como bitartrato, borato, clorhidrato, y derivados de la dipivefrina; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, diclorfenamida, 2-(p-hidroxifenil)-tiotiofenosulfonamida, 6-hidroxi-2-benzotiazolsulfonamida, y 6-pivaloiloxi-2-benzotiazolsulfonamida; compuestos antiparasitarios y/o antiprotozoicos tales como ivermectina, pirimetamina, trisulfapirimidina, clindamicina y preparaciones corticosteroides; compuestos con actividad antiviral tales como aciclovir, 5-yodo-2'-deoxiuridina (IDU), adenosina arabinosido (Ara-A), trifluorotimidina, interferon, y agentes

inductores de interferon tales como poli :C, agentes anti-micóticos tales como anfotericina B, nistatina, flucitosina, natamicina y miconazol; agentes anestésicos tales como etidocaina, cocaína, benoxinato, clorhidrato de dibucaina, clorhidrato de diclonina, naepaina, clorhidrato de fenacaina, piperocaina, clorhidrato de proparacaina, clorhidrato de tetracaina, hexilcaina, bupivacaina, lidocaina, mepivacaina y prilocaina; agentes de diagnostico oftálmico, tales como: (a) aquellos usados para examinar la retina tal como fluoresceína de sodio, (b) aquellos usados para examinar la conjuntiva, córnea y aparato lacrimal, tales como fluoresceína y rosa de bengala y (C) aquellos usados para examinar la respuesta anormal de la pupila, tales como metacolina, cocaína, adrenalina, atropina, hidroxianfetamina y pilocarpina; agentes oftalmológicos utilizados como adyuvantes en cirugía, tales como alfa-quimotripsina y hialuronidasa; agentes quelatantes tales como ácido etilendiaminoteracético (EDTA) y deferoxamina; inmunosupresores y antimetabolitos tales como metotrexato, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina y azatioprina y combinaciones de los compuestos mencionados anteriormente, tales como combinaciones de antibióticos/antiinflamatorios, tal como la combinación de sulfato de neomicina y fosfato sódico de dexametasona y combinaciones concomitantemente usadas para el tratamiento de glaucoma, por ejemplo, una combinación de maleato de timolol y aceclidina; y similares, y mezclas de los mismos.

En una formulación preferida, los TACs útiles incluyen agonistas adrenérgicos. Los agonistas adrenérgicos, preferiblemente son moléculas que contienen aminas. También, los agonistas adrenérgicos preferiblemente son moléculas que contienen aminas con pKa's superiores a 7, preferiblemente cerca de 7 o cerca de 9.

Más preferiblemente, los TACs útiles incluyen agonistas alfa-adrenérgicos. Ejemplos de agonistas alfa-adrenérgicos incluyen, pero no limitados a ellos; adrafinil, adrenolona, amidafrina, apraclonidina, budralazina, clonidina, ciclopentamina, detomidina, dimetrofina, dipivefrina, efedrina, epinefrina, fenoxazolina, guanabenz, guanfacina, hidroxianfetamina, ibopamina, indanazolina, isometepteno, mefentermina, metaraminol, metoxamina, metilhexanamina, metizolena, midodrina, nafazolina, norepinefrina, norfenefrina, octodrina, octopamina, oximetazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenilpropilmetilamina, foledrina, propilhexedrina, pseudoefedrina, rilmenidina, sinefrina,

tetrahidrozolina, tiamenidina, tramazolina, tuaminoheptano, timazolina, tyramina, xilometazolina, y similares y mezclas de los mismos.

En una formulación todavía mas preferida, Los TACs útiles incluyen agonistas alfa-2-adrenérgicos. El término "agonista alfa-2-adrenérgico", como se usa aquí, incluye: entidades químicas tales como compuestos, iones, complejos y similares, tales que producen una respuesta neta simpatolítica que resulta en un acomodamiento incrementado, por ejemplo, uniendo los receptores alfa-2-presinápticos sobre las terminales nerviosas simpáticas postgangliónicas, o, por ejemplo, a los receptores alfa-2-postsinápticos sobre las células del músculo liso. Una respuesta simpatolítica se caracteriza por la inhibición, disminución, o prevención de los efectos de impulsos llevados por el sistema nervioso simpático. Los agonistas alfa-2-adrenérgicos de la invención se unen a los receptores alfa-2-adrenérgicos presinápticamente, causando retroalimentación negativa para disminuir la descarga de norepinefrina neuronal. Adicionalmente, ellos también trabajan sobre los receptores alfa-2-adrenérgicos postsinápticamente, inhibiendo los receptores beta-adrenérgicos estimulando la formación de AMP cíclico, lo que contribuye a la relajación del músculo ciliar, en adición a los efectos de receptores alfa-2-adrenérgicos postsinápticos sobre otras vías intracelulares. La actividad sobre los receptores alfa-2-adrenérgicos bien sea pre o postsináptica produce una disminución en la influencia adrenérgica. La disminución de la influencia adrenérgica produce un aumento en la contracción resultante de las inervaciones colinérgicas. Los agonistas alfa-2-adrenérgicos también incluyen compuestos que tienen actividad neuroprotectora. Por ejemplo, la 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalinas es un agonista alfa-2-adrenérgico que tiene una actividad neuroprotectora a través de un mecanismo desconocido.

Sin limitar la invención a los grupos específicos y compuestos de la lista, la siguiente es una lista de agonistas adrenérgicos útiles en esta invención: iminoimidazolininas, incluyendo clonidina, apraclonidina; imidazolininas, incluyendo nafazolina, ximetazolina, tetrahidrozolina, y tramazolina; imidazoles incluyendo detomidina, medetomidina, y dexmedetomidina; azepinas incluyendo B-HT 920 (6-alil-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-tiazol[4,5-d]-azepina y B-HT 933; tiazinas, incluyendo xilazina;

oxazolinas, incluyendo rilmenidina ; guanidinas, incluyendo guanabenz y guanfacina; catecolaminas y similares.

Los agonistas alfa-2-adrenérgicos, particularmente útiles, incluyen componentes de la quinoxalina. En una formulación los componentes de la quinoxalina incluyen : quinoxalina, derivados de la misma y mezclas de la misma. Preferiblemente, los derivados de la quinoxalina incluyen (2-imidozolin-2-ilamino) quinoxalina, Mas preferiblemente los derivados de la quinoxalina incluyen 5-haluro-6-(2-imidozolin-2-ilamino) quinoxalina. El haluro de 5-haluro-6-(2-imidozolin-2-ilamino) quinoxalina puede ser un fluoruro, un cloruro, un yoduro, o preferiblemente, un bromuro para formar 5-bromo-6-(2-imidozolin-2-ilamino) quinoxalina . Aun mas preferiblemente , los derivados de la quinoxalina a ser utilizados de acuerdo con esta invención incluye un tartrato de 5-bromo-6-(2-imidozolin-2-ilamino) quinoxalina , o Tartrato de Brimonidina.

Otros derivados de la quinoxalina útiles son bien conocidos. Por ejemplo, los derivados útiles de la quinoxalina incluyen los divulgados por Burke et al patente de U. S. 5,703, 077. También ver Danielwicz et al 3, 890, 319. Cada uno de los divulgados por Burke et al, Danielwicz et al, están aquí dentro incorporados en su totalidad en las referencias.

La quinoxalina y derivados de la misma, por ejemplo Tartrato de Brimonidina, contienen amina y preferentemente tienen pka's mayores que 7, preferiblemente cerca de 7.5 a 9.

Análogos de los compuestos anteriores que funcionan como agonistas alfa-2-adrenérgicos también se entienden específicamente cubiertos por la invención.

Preferiblemente, los agonistas alfa-2-adrenérgicos, por ejemplo los enlistados anteriormente, son eficaces para activar uno o más de los receptores alfa-2A-adrenérgicos, receptores alfa-2B-adrenérgico y receptores alfa-2D-adrenérgicos.

Otros TACs útiles incluyen los agentes hipotensivos oculares (Woodward et al U.S. Patent No 5,688,819), ciclosporinas (Ding et al U.S. Patent No 5,474,979),

lágrimas andrógenas (Sullivan U.S. Patent No 5,620,921), derivados de la piranoquinolinona (Cairns et al U.S. Patent No 4,474,787), compuestos que tienen actividades retinoides (Chandraratna U.S. Patent No 5,089,509), ácidos Ketorolac/pirrol-1-carboxílico (Muchowski et al U.S. Patent No 4,089,969), derivados de ofloxacinas / benzoxazinas (Hayakawa et al U.S. No 4,382,892), memantinas (Lipton et al U.S. Patent No 5,922,773), antagonistas RAR (Klein et al U.S. Patent No 5,952,345), agonistas RAR-alfa (Teng et al U.S. Patent No 5,856,490). Cada una de las divulgadas referidos en las patentes anteriores están aquí incorporadas en su totalidad en las referencias.

En una formulación los TACs, por ejemplo Tartrato de Brimonidina, están sustancialmente no ionizados en la composición. En otras formulaciones los TACs están sustancialmente no ionizados en el medio al cual son suministrados, por ejemplo la córnea del ojo humano.

Sin deseo de limitar por alguna teoría o mecanismo de acción, se cree que las formas no ionizadas de los TACs facilitan su permeación a través de membranas bicapas lipídicas.

Algunos SECs adecuados, diferentes de la ciclodextrina, se pueden emplear de acuerdo con la presente invención. En una formulación los SECs incluyen componentes de la pirrolidinona. Ejemplos de componentes de la pirrolidinona son la polivinil-pirrolidinonas, derivados de la misma y mezclas de los mismos. En una formulación preferida, los SECs incluyen componentes polianiónicos. Los componentes polianiónicos útiles incluyen, pero no limitado a ellos, aquellos materiales que son efectivos para incrementar claramente la solubilidad, preferiblemente la solubilidad en agua, de TACs pobremente solubles y/o mejorar la estabilidad de los TACs y/o reducir los efectos secundarios indeseados de los TACs. Además, el componente polianiónico es preferiblemente oftálmicamente aceptable a las concentraciones usadas. Adicionalmente, el componente polianiónico incluye, preferiblemente, tres (3) o mas cargas aniónicas (cargas negativas). En el evento que el componente polianiónico sea un material polimérico, se prefiere que cada una de las unidades repetidas del material polimérico, incluya una carga aniónica discreta. Los componentes aniónicos particularmente útiles son aquellos que son solubles en agua, por ejemplo, solubles a las concentraciones usadas

en la actualidad en medios líquidos acuosos, tales como un medio líquido acuoso que contenga el componente polianiónico y el componente de clorito.

El componente polianiónico preferiblemente es suficientemente aniónico para interactuar con el TAC. Tal interacción se cree es deseable para solubilizar el TAC y/o mantener el TAC soluble en el componente vehículo, por ejemplo un medio líquido.

Los componentes polianiónicos también incluyen uno o mas materiales poliméricos que tienen múltiples cargas aniónicas. Como ejemplos están:

Metal carboximetilalmidones

Metal carboximetilhidroxietilalmidones

Poliacrilamidas hidrolizadas y poliacrilonitrilos

Heparina

Homopolímeros y copolímeros de uno o mas de :

Acidos acrílicos y metacrílicos

Acrilatos y metacrilatos de metal

Acido algínico

Alginatos de metal

Acido vinilsulfónico

Vinilsulfonatos de metal

Aminoácidos tales como ácido aspártico, ácido glutámico y similares

Sales de aminoácidos con metal

Acido p-estirnosulfónico

p-Estirenosulfonatos de metal

Acidos 2-metacrililoiloxietilsulfónicos

2-metacrililoiloxietilsulfonatos de metal

Acidos 3-metacrililoiloxi-2-hidroxipropilsulfónicos

3-metacrililoiloxi-2-hidroxipropilsulfonatos de metal

Acidos 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónicos

2-acrilamido-2-metilpropanosulfonatos de metal

Acido alilsulfónico

Alilsulfonato de metal y similares

En una formulación, los componentes polianiónicos incluyen polisacáridos aniónicos diferentes de las ciclodextrinas, los cuales tienden a estar en las formas ionizadas a pH's altos, por ejemplo a pH's de cerca de 7 o mayores. Los siguientes son algunos ejemplos de polisacáridos aniónicos que pueden ser empleados de acuerdo con esta invención.

La polidextrosa es un polímero de condensación de dextrosas unidas al azar, el cual es sólo parcialmente metabolizado por los mamíferos. El polímero puede contener cantidades menores de sorbitol, ácido cítrico y glucosa unidos.

El sulfato de condroitina, también conocido como condroitina sodio sulfato es un mucopolisacárido que se encuentra en cada parte de los tejidos humanos, específicamente en cartílagos, huesos, tendones, ligamentos, y paredes vasculares. Este polisacárido se extrae y purifica a partir de cartílago de tiburones.

La carragenina es un polisacárido lineal que tiene unidades repetidas de galactosa y 3,6-anhidrogallactosa las cuales pueden estar sulfatadas o no, y están unidas entre sí por enlaces glicosídicos beta 1-3 y beta 1-4 alternados. La carragenina es un hidrocoloide el cual se extrae por calentamiento a partir de varias especies de algas marinas rojas y del musgo irlandés.

Las maltodextrinas son polímeros de glucosa solubles en agua, las cuales se forman por reacción del almidón con un ácido y/o enzimas en presencia de agua.

Otros polisacáridos útiles en la presente invención, son materiales coloides hidrofílicos e incluyen las gomas naturales tales como la goma gellan, gomas de alginato i.e., y las sales de amonio y metales alcalinos del ácido algínico y mezclas de las mismas. Adicionalmente es útil el quitosan, nombre mas común para la quitina deacetilada. La quitina es un producto natural que contiene poli-(N-acetil-D-glucosamina). La goma gellan se produce por fermentación de pseudomonas elodea para dar un heteropolisacárido extracelular. Los alginatos y el quitosan se encuentran disponibles como polvos secos en

Protan, Inc., Commack, N.Y. La goma gellan se encuentra disponible en Kelco División of Merck & Co., Inc., San Diego, California.

Generalmente entre los alginatos pueden estar los alginatos solubles en agua que incluyen alginatos de metales alcalinos tales como sodio, litio, potasio, rubidio y cesio en la forma de sales del ácido algínico, también como sales de amonio, y alginatos solubles de alguna base orgánica tal como alginatos de mono-, di-, o tri-, etanolamina, alginatos de anilina, y similares. Generalmente se usan para obtener el gel de las composiciones de la presente invención: cerca de 0.2% a cerca de 1% en peso y preferiblemente cerca de 0.5% a cerca de 3.0 % por peso de gellan, polisacáridos iónicos de alginato o quitosan, sobre la base del peso total de la composición.

Una clase particularmente útil de componentes polianiónicos incluye los derivados aniónicos de la celulosa. Los derivados de la celulosa aniónica incluyen : metal carboximetilcelulosas, metal carboximetilhidroxietilcelulosas e hidroxipropilmetilcelulosas y derivados de las mismas.

Los presentes componentes polianiónicos pueden existir en el estado no ionizado, por ejemplo, en el estado sólido, en combinación con un ión acompañante o contraión, en particular una pluralidad de cationes discretos igual en número al número de cargas aniónicas discretas, por lo que el componente polianiónico no ionizado está eléctricamente neutro. Por ejemplo, los componentes polianiónicos no ionizados pueden estar presentes en la forma ácido y/o en combinación con uno o mas metales. Subsecuentemente , los componentes polianiónicos son preferiblemente aceptables oftálmicamente, por eso es preferible que el metal asociado con el componente polianiónico no ionizado sea oftálmicamente aceptable en las concentraciones usadas. Metales particularmente útiles incluyen los metales alcalinos, por ejemplo, sodio y potasio, los metales alcalinotérreos, por ejemplo, calcio y magnesio, y mezclas de los mismos. El sodio es muy útil como contraión en los componentes polianiónicos no ionizados. En la presente invención también se pueden emplear componentes polianiónicos no ionizados combinados con cationes distintos del H^+ y cationes metálicos.

En una formulación preferida, los polímeros polianiónicos son ciclados. Los polímeros aniónicos ciclados incluyen menos de diez unidades monoméricas. Es mas preferible que los polímeros polianiónicos ciclados incluyan menos de seis unidades monoméricas.

La cantidad de SEC no es de importancia crítica en las presentes composiciones, y es tan grande como sea necesario para incrementar al menos un poco la solubilidad del componente agonista 2-adrenérgico y ser aceptable biológicamente. Tal cantidad debe ser efectiva para lograr la función o funciones deseadas en la presente composición y/o después de la administración en humanos o animales. En una formulación la cantidad de SEC, preferiblemente el componente polianiónico, es suficiente para complejar al menos en una mayor cantidad, y mas preferiblemente todo el TAC presente en la composición. En una formulación útil, la cantidad del componente polianiónico en la presente composición está en el intervalo de cerca de 0.1% a cerca de 30% (p/v) o mas de la composición. Preferiblemente, la cantidad del componente polianiónico está en el rango de cerca de 0.2% (p/v) a cerca de 10% (p/v). Mas preferiblemente, la cantidad de componente polianiónico está en el intervalo de cerca de 0.2% (p/v) a cerca de 0.6% (p/v). Aun mas preferiblemente el componente polianiónico es carboximetilcelulosa y está presente en la composición en el intervalo de entre cerca de 0.2% a cerca de 0.6% (p/v). Una concentración de carboximetilcelulosa particularmente útil en la presente composición es de cerca de 0.5%.

En una formulación la carboximetilcelulosa puede ayudar a solubilizar los TACs ionizados. En otra formulación, la carboximetilcelulosa puede ayudar a solubilizar los TACs no ionizados. En una formulación prefrida, la carboximetilcelulosa ayuda a solubilizar el Tartrato de Brimonidina ionizado. Mas preferiblemente la carboximetilcelulosa ayuda a solubilizar el tartrato de Brimonidina no ionizado.

En una formulación amplia, los componentes preservativos se seleccionan tanto para ser efectivos y eficaces como preservativos en la presente composición, es decir en presencia de SECs, así como para que tengan, preferiblemente, una toxicidad reducida y mas preferiblemente no tóxicos, sustancialmente, cuando se administran a humanos o animales.

Los preservativos que se usan comúnmente en las composiciones farmacéuticas, a menudo son menos efectivos cuando se usan en presencia de agentes solubilizantes. En ciertos casos, esta reducción en la eficacia preservativa puede ser compensada usando cantidades mayores del preservativo. Sin embargo si están involucrados tejidos sensibles o delicados del cuerpo, esta propuesta puede no ser adecuada si el preservativo en si mismo puede causar reacciones adversas o sensibilidad en los humanos o animales a quienes la composición se administre.

Preferiblemente, los presentes componentes preservativos o componentes efectivos en ayudar a preservar las composiciones, son efectivos en concentraciones menores que cerca del 1% (p/v) o cerca de 0.8% (p/v) y puede ser 500 ppm(p/v) o menores, por ejemplo, en el intervalo de cerca de 10 ppm (p/v) o menor que cerca de 200 ppm (p/v). Componentes preservativos o componentes efectivos en ayudar a preservar las composiciones de acuerdo con la presente invención incluyen preferiblemente, pero no limitados a ellos, aquellos que forman complejos con el componente polianiónico en menor grado que el cloruro de benzalconio.

Ejemplos de los componentes efectivos en ayudar a preservar las composiciones, preferiblemente con el TAC en ellas, incluyen, pero no limitados estos, son componentes preservativos oxidativos, por ejemplo componentes oxi-cloro, peróxidos, persales, perácidos, y similares, y mezclas de los mismos. Ejemplos específicos de componentes oxi-cloro útiles como preservativos de acuerdo con la presente invención incluyen componentes hipoclorito, por ejemplo hipocloritos; componente clorato, por ejemplo cloratos; componentes perclorato, por ejemplo percloratos; y componentes clorito. Ejemplos de componentes clorito incluyen el dióxido de cloro estabilizado (SCD), metal cloritos, tales como cloritos de metales alcalinos y alcalinotérreos, y similares y mezclas de los mismos. El clorito de sodio grado técnico (o grado USP) es muy útil como componente preservativo. La composición química exacta de algunos componentes clorito, por ejemplo el SCD, no es completamente conocida. La fabricación o producción de ciertos componentes clorito está descrita en McNicholas U.S. Patent 3,278,447, la cual está incorporada en su totalidad aquí en las referencias. Ejemplos específicos de productos SCD útiles incluyen los vendidos en el mercado con la marca Dura Klor por Rio

Linda Chemical company, Inc., y los vendidos bajo la marca Anthium Dioxide por International Dioxide, Inc., Un SCD especialmente útil es un producto vendido bajo la marca Purite® por Allergan, Inc. Otros ejemplos de componentes preservativos oxidativos incluyen componentes peroxi. Por ejemplo, cantidades traza de componentes peroxi estabilizados con un estabilizador de peróxido de hidrógeno tal como el ácido dietilentríamino-penta (metileno fosfónico) o ácido 1-hidroxietilideno-1,1-difosfónico, puede utilizarse como un preservativo para el uso en componentes diseñados para ser usados en el medio ocular. También, virtualmente cualquier componente peroxi puede usarse si se hidroliza en agua para producir peróxido de hidrógeno. Ejemplos de tales fuentes de peróxido de hidrógeno, que proporcionan una cantidad resultante eficaz de peróxido de hidrógeno, incluyen perborato de sodio decahidratado, peróxido de sodio y peróxido de urea. Se ha encontrado que el ácido peracético, un compuesto peroxi orgánico, no puede estabilizarse utilizando el presente sistema. Ver, por ejemplo, Martín et al U. S. Patent No. 5, 725, 887, que está divulgado aquí en su totalidad en las referencias.

En una formulación amplia de la invención, los preservativos adicionales diferentes de los componentes oxidativos pueden ser incluidos en las composiciones. La escogencia de preservativos depende de la ruta de administración. Preservativos convenientes para las composiciones a ser administrados a través de una ruta pueden poseer propiedades perjudiciales que evitan su administración por otra ruta. Para las composiciones nasales y oftálmicas, los preservativos preferidos incluyen compuestos de amonio cuaternario, en particular la mezcla de compuestos de alquil-bencil-dimetil amonio y similares conocidos genéricamente como "cloruros de benzalconio". Para las composiciones a ser administradas por la inhalación, sin embargo, el preservativo preferido es clorbutol y similares. Otros preservativos que pueden usarse, sobre todo para las composiciones a ser administradas rectalmente, incluyen ésteres de alquilo del ácido del p-hidroxibenzóico y similares y mezclas de los mismos, tal como la mezcla de ésteres de metilo, etilo, propilo y butilo que se venden bajo el nombre comercial "Nipastat."

En otro aspecto amplio de la presente invención, se proporcionan composiciones que comprenden un TAC, un componente preservativo en una cantidad eficaz para ayudar en la preservación, preferiblemente en una cantidad efectiva para preservar, las composiciones y un componente líquido de vehículo. Preferiblemente, los

componentes preservativos incluyen componentes oxi-cloro, tales como compuestos, iones, complejos y similares que (1) no hagan sustancialmente o significativamente efectos perjudiciales a los TACs en las composiciones o los pacientes a quienes las composiciones se administran, y (2) que sean sustancialmente aceptables biológicamente y químicamente estables. Tales composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden un TAC, un componente oxi-cloro, y el componente del vehículo líquido, y preferiblemente está sustancialmente libre de ciclodextrinas.

Los componentes del vehículo útiles en la presente invención se seleccionan no-tóxicos y que no tengan efecto perjudicial sustancial en las presentes composiciones, en el uso de las composiciones o en el humano o animal a quienes las composiciones se administran. En una formulación, el componente del vehículo es un vehículo líquido. En una formulación preferida, el componente del vehículo es un componente del vehículo líquido acuoso. Un componente del vehículo líquido acuoso particularmente útil es un derivado salino, por ejemplo, una solución salina convencional o una solución salina amortiguada convencional. El vehículo líquido acuoso tiene un pH preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 o aproximadamente 10, más preferiblemente entre aproximadamente 6 a aproximadamente 8, y todavía más preferiblemente aproximadamente 7.5. El medio líquido tiene preferiblemente un nivel aceptable de tonicidad oftálmica, por ejemplo, de por lo menos cerca de 200 mOsmol/kg, más preferiblemente en el intervalo de cerca de 200 a cerca de 400 mOsmol/kg. En una formulación especialmente útil, la osmolalidad o tonicidad de los componentes del vehículo corresponden sustancialmente a la tonicidad de los fluidos del ojo, en particular el ojo humano.

En una formulación, los componentes del vehículo que contienen los TACs, SECs y preservativos pueden tener viscosidades de más de aproximadamente 0.01 centipoises (cps) a 25°C, preferiblemente más de aproximadamente 1 cps, aun más preferiblemente más de aproximadamente 10 cps a 25°C. En una formulación preferida, la composición tiene una viscosidad de aproximadamente 50 cps a 25°C y contiene una solución salina amortiguadora convencional, una carboximetilcelulosa y Tartrato de Brimonidina .

Para asegurar que el pH del componente del vehículo líquido acuoso, y así el pH de la composición, se mantenga dentro del intervalo deseado, el componente del vehículo líquido acuoso puede incluir al menos un componente amortiguador. Aunque cualquier componente amortiguador conveniente puede emplearse, se prefiere seleccionar tal componente para no producir una cantidad significativa de dióxido de cloro o generar cantidades significantes de gas, tal como CO_2 . Se prefiere que el componente amortiguador sea inorgánico. En la presente invención se usan ventajosamente componentes amortiguadores de metales alcalinos y alcalino-térreos.

Se puede emplear cualquier componente o componentes con tonicidad aceptable oftálmicamente, con tal que dicho componente o componentes sean compatibles con los otros ingredientes del componente líquido acuoso del vehículo y no tengan propiedades deletéreas o tóxicas que pudieran dañar el humano o animal a quienes las composiciones presentes se administren. Los ejemplos de componentes de tonicidad útiles incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, dextrosa, glicerina, propilenglicol y mezclas de los mismos. En una formulación, el componente de tonicidad se selecciona de las sales inorgánicas y mezclas de las mismas.

Las composiciones presentes pueden presentarse convenientemente como soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o líquidos no-acuosos, o como emulsiones líquidas aceite-en-agua o agua-en-aceite. Las composiciones presentes pueden incluir uno o mas ingredientes adicionales como diluyentes, saborizantes, tensoactivos, espesantes, lubricantes, y similares, por ejemplo, los ingredientes adicionales que son convencionalmente empleados en composiciones del mismo tipo general.

Las presentes composiciones en la forma de suspensiones acuosas pueden incluir excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas, tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes de origen natural como fosfátidos, por ejemplo lecitina o productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de

ácidos grasos y un hexitol tal como mono-oleato de sorbitol-polioxietileno, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de los ácidos grasos y anhídrido de hexitol, por ejemplo, mono-oleato de sorbitan-polioxietileno y similares mezclas de los mismos. Dichas suspensiones acuosas también pueden contener a uno o mas agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o mas agentes endulzantes, como sacarosa, sacarina y similares y mezclas de los mismos.

Las presentes composiciones pueden formularse en forma de suspensiones aceitosas en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva, de ajonjolí, de coco, o en un aceite mineral semejante a la parafina líquida. Tales suspensiones pueden contener un agente espesante, por ejemplo la cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes endulzantes, como aquellos descritos anteriormente, y pueden agregarse agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable.

Las presentes composiciones también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva, aceite de araquis, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida, y similares y mezclas de los mismos. Los agentes emulsificantes convenientes pueden estar en fuentes naturales como gomas, por ejemplo, goma de acacia o tragacanto, su ocurrencia natural es en forma de fosfátidos, por ejemplo, lecitina de frijol de soya, y ésteres o ésteres parciales derivados de los ácidos grasos y anhídridos del hexitol, por ejemplo, mono-oleato del sorbitan, y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido del etileno, por ejemplo, mono-oleato de sorbitan polioxietileno. Las emulsiones pueden contener también agentes endulzantes y agentes saborizantes.

Las presentes composiciones en la forma de jarabes y elixires pueden ser formuladas con agentes endulzantes, por ejemplo, como se describió en otra parte aquí mismo. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, y agentes saborizantes y agentes colorantes.

El nivel de dosis específico para cualquier humano particular o animal depende de una variedad de factores que incluyen la actividad del componente activo empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de

administración, velocidad de excreción, combinación de drogas y la severidad de la condición particular de quien está bajo terapia.

Los siguientes ejemplos, no limitantes, ilustran ciertos aspectos de la presente invención.

EJEMPLO 1

El Tartrato de Brimonidina tiene un pka cerca de 7.78. El perfil de pH-solubilidad del Tartrato de Brimonidina al 0.5% (p/v) en una formulación para una solución oftálmica, se estableció en el rango de pH entre cerca de 5 a cerca de 8 a 23°C. De la tabla 1 se entenderá que pueden usarse concentraciones de agonistas adrenérgicos diferentes que 0.5%, en la medida que tengan actividad terapéutica. Igualmente, la temperatura puede variarse, por ejemplo, las curvas de solubilidad pueden realizarse a 37°C (98.6 °F). El vehículo de la formulación fue preparado disolviendo primero alcohol polivinílico (PVA) en agua. El PVA se agregó aproximadamente a 1/3 de la cantidad total requerida de agua purificada, con agitación constante. La suspensión se mezcló por 20-30 minutos y se calentó a 80-95 °C con agitación constante. La mezcla se retiró de la fuente de calor 1 hora después de haber alcanzado la temperatura de 80-90 °C y se agitó 10 minutos adicionales para asegurar homogeneidad (parte I). Los otros ingredientes de la solución oftálmica, salvo el Tartrato de Brimonidina, se disolvieron en un recipiente separado con otro 1/3 adicional de la cantidad total de agua purificada requerida (parte II). la mezcla de PVA (parte I) fue entonces transferida cuantitativamente a la parte II, usando para enjuague algunos volúmenes de agua purificada. La solución se ajustó a volumen final con agua purificada sin ajustar el pH.

El Tartrato de Brimonidina se pesó y se transfirió a un tubo de ensayo de 10 mL que contenía 5 mL del vehículo de la formulación descrito anteriormente. El pH de cada muestra se ajustó entonces al valor deseado usando hidróxido de sodio diluido y/o ácido clorhídrico diluido. Las muestras se pusieron en una gradilla sobre un plato de agitación a velocidad alta por 2 días para lograr una mezcla uniforme; se puso un

separador entre la gradilla y el plato de agitación para prevenir cualquier calentamiento de las muestras por difusión de calor del plato de agitación. Se supervisó la temperatura del laboratorio a lo largo del estudio para que estuviera a 23 ± 1 °C.

Al final de los dos días de agitación se midió el valor de pH de cada muestra, y entonces se puso aproximadamente 1mL de cada muestra en un tubo (de polipropileno) de microcentrífuga y se centrifugó a 4.000 rpm por 10 minutos. El sobrenadante se filtró a través de un unidad de filtración de $1\mu\text{m}$ (whatman, 13mm, PTFE). Las primeras 3-4 gotas del filtrado se desecharon; el resto del filtrado se recogió y se diluyó cuantitativamente con la fase móvil HPLC. La muestra diluida se inyectó entonces directamente en la columna de HPLC (Zorbax de Dupont, 250mm x 4.6mm, $5\mu\text{m}$) para el análisis del Tartrato de Brimonidina, para cuantificar la cantidad de Tartrato de Brimonidina. Se preparó un control de Tartrato de Brimonidina al 10.05% en el vehículo de la formulación a pH entre 6.3-6.5 y se analizó antes (sin tratar) y después de (tratado por centrifugación y filtración). Esto se hizo para evaluar la pérdida potencial del Tartrato de Brimonidina en estos dos pasos de la preparación de la muestra. Para asegurar reproducibilidad, el estudio se repitió en los días consecutivos.

TABLA 1.

Tartrato de Brimonidina al 0.5% en solución oftálmica

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje (p/v)</u>
Tartrato de Brimonidina	0.50
Cloruro de benzalconio, NF	0.005
Alcohol Polivinílico, USP	1.4
Cloruro de sodio, USP	0.66
Citrato de Sodio, dihidratado, USP	0.45
Acido clorhídrico, NF o	
Hidróxido de sodio, NF para el ajuste del pH	5-8
Agua purificada, USP	CS

Los datos de solubilidad del Tartrato de Brimonidina en los vehículos de la formulación se presentan en la tabla II. Los resultados muestran que la solubilidad del Tartrato de Brimonidina es altamente dependiente del pH y abarca más de dos órdenes de magnitud por encima del intervalo del pH de 5-8. La solubilidad disminuye abruptamente en la medida que el pH se incrementa. Los resultados para los controles tratado y no tratado son muy cercanos, sugiriendo que la centrifugación y la filtración no causan ninguna pérdida significativa del Tartrato de Brimonidina. Los dos perfiles de solubilidad obtenidos en los días consecutivos están de acuerdo entre sí.

TABLA II

Solubilidad del Tartrato de Brimonidina en soluciones oftálmicas con pH's entre 5 y 8

<u>Muestra</u>	<u>Estudio 1</u>		<u>Estudio 2</u>	
	<u>pH^a</u>	<u>Solubilidad^e</u>	<u>pH^a</u>	<u>Solubilidad^e</u>
1	5.55	≥ 164.4	5.50	≥ 200.6 ^b
2	5.92	132.6	5.92	160.8
3	6.14	30.4	6.05	50.1
4	6.57	7.55	6.90	3.19
5	7.00	2.69	7.40	1.19
6	7.45	1.17	7.77	0.63
7	7.83	0.62	7.86	0.58
8	----	----	7.88	0.543
Control no tratado	----	0.486 ^c	----	----
Control tratado	----	0.484 ^d	----	----

^a Medido después de agitar durante dos-días antes de retirar la muestra para la centrifugación y filtración.

^b Representa la concentración teórica basada en el peso de la muestra. La solución de la muestra indicaba claramente que toda el Tartrato de Brimonidina estaba disuelto.

^c La concentración del Tartrato de Brimonidina en el control antes del paso de la centrifugación y de la filtración.

^d La concentración del Tartrato de Brimonidina en el control después del paso de la centrifugación y del paso de la filtración.

^e % p/v.

EJEMPLO 2

Se determinaron los perfiles de pH-solubilidad del Tartrato de Brimonidina en composiciones (soluciones) que contienen SECs y componentes de oxi-cloro. Particularmente se determinaron, los efectos de la carboximetilcelulosa de sodio (CMC), un SEC; en la solubilidad de Tartrato del Brimonidina a varias condiciones de pH. Las diferentes concentraciones de CMC probadas con Tartrato de Brimonidina fueron 0%, 0.056%, 0.17%, 0.5%, 1.5%(p/v), tabla III.

Las muestras probadas también contenían componentes isotónicos, componentes amortiguadores, y dióxido de cloro estabilizado (purite™) tabla III. Carboximetilcelulosa de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio dihidratado, y el cloruro de magnesio hexahidratado eran calidad de USP. El ácido bórico y el borato de sodio decahidratado eran calidad NF

TABLA III

	<u>Muestra 1</u>	<u>Muestra 2</u>	<u>Muestra 3</u>	<u>Muestra 4</u>	<u>Muestra 5</u>
Tartrato de Brimonidina	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)
CMC	0.0 % (p/v)	0.056% (p/v)	0.17% (p/v)	0.5% (p/v)	1.5% (p/v)
Dióxido de cloro ^a estabilizado	0.005% (p/v)	0.005% (p/v)	0.005% (p/v)	0.005% (p/v)	0.005% (p/v)
Cloruro de sodio	0.58% (p/v)	0.58% (p/v)	0.58% (p/v)	0.58% (p/v)	0.58% (p/v)
Cloruro de potasio	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)
Cloruro de calcio dihidratado	0.02% (p/v)	0.02% (p/v)	0.02% (p/v)	0.02% (p/v)	0.02% (p/v)
Cloruro de magnesio hexahidratado	0.006% (p/v)	0.006% (p/v)	0.006% (p/v)	0.006% (p/v)	0.006% (p/v)
Acido bórico	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)
Tetraborato de sodio decahidratado	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)

^a Vendido bajo la marca Purite™ por Allergan. Inc.

Cada una de las muestras 1 a 5 fueron llevadas a un intervalo de pH entre cerca de 7 a cerca de 10. Las ampollas que contenían las muestras en solución se colocaron en un rotador de laboratorio y se dejaron quince días a temperatura ambiente (aprox. 21 °C) para estabilización. Las muestras en solución se filtraron usando una jeringa de acetato de celulosa polisulfonado de 25mm de diámetro, tipo filtro con un tamaño de poro de 0.45 µm. Las soluciones filtradas se analizaron para cuantificar Brimonidina.

Se uso HPLC con técnicas de detección convencionales para determinar las concentraciones de Tartrato de Brimonidina soluble. En la tabla IV, la solubilidad se traza contra el pH para cada concentración de CMC. Los puntos de los datos experimentales se ajustaron a una ecuación de Henderson-Hasselbalch modificada, que usa una rutina no lineal de mínimos cuadrados (Deltagraph 4.0 version 4.0 Deltapoint, Inc.), Figura 1. Los valores R^2 muestran la buena correlación entre los valores experimentales y la ecuación teórica que es mejor que 0.991.

TABLA 4

Solubilidad del Tartrato de Brimonidina (%)					
pH	0% CMC	0.056% CMC	0.17% CMC	0.5% CMC	1.5% CMC
6.67		0.9302		1.4464	
6.68	1.4256		1.4200		
6.93			0.7302		
7.10				0.3693	
7.11	0.2064	0.2828			
7.35					0.1904
7.56				0.1451	
7.68	0.0786				
7.77		0.0721			
7.81			0.0735		
8.10					0.0498
8.46				0.0313	
8.50	0.0286				
8.55			0.0328		
8.67					0.0311
9.93		0.0234			
9.94				0.0250	
10.05			0.0241		
10.09	0.0218				
10.11					0.0222

La figura 1 muestra claramente que la solubilidad del Tartrato de Brimonidina tiende a aumentar con el incremento de la concentración de CMC. Por ejemplo, a pH 7.5, la muestra con 0% de CMC tiene 1000 ppm de Tartrato de Brimonidina; con 0.56% de CMC, 1300 ppm; con 0.17% de CMC, 1300 ppm; y con 0.5% de CMC, 1600 ppm. A pH 7.5 la muestra con 1.5% de CMC tiene cerca de 1400 ppm, la cual es menor que una solución similar con 0.5%

de CMC. No es claro en este punto cual puede ser la causa de esta observación. No obstante la Brimonidina es mas soluble en una solución con 1.5% de CMC que sin CMC. ✓

La CMC es también efectiva para solubilizar el Tartrato de Brimonidina en un medio biológico. Por ejemplo en el medio biológico de la córnea.

Aunque esta invención ha sido descrita respecto de varios ejemplos específicos y formulaciones, debe entenderse que la invención no está limitada a ellos y que puede ser usada y diversamente practicada con el alcance las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

Una composición que comprende:

1. Una solución con pH entre 7 y 9 que contiene tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolín-2-ilamino) quinoxalina en una cantidad menor a 0.1904 % (p/v) efectiva para proveer un efecto terapéutico a un paciente a quien se administre la composición; un componente mejorador de la solubilidad en una cantidad efectiva para elevar la solubilidad del tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolín-2-ilamino) quinoxalina; un componente clorito en una cantidad efectiva para ayudar a preservar la composición, y un transportador líquido acuoso.
2. La composición de la reivindicación 1 donde el componente mejorador de solubilidad es carboximetilcelulosa.
3. La composición de la reivindicación 1 que es oftálmicamente aceptable.
4. La composición de la reivindicación 1 donde el componente mejorador de solubilidad es un componente polianiónico.
5. La composición de la reivindicación 1 donde el componente clorito se selecciona del grupo de hipocloritos, percloratos, oxi-cloros y mezclas de los mismos.
6. La composición de la reivindicación 5 donde el componente oxi-cloro comprende un componente clorito.
7. La composición de la reivindicación 6 donde el componente clorito comprende dióxido de cloro estabilizado.
8. La composición de la reivindicación 7 que es oftálmicamente aceptable.

It can be seen that the aqueous CELLOSIZE HEC based solutions were aiding in the solubilization of this amine based drug. At concentrations ranging from 0.5% to 2.0%, the solubility of tolbutamide increased from 75 ppm to 300 ppm. Without being bound to any particular theory, it appears that the solubilization of the drug may be taking place due to main chain interaction between the drug and polymer

The solubility increase of all these drugs was determined in water. Next, a medium with a lower pH, indicative of the pH of the stomach was investigated.

EXAMPLE 4

Samples were prepared in the same manner as described in Example 1. Physical dispersions of tolbutamide were prepared in CELLOSIZE HEC WP 09L in simulated gastric fluid (SGF, pH=1.1) at concentrations ranging from 0.5%-2.0%. Table 4 summarizes the pH both before and after drug addition as well as the maximum solubility of the drug in this medium. From this table, the solubility of tolbutamide did increase substantially from 75 ppm to 170 ppm in a 0.5% solution of hydroxyethyl cellulose. Hydroxyethyl cellulose not only increase the solubility of poorly water soluble drugs at neutral pH's but also increases solubility at low pH's.

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogada
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO.

ASUNTO	Radicación	02-117251
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	Nº 9 1 8 6
	Folios	006

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/US01/21551</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>09-07-2001</u>		

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. | <u>Descripción:</u> | Folios <u>51-79 y 88-89</u> como se radicó inicialmente.
Folios <u>161-189</u> como se radicó el 14-01-2008. |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios <u>80 a 87</u> como se radicó inicialmente.
Folios <u>190</u> como se radicó el 14-01-2008. |
| 1.3. | <u>Dibujos:</u> | Folios <u>2</u> como se radicó inicialmente. |
| 1.4. | <u>Prioridad:</u> | Folio <u>1</u> 14-07-2000, US, 60/218206 |
| 1.5. | <u>Respuesta del Solicitante:</u> | Folio <u>155-158</u> |

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: COMPOSICIONES QUE CONTIENEN COMPONENTES ACTIVOS TERAPEUTICAMENTE CON SOLUBILIDAD MEJORADA.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones 1-8: una solución con pH entre 7-9, que contiene tartrato de 5-bromo-6-(2-imidizolin-2-ilamino) quinoxalina (Brimonidina tartrato) en cantidad menor a 0,1904% (p/v), un componente mejorador de solubilidad en cantidad efectiva y un componente clorito en una cantidad efectiva y un transportador líquido acuoso.

El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener una composición acuosa (solución) que permitan aumentar la solubilidad de Brimonidina tartrato mediante compuestos solubilizantes adecuados que no degraden la efectividad del agente preservante.

Para **solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona una composición de una solución con pH entre 7-9, conformada por Brimonidina tartrato - en cantidad menor a 0,1904% (p/v)-, un componente mejorador de solubilidad (carboximetilcelulosa) y un componente preservante oxi-cloro (dióxido de cloro estabilizado) en cantidades efectivas y un transportador líquido acuoso.

La presente invención se cataloga en A61K 31/557, A61K 47/38, A61K 47/02, A61K 9/08, de acuerdo con la Clasificación internacional de Patentes (IPC).

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De la revisión del capítulo reivindicatorio esta Oficina se permite hacer las siguientes observaciones:

Existe falta de claridad y concisión por términos como "en una cantidad menor a", "en cantidad efectiva para".

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con los requisitos de tener claridad y concisión de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 14-07-2000, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 0012137	Preserved cyclodextrin-containing compositions	9-03-2000
D2	WO 9819708	Method for enhancing the solubility of substantial water-insoluble compounds	14-05-1998

Anterioridad D1 en folios 130-139 y D2 en folios 140-146 y 191

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente solicitud de patente busca protección en las reivindicaciones 1-8 para una solución con pH entre 7-9, que contiene tartrato de 5-bromo-6-(2-imidizolin-2-ilamino) quinoxalina (Brimonidina tartrato) en cantidad menor a 0,1904% (p/v), un componente mejorador de solubilidad en cantidad efectiva y un componente clorito en una cantidad efectiva y un transportador líquido acuoso.

SOLICITUD	D1
Composición de solución	Composición
Tartrato de 5-bromo-6-(2-imidizolin-2-ilamino) quinoxalina Menos de 0,1904% (p/v)	Tartrato de 5-bromo-6-(2-imidizolin-2-ilamino) quinoxalina (Tartrato de brimonidina 0,2 % (p/v) Ejemplo 1 (folio 139)
Un componente mejorador de solubilidad Carboximetilcelulosa	Un componente mejorador de solubilidad Carboximetilcelulosa de sodio 0,5 % p/v
Un componente preservante Oxi-cloro Dióxido de cloro estabilizado	Un componente preservante Oxi-cloro Dióxido de cloro estabilizado 50 ppm
Un componente vehículo líquido Un líquido acuoso pH 7-9	Un componente vehículo líquido Vehículo acuoso pH 7,4
Oftalmológicamente aceptable	Oftalmológicamente aceptable (folio 131-132, 137, 139)
EFEECTO: obtener una solución en medio acuoso sin que disminuya la efectividad del agente preservante.	EFEECTO: obtener una composición en medio acuoso sin que disminuya la efectividad del agente preservante.

El documento D1 da a conocer una composición de Brimonidina tartrato 0,2 % (p/v), carboximetilcelulosa de sodio 0,5 % (p/v), dióxido de cloro estabilizado 50 ppm (p/v) como preservante, en medio acuoso a pH 7,4 junto con otros excipientes auxiliares para alcanzar la tonicidad (osmolaridad) y amortiguación deseada y ser una composición oftalmológicamente aceptable (ejemplo 1 folio 139, folio 131-132, 137).

D1 señala que la anterior composición pasó la prueba (USPET) de eficacia preservante, lo que indica que el dióxido de cloro estabilizado permaneció libre y fue efectivo como preservante (folio 139).

Por otra parte el documento D2, explícitamente nombra las carboximetilcelulosas como mejoradores de solubilidad de un compuesto sustancialmente insoluble en medios acuosos, y enfatiza que la solubilidad de éstos puede ser aumentada en (10-500) % o más, por acción de dichos polímeros solubles en agua usados en concentraciones típicas de (0,1-25) % p/p y preferiblemente de (0,1-2) % p/p (folios 140-146).

Adicionalmente, D2 menciona que dichos polímeros no solo incrementan la solubilidad de fármacos pobremente solubles en agua a pH's bajos sino también a pH's neutros (folio 191).

En consecuencia, la única diferencia con D1, es que la presente solicitud menciona específicamente que es una solución con menos de 0,1904 % (p/v) del activo. Sin

embargo, aunque D1 no establece si la composición acuosa es una solución al tener 0,2% (p/v) del activo, en dicha composición ya existe la carboximetilcelulosa que estaría haciendo su papel de mejorador de solubilidad como lo establece D2 al afirmar que a pH's neutros también se presenta incremento de la solubilidad por derivados de celulosas, es decir que el efecto técnico ya se presentaba en tal composición aunque no alcanzase a disolver totalmente el activo.

La grafica 1 de la presente solicitud (folio 89) ratifica lo anterior, ya que a pH's neutros (ceranos a 7) se presenta incremento en la solubilidad del activo por la carboximetilcelulosa, incluso el mayor efecto mejorador de solubilidad se da a pH 7 con un descenso gradual a medida que crece el pH.

En consecuencia, un experto en la materia teniendo en cuenta que el problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de proporcionar una composición acuosa (solución) que permita aumentar la solubilidad del activo mediante compuestos solubilizantes adecuados que no degraden la efectividad del agente preservante, hubiese combinado las enseñanzas de D1 y D2 para lograr una composición como la reivindicada, estableciendo mediante ensayos rutinarios en la etapa de preformulación, la cantidad de activo que es capaz de ser disuelto por la sustancia mejoradora de solubilidad (carboximetilcelulosa) a diversas concentraciones de la misma y pH de la solución, sin denotar una actividad inventiva puesto que el efecto ya se presentaba en la composición de D1.

Por lo anterior no se considera que la solicitud cumpla con el requisito de nivel inventivo.

6. Conclusión

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 0012137	1-8	Nivel inventivo
D2	WO 9819708	1-8	Nivel inventivo

7. Respuesta al solicitante

- El solicitante pasa un nuevo capítulo descriptivo y un nuevo capítulo reivindicatorio con 8 reivindicaciones.

El capítulo reivindicatorio es aceptado por esta oficina, pero el nuevo capítulo descriptivo no se acepta puesto que se ha encontrado que aparte de eliminar términos que no le daban claridad, se han realizado cambios que no tienen explicación, por ejemplo en la tabla II se han realizado cambios de manera manual en los datos ya impresos. Para seguir el estudio se seguirá teniendo en cuenta el capítulo descriptivo (folios 51-79 y 88-89) como se radicó inicialmente

- El solicitante manifiesta que puesto que en el primer capítulo reivindicatorio no definía la proporción del activo ahora la define como de 0,1904% (p/v).

Sin embargo, en el primer capítulo reivindicatorio (folio 80-87) se daba el intervalo de concentración del componente mejorador de solubilidad y del componente oxi-cloro, lo que ahora no es tenido en cuenta ya que solamente se menciona "en cantidad efectiva para" y la proporción del activo se da ahora con términos imprecisos como "en cantidad menor a 0,1904% (p/v)".

- El solicitante considera que tanto D1 como D2 no le afectan la novedad a la composición ahora reivindicada. Puesto que D1 revela una composición que tiene 0,2% del activo y en el nuevo capítulo reivindicatorio se establece que el activo es menor a 0,1904% (p/v) y que D2 establece métodos para aumentar la solubilidad de ciertos compuestos a pH menores a 5, donde no se nombra la brimonidina tartrato mientras que la composición reivindicada tiene pH entre 7-9. Y que además en D1 tampoco se describen composiciones oftálmicas.

Esta oficina considera que aunque la materia del nuevo capítulo reivindicatorio no es afectada por novedad, es ahora afectada por nivel inventivo tal como se establece en el numeral 5.1 del actual concepto. Y que D1 si está relacionado con composiciones de uso oftálmico puesto que menciona que las composiciones pueden tener un activo que provea efecto terapéutico cuando se administra en los ojos (folio 131) como el tartrato de brimonidina del ej. 1(folio 139), en donde el preservante es oftálmicamente aceptable (folio 139) y el medio liquido tiene un nivel de tonicidad aceptable oftalmológicamente por medio de componentes aceptables oftalmológicamente, así como componentes buffer inorgánicos que permitan mantener el pH de la composición acuosa (folio 137).

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
11 JUL. 2008

CONCEPTO TECNICO
No. 1833

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202079

11/07/08

CASTELLANOS & CO.

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

Sobre el mismo punto pongo de presente a su Despacho que en los ejemplos de la descripción así como las tablas 1 a 4 las proporciones de principios activo y auxiliares de formulación están claramente definidos de tal manera que el capítulo descriptivo es totalmente claro y conciso.

“Argumenta su Despacho que solo se encuentra información de la composición que incluye tartarato de 5-bromo-6-(2-ilamino) quinoxalina.

Con el fin de superar esta objeción, el capítulo reivindicatorio se ha restringido al compuesto **tartrato de 5-bromo-6-(2-ilamino) quinoxalina** como único ingrediente activo.

“Se encuentran 4 reivindicaciones independientes (1, 31,35 y 38) relacionadas con una composición”.

Con el fin de superar esta objeción las reivindicaciones independientes se han limitado a una reivindicación independiente.

“Se requiere al solicitante que caracterice la composición farmacéutica de las reivindicaciones 1-30 por los elementos técnicos esenciales y sus proporciones si es necesario”.

Siguiendo la sugerencia del señor Examinador, la composición farmacéutica reivindicada incluye el principio activo y los auxiliares de formulación así como la proporción de principio activo en la formulación.

“Se utilizan algunos términos que no permiten dar claridad y concisión a las reivindicaciones....”

Con el fin de superar la objeción sobre las reivindicaciones, los términos *para al menos* *ayudar*, *ayudar por lo menos*, *cerca de*, etc que le restaban precisión a las mismas han sido eliminados.

157

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

“La reivindicación 9 no especifica la cantidad del compuesto indicado....”

La reivindicación 9 ahora indica que la proporción es de 0.1904 % (p/v). Dicha limitación se encuentra sustentada en la tabla IV donde la brimonidina presenta una solubilidad de 0.1904 % en carboximetilcelulosa al 1.5 % a pH 7.35.

Adicionalmente la reivindicación 1 indica que el pH de la composición es 7 a 9. Dicha limitación se encuentra sustentada en la página 6 de la descripción.

Igualmente, la reivindicación 1 se ha modificado de tal forma que la composición es una solución y se encuentra sustentada en la página 21 de la descripción.

Novedad

“La invención no puede considerarse nueva en vista de los documentos D1 y D2...”

El documento D1 revela una composición al 0.2 % (p/v) que contiene tartarato de brimonidina y CMC y un preservante oxi-cloro. Sin embargo, la brimonidina en el presente capítulo reivindicatorio se encuentra en una cantidad menor a 0.1904 % (p/v).

Por su parte, el documento D2 describe métodos para aumentar la solubilidad de ciertos compuestos. Sin embargo, la brimonidina (o quinoxolinas en general) no se describen en dicho documento. De hecho, las composiciones oculares u oftálmicas (a diferencia de las reivindicaciones 3 y 8 de la presente solicitud) tampoco se describen en D1.

Finalmente, D2 revela compuestos mejoradores de la solubilidad en medios ácidos (pH menor a 5) mientras que la composición acá reivindicada está dirigida a soluciones de tartrato de brimonidina a pH entre 7 y 9.

Cumplido así con lo dispuesto, respetuosamente solicito a Ud., se otorgue el privilegio de patente de invención a la presente solicitud toda vez que las objeciones hechas por su Despacho han sido superadas con las modificaciones realizadas al capítulo descriptivo y las reivindicaciones así como los argumentos presentados a favor de la novedad de la presente invención.

158

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio y descriptivo
- Formato de Modificaciones
- Recibo de Pago

De la Señora Jefe,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Usaquén

T.P.A. No. **70819** del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94 A No. 7 A - 09

Teléfonos: 610 74 20

Bogotá, D.C., 14 ENE 2008



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: ALLERGAN, INC.

Dirección: 2525 Dupont Drive,
Irvine T2-7H
CA 92612
Estados Unidos de América

Domicilio: Irvine T2-7H
CA 92612
Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: Calle 94 A No. 7 A-09

Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706

E-mail: mail@alvarocastellanos.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

TPA 70.819

Número 39'779.654

④

Número de Expediente:

02.117.251

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones sobre el cual solicito se realice el examen de patentabilidad. Igualmente, presento nuevo capítulo descriptivo.

⑥

Comprobante de pago No.

08-3.009

Fecha

10 de enero de 2008

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas



Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE MARGARITA CASTELLANOS A.

FIRMA

Margarita Castellanos A.

C.C. 39'779.654 (Isamión - TPA 70.819 CS.)