



No. 03-048164- -00007-0000

Fecha: 2008-10-02 16:52:47 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

LLOREDA & CIA. S. A.
A B O G A D O S

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-**SANOFI-AVENTIS**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE DRONEDARONA PARA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL**".- Clase **A61/K 9/08**.-Expediente número **03-048.164**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 11 de Julio de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **1400**, en relación con el requisito de Nivel Inventivo, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **OBJETO DE LA INVENCION**

Antes de entrar a analizar las objeciones presentadas por el señor Examinador en contra del Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito hacer algunos comentarios y aclaraciones relacionados con el objeto de la presente invención y el problema que este soluciona.

En primer lugar, me permito señalar que en el estado de la técnica en el campo cardio-vascular se conoce que el compuesto **dronedarona** es de interés particular como agente anti-arrítmico.

Dicho compuesto en su forma de clorhidrato presenta una solubilidad limitada en medio acuoso: a temperatura ambiente, es de 0,5 mg/ml con pH = 4,85. Dentro del rango de pH que va de 1,5 a 5, la solubilidad es prácticamente constante pues se vuelve casi despreciable a pH superior a 5,5. Pese a esto, la solubilidad del clorhidrato de dronedarona aumenta en presencia de un tampón de fosfato monosódico (NaH₂PO₄): a temperatura ambiente varia de 2 mg/ml a 2,25 mg/ml en un rango de pH de 1,5 a 5.

No obstante, se han realizado ensayos en ratas con dosis de una formulación acuosa que contiene 1,065 mg/ml de clorhidrato de dronedarona, en donde se ha encontrado una mala tolerancia local de esta

composición, hecho que no ocurre con una formulación idéntica exenta de dicho clorhidrato.

Por otra parte, la dronedarona posee propiedades tensoactivas, que pueden ser parcialmente responsables de una auto-agregación de sus moléculas en solución acuosa. En realidad esta formación supra-molecular en solución se debe a la formación de dímeros apilados en capas superpuestas. **Estos dímeros en el momento de su administración por inyección, provocan la ruptura de la membrana celular y como consecuencia la aparición de inflamaciones en el lugar de la inyección.**

A este respecto es conocido que las soluciones acuosas de derivados de ciclodextrina, especialmente la hidroxipropil-beta-ciclodextrina son capaces de aumentar la solubilidad de principios activos. **Sin embargo, la administración de una dosis acuosa de clorhidrato de dronedarona en presencia de hidroxipropil-beta-ciclodextrina ha mostrado una mala tolerancia en el lugar de la inyección y por el contrario, una formulación exenta de dicho clorhidrato ha mostrado ser bien tolerada.**

De conformidad con lo anterior, es claro que **la búsqueda de una formulación inyectable de dronedarona, preferentemente en forma de su clorhidrato, que sea suficientemente concentrada para su utilización terapéutica y que no exhiba las desventajas anteriormente mencionadas es de gran interés en el campo técnico.**

En este sentido, **el solicitante ha encontrado sorprendente e inesperadamente que los derivados de β -ciclodextrina cuando son usados en combinación con un medio amortiguante apropiado, son capaces de incrementar la solubilidad de dronedarona o sus sales farmacéuticamente aceptables y de prevenir su auto-agregación, lo que conlleva una tolerancia aceptable cuando es administrada.**

En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende:

- la dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo;
- una solución amortiguadora de pH fisiológicamente aceptable, capaz de mantener el pH de la composición entre 3 y 5;
- Un derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina fisiológicamente aceptable.

4. OBJECCIÓN DE FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Ahora bien, el señor Examinador en su Concepto Técnico número **1400**, manifiesta que la presente solicitud carece de nivel inventivo con base en las enseñanzas de los documentos US5985915 (**D1**) y US6025396 (**D3**).

4.1 CONSIDERACIONES RESPECTO AL DOCUMENTO US 5985915 (D1)

Con respecto a este documento el señor Examinador afirma que:

*"El documento del Estado de la técnica más próximo es **D1** que enseña compuestos derivados de benzofuranos, incluidas la amiodarona y la dronedarona, utilizados para tratamiento anti-arrítmico ... columna 5, línea 12, se anticipa el uso de complejos de inclusión de ciclo dextrinas".*

Frente a este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, con los cuales se demuestra que la composición reivindicada en la presente solicitud, sí posee el nivel inventivo requerido frente a las enseñanzas del documento US5985915 (**D1**).

En este sentido, en primer lugar me permito reiterar que tal como se enseña en la descripción de la solicitud bajo estudio y se menciona en el punto 3 del presente escrito, **el efecto técnico sorprendente de la presente invención radica en que cuando los derivados de β -ciclodextrina son usados en combinación con un medio amortiguante apropiado, son capaces de incrementar la solubilidad de dronedarona o sus sales farmacéuticamente aceptables, así como también son capaces de prevenir su auto-agregación, lo que resulta en una tolerancia aceptable cuando es administrada.**

Ahora bien, el documento **D1** citado por el señor Examinador está dirigido al uso de compuestos anti-arrítmicos en la prevención de la mortalidad post-infarto dentro de los cuales se encuentran amiodarona y dronedarona. De igual forma, el documento **D1** enseña claramente que la amiodarona y sus sales farmacéuticamente aceptables son los derivados de benzofurano con actividad anti-arrítmica preferidos (**D1**, columna 5, líneas 4-7). De hecho, el documento **D1** se refiere específicamente a la amiodarona en forma básica, en forma de complejos de inclusión en ciclodextrinas, sus éteres o sus ésteres (**D1**, columna 5, líneas 8-12). **No obstante, el documento **D1** no hace ninguna referencia específica acerca de una composición farmacéutica que comprenda dronedarona y un derivado de ciclodextrina.**

A este respecto, considero muy importante señalar que aunque **D1** no hace una referencia específica acerca de una composición que comprenda dronedarona y un derivado de ciclodextrina, es importante tener en cuenta que tal como se enseña en la descripción de la presente solicitud, las formulaciones que contienen clorhidrato de dronedarona y un derivado de ciclodextrina presentan una mala tolerancia en el sitio de la inyección debido a la ruptura de la membrana celular ocasionada por la auto-agregación de la dronedarona.

Sin embargo, este problema no se identifica o se menciona en el documento **D1**, y mucho menos se plantea una solución para el mismo, consistente en incluir en una composición una solución amortiguada de pH apropiada, lo cual sí es enseñado en la presente solicitud. Por el contrario, **D1** se limita simplemente a mencionar que los compuestos con actividad anti-aritmica preferidos incluyen la amiodarona en forma de complejos de inclusión en ciclodextrinas.

Queda entonces claro, que además de que el documento **D1** no menciona o sugiere a la persona versada en la materia una composición farmacéutica que comprenda dronedarona, un derivado hidrosoluble de beta-ciclodextrina y una solución amortiguadora de pH apropiada, dicho documento tampoco identifica o sugiere los problemas de baja solubilidad de la dronedarona y de mala tolerancia local que dicha composición soluciona, los cuales si son mencionados y solucionados en la presente solicitud .

En vista de los argumentos anteriormente expuestos, es claro que la persona versada en la materia interesada en obtener una composición farmacéutica que comprenda dronedarona, la cual no presente problemas relacionados con la baja solubilidad de la dronedarona y con la mala tolerancia local (que se manifiesta con inflamaciones en el lugar de la inyección), no llegaría de forma obvia a dicha composición simplemente con estudiar las enseñanzas de un documento como **D1**, toda vez que dicho documento además de no enseñar o sugerir una composición que comprenda dronedarona, un derivado hidrosoluble de beta-ciclodextrina y una solución amortiguadora de pH apropiado, tampoco identifica o hace sugerencia alguna acerca de los efectos técnicos inesperados que dicha composición pueda tener o los problemas que esta pueda solucionar. Por el contrario **D1** se limita simplemente a mencionar que los compuestos con actividad anti-aritmica preferidos incluyen la amiodarona en forma de complejos de inclusión en ciclodextrinas.

4.2 CONSIDERACIONES RESPECTO AL DOCUMENTO US6025396 (D3)

Con respecto a este documento, el señor Examinador manifiesta que:

*"en **D3** se presenta una composición farmacéutica para administración parenteral, caracterizada porque comprende la prostaglandina E1, ciclodextrina y una solución tampón de citrato de sodio / ácido cítrico".*

Frente a este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, con los cuales se demuestra que la composición reclamada en la presente solicitud, sí poseen el nivel inventivo requerido frente a las enseñanzas del documento US6025396 (**D3**).

En este sentido, me permito señalar en primer lugar que el documento **D3** citado por el señor Examinador está dirigido a proporcionar una formulación farmacéutica que además de ser diferente a la composición farmacéutica reivindicada en la presente invención, tiene una función muy diferente a la función que esta cumple.

Específicamente, nótese que el documento D3 proporciona una formulación inyectable que comprende como principio activo la prostaglandina E1, que es conocida como un agente vasodilatador útil en el tratamiento clínico de desórdenes en el funcionamiento sexual, tal como la disfunción eréctil. Dicha composición tiene como fin brindar una mayor estabilidad a la prostaglandina E1 a través del tiempo (hecho que se evidencia en la tabla 1 de D3), ya que la prostaglandina E1 tiene la desventaja de ser muy inestable y se descompone en solución, lo cual hace complicado su almacenamiento por periodos de tiempo largos.

Por el contrario, la presente invención, proporciona una composición farmacéutica de administración parenteral que comprende como principio activo dronedarona que es un compuestos con actividad anti-arritmica. Dicha composición es capaz de incrementar la solubilidad de la dronedarona o sus sales farmacéuticamente aceptables, así como también previene su auto-agregación, lo que resulta en una tolerancia aceptable cuando es administrada al paciente.

Aclarada la diferencia que existe entre la función que cumple la composición farmacéutica reivindicada en la presente invención y la formulación inyectable enseñada en el documento **D3**, me permito señalar a continuación las diferencias existentes entre las composiciones de las mismas.

Nótese entonces que la formulación inyectable enseñada en **D3** comprende prostaglandina E1, ciclodextrina y una solución tampón de citrato de sodio / ácido cítrico, **pero dicha formulación no contiene como principio activo la dronedarona, la cual sí está presente como principio activo en la composición reivindicada en la presente invención.**

De hecho, el documento **D3** no hace ninguna referencia o sugerencia acerca de incluir la dronedarona en la formulación allí enseñada, por el contrario dicho documento se limita simplemente a enseñar que la composición es adecuada para evitar la descomposición de la prostaglandina E1 por largos periodos de tiempo.

En adición a lo anterior, es importante tener en cuenta que además de que el documento **D3** no sugiere o indica la inclusión de la dronedarona en la formulación allí enseñada, **dicho documento tampoco sugiere o indica que las composiciones allí reveladas aparte de solucionar los problemas de descomposición a través del tiempo de la prostaglandina E1, también puedan ser útiles para solucionar los problemas de baja solubilidad y de mala tolerancia local de las composiciones que comprenden la dronedarona como principio activo.** De hecho, **D3** no hace mención alguna acerca de la dronedarona o de los problemas que presentan las composiciones que la comprenden.

En vista de los hechos anteriormente expuestos, es claro que la persona versada en la materia interesada en obtener una composición farmacéutica de administración parenteral que comprenda dronedarona, la cual no presente problemas relacionados con la baja solubilidad de la dronedarona y con la mala tolerancia local (que se manifiesta con inflamaciones en el lugar de la inyección), no tendría ninguna motivación en estudiar o usar como punto de partida las enseñanzas de un documento como **D3**, toda vez que dicho documento enseña una formulación que comprende como principio activo un compuesto totalmente diferente (prostaglandina E1) que tiene actividad distinta (vasodilatador útil en el tratamiento de la disfunción eréctil), donde dicha formulación está dirigida a evitar la descomposición de la prostaglandina E1 a través del tiempo.

4.3 CONSIDERACIONES RESPECTO A LA COMBINACIÓN DE D1 Y D3

Con respecto a la combinación de los documentos **D1** y **D3**, el señor Examinador manifiesta que:

"El problema técnico planteado en esta solicitud, es decir la solubilidad limitada del clorhidrato de dronedarona en medio acuoso, ya había sido resuelto en **D1** para el mismo tipo de compuestos ya conocidos (amiodarona) y sugerido para dronedarona; adicionalmente la aplicación conjunta de ciclodextrina y una solución tampón ya había sido revelado en **D3**".

Frente a este particular, me permito señalar nuevamente que el problema técnico planteado en la presente solicitud es el de obtener composiciones farmacéuticas que comprendan como principio activo dronedarona, las cuales además de no tener el problema de baja solubilidad de la dronedarona, también solucionen el problema de la mala tolerancia local que dichas composiciones causa. *F. F. J. S.*

De conformidad con lo anterior, me permito manifestar que la persona versada en la materia interesada en obtener una composición farmacéutica de administración parenteral que comprenda dronedarona y que tenga las características arriba mencionadas, no llegaría de forma obvia a la combinación de los documentos **D1** y **D3**, toda vez que dichos documentos están dirigidos a objetivos muy diferentes y adicionalmente ninguno de dichos documentos menciona o sugiere una composición que comprenda dronedarona, un derivado de beta-ciclodextrina y una solución amortiguadora de pH apropiada. En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes hechos:

- (i) **D1 se refiere al uso de compuestos anti-arrítmicos en la prevención de la mortalidad post-infarto dentro de los cuales se incluye amiodarona y dronedarona. De hecho, el documento D1 se refiere específicamente a la amiodarona en forma básica, en forma de complejos de inclusión en ciclodextrinas, sus éteres o sus ésteres (D1, columna 5, líneas 8-12).**

No obstante, dicho documento no hace ninguna referencia específica respecto a formulaciones que contienen clorhidrato de dronedarona y un derivado de ciclodextrina, así como tampoco hace alguna referencia respecto al problema relacionado con la mala tolerancia local que estas composiciones provocan debido a la ruptura de la membrana celular ocasionada por la auto-agregación de la dronedarona.

De igual forma, el documento **D1** no hace referencia alguna acerca de la inclusión de una solución amortiguada de pH apropiada en una posible composición de dronedarona y derivados de ciclodextrina, con el fin de superar el problema ya mencionado. Por el contrario, dicho documento no llega siquiera a identificar este problema.

- (ii) **D3 proporciona una formulación inyectable que comprende como principio activo la prostaglandina E1, que es conocida como un agente vasodilatador y útil en el tratamiento clínico de desórdenes de mal funcionamiento sexual como la disfunción eréctil. Dicha composición tiene como fin brindar una mayor estabilidad a la prostaglandina E1 a través del tiempo, ya que la prostaglandina E1 tiene la desventaja de ser muy inestable y se descompone en solución, hecho que complica su almacenamiento por largos periodos de tiempo.**

Sin embargo, dicho documento no hace ninguna referencia respecto a una formulación que tenga como principio activo la dronedarona, así como tampoco identifica o sugiere los problemas que dichas composiciones presentan relacionados con la baja solubilidad de la dronedarona, y la mala tolerancia en el sitio de la inyección.

De igual forma, **D3** no menciona o sugiere que la composición allí revelada la cual se caracteriza porque impide la descomposición de la prostaglandina E1 a través del tiempo, también pueda ser útil para aumentar la solubilidad y tolerancia local de un compuesto tan diferente como la dronedarona.

De conformidad con lo anterior, es claro que no es obvio para la persona versada en la materia, combinar un documento como **D1**, que se refiere al uso de compuestos con actividad anti-aritmica en la prevención de la mortalidad post-infarto, con un documento como **D3**, que se refiere a una composición útil en el tratamiento de desordenes sexuales como la disfunción eréctil, la cual evita que la prostaglandina E1 se descomponga a través del tiempo.

Así mismo, es claro que además de que la combinación de los documentos **D1** y **D3** no es obvia para la persona versada en la materia, dichos documentos solos o combinados no llevarían a la persona versada en la materia obtener la composición reivindicada en la presente solicitud, toda vez que ninguno de estos documentos identifica o señala los problemas de baja solubilidad de la dronedarona y de mala tolerancia local que presentan las composiciones que contiene la dronedarona, y mucho menos indican o sugieren que estos problemas se puedan solucionar con una composición que comprenda dronedarona, un derivado hidrosoluble de beta-

ciclodextrina y una solución amortiguadora de pH apropiada igual a la reivindicada en la presente solicitud.

Por ejemplo nótese que, el documento **D3** no menciona o sugiere que la composición allí revelada que tiene la característica de impedir la descomposición de la prostaglandina E1 a través del tiempo, también pueda ser útil para aumentar la solubilidad y tolerancia local de un compuesto tan diferente como la dronedarona mencionada en el documento **D1**.

En vista de los argumentos expuestos anteriormente, me permito solicitar al señor Examinador que tenga en cuenta que, si bien es cierto que el **Manual Andino de Patentes** establece que el análisis de nivel inventivo permite al Examinador entrar a combinar las enseñanzas de dos o mas documentos, también es cierto que esto sólo puede realizarse *"si dicha combinación fuese obvia para la persona versada en la materia técnica correspondiente"*^{*}.

Como se ha expuesto, los documentos **D1** y **D3** están enfocados a problemas muy diferentes que no tienen ninguna relación entre sí, razón por la cual una persona versada en la materia no tendría ninguna motivación en combinar las enseñanzas de dichos documentos. De igual forma, ninguno de estos documento solos o combinados identifica los problemas relacionados con la baja solubilidad de la dronedarona y la mala tolerancia local que presentan las composiciones que contiene la dronedarona, y mucho menos indican o sugieren un camino para solucionarlos el cual consiste en obtener una composición que comprenda dronedarona, un derivado hidrosoluble de beta-ciclodextrina y una solución amortiguadora de pH apropiada, tal como la reivindicada en la presente solicitud. Por estas razones, los documento **D1** y **D3** citados por el señor Examinador no pueden ser considerados una anterioridad relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la invención bajo estudio.

5. CONCLUSIÓN

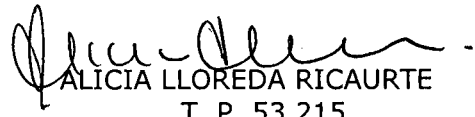
Queda entonces claro que entre la presente solicitud y los documentos **D1** y **D3**, existen diferencias diametrales que no son obvias para la persona versada en la materia. De igual forma se demostró que no existe motivación alguna para que una persona con conocimientos medios opte por combinar las enseñanzas de **D1** con las enseñanzas de **D3** con el fin de llegar al objeto de la presente invención.

^{*} Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención, Quito Ecuador 2004, Página 81, numeral 10.6.

LLORED & CIA. S. A.

6. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE
T. P. 53.215

capable of being directly converted to tablets. This powder or this granule may be introduced directly into capsules or gelatine capsules, or preferably they may be converted, by compression, into tablet cores.

By way of example, pharmaceutical compositions may be prepared containing doses of 200 mg of amiodarone hydrochloride for administration by the oral route, for example, in the form of tablets, scored or otherwise, by granulation and compression of the following ingredients:

Example 1

Amiodarone hydrochloride	200 mg
Lactose	96 mg
Maize starch	60 mg
Polyvinylpyrrolidone	12 mg
Anhydrous colloidal silica	2.4 mg
Magnesium stearate	4.6 mg
	375 mg

Example 2

Amiodarone hydrochloride	200 mg
Lactose	71 mg
Maize starch	66 mg
Polyvinylpyrrolidone	6 mg
Anhydrous colloidal silica	2.4 mg
Magnesium stearate	4.6 mg
	350 mg

Likewise, a pharmaceutical composition may be prepared containing 106 mg of dronedarone hydrochloride for oral administration especially in the form of a gelatine capsule:

Example 3

Dronedarone hydrochloride (that is to say 100 mg of dronedarone base)	106 mg
Maize starch	138.5 mg
Talc	50 mg
Anhydrous colloidal silica	1.25 mg
Magnesium stearate	2.5 mg
Lactose	201.75 mg
	500 mg

For a parenteral administration, pharmaceutical compositions may also be prepared containing doses of 150 mg of amiodarone hydrochloride or 10.6 mg of dronedarone hydrochloride, for example in the form of an injectable solution of formulation:

Example 4

Amiodarone hydrochloride	150 mg
Polysorbate 80	300 mg
Benzyl alcohol	60 mg
Water for injection sq*	3 ml

Example 5

Dronedarone hydrochloride (that is to say 10 mg of dronedarone base)	10.6 mg
Mannitol	200 mg
Anhydrous sodium dihydrogen phosphate	120 mg
Water for injection sq*	

*sq: sufficient quantity for

During the search for a prophylactic effect on post-infarction mortality, in agreement with the invention, the

active ingredient, more specifically amiodarone or its pharmaceutically acceptable salts, may be administered at daily doses ranging from 100 to 800 mg by the oral route, preferably from 200 to 400 mg.

In the specific case of administration of amiodarone, or its pharmaceutically acceptable salts, by the oral route, daily doses greater than 400 mg, for example doses of 400 to 800 mg, especially doses of 600 to 800 mg, are reserved for treatment of short duration, for example by priming treatments requiring a large loading dose of active ingredient, whereas daily doses of less than or equal to 400 mg, for example doses of 200 to 300 mg, preferably doses of 200 mg are more representative of maintenance doses.

In particular, it is possible to use the following therapeutic scheme which comprises the administration of amiodarone hydrochloride as active ingredient first as a loading dose and then as a maintenance dose, namely:

Priming treatment: 800 mg/day or 4 tablets each containing 200 mg doses of amiodarone hydrochloride for 2 weeks, the treatment starting early after the acute phase of myocardial infarction, for example as early as the 5th day.

Maintenance treatment: 400 mg/day or 2 tablets each containing 200 mg doses of amiodarone hydrochloride for 3 to 4 months and then 200 mg of amiodarone hydrochloride for at least 12 months.

According to another aspect of the invention, the administration of the benzofuran derivative with antiarrhythmic activity or of one of its pharmaceutically acceptable salts may be performed in close, that is to say simultaneous or sequential, association with the administration of at least one additional cardioactive agent so as to reinforce the desired prophylactic effect and/or to treat the underlying cardiac disease.

Consequently, another subject of the invention relates to the use of a benzofuran derivative with antiarrhythmic activity, preferably amiodarone or dronedarone, or of a pharmaceutically acceptable salt of this derivative, for the preparation of pharmaceutical compositions to be administered in simultaneous or sequential association with at least one additional cardioactive agent, for the reduction of mortality of cardiac origin in patients having a reduced left ventricular function following myocardial infarction, without rhythm disorders requiring an antiarrhythmic treatment.

According to this variant, the active ingredient, for example amiodarone, dronedarone or one of their pharmaceutically acceptable salts, may be associated with at least one additional cardioactive agent selected from a diuretic, an angiotensin converting enzyme inhibitor, an angiotensin II inhibitor, a calcium inhibitor, a cardiotonic agent, a β -blocking agent, a nitro derivative and a vitamin K inhibitor.

By way of nonlimiting examples, there will be mentioned hereinafter cardioactive agents which may be associated with the active ingredient in question, these agents being called by their International Nonproprietary Name (INN).

Thus, there may be selected:

the diuretic from furosemide, hydrochlorothiazide, metolazone, amiloride and spironolactone, these compounds being administered at therapeutically active doses chosen between 1 and 200 mg/day,

the angiotensin converting enzyme inhibitor from captopril, enalapril, fosinopril, quinapril, ramipril, lisinopril, cilazapril and perindopril, these compounds being administered at therapeutically active doses chosen between 2 and 150 mg/day,

the angiotensin II inhibitor from irbesartan, losartan, candesartan, valsartan, zolasartan, telmisartan,

United States Patent [19]

Pitha

[11] Patent Number: 4,727,064

[45] Date of Patent: Feb. 23, 1988

[54] PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING CYCLODEXTRIN DERIVATIVES

[75] Inventor: Josef Pitha, Baltimore, Md.

[73] Assignee: The United States of America as represented by the Department of Health and Human Services, Washington, D.C.

[21] Appl. No.: 738,749

[22] Filed: May 29, 1985

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 603,839, Apr. 25, 1984, Pat. No. 4,596,795.

[51] Int. Cl.⁴ A61K 31/70; C08B 37/16

[52] U.S. Cl. 514/58; 106/210; 536/103; 514/965; 514/971

[58] Field of Search 536/103; 106/210; 514/58, 971, 965

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,827,452	3/1958	Schlenk et al.	514/58
3,420,788	1/1969	Solms	536/103
3,453,257	7/1969	Parmerter et al.	536/103
3,453,259	7/1969	Parmerter et al.	536/103
3,459,731	8/1969	Gramera et al.	536/103
4,380,626	4/1983	Szejtli et al.	536/103
4,383,992	5/1983	Lipari	514/174
4,524,068	6/1985	Szejtli et al.	514/58
4,555,504	11/1985	Jones	536/103
4,596,795	6/1986	Pitha	514/58

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

57-130914	8/1982	Japan	
1453801	10/1976	United Kingdom	536/103
2104907	3/1983	United Kingdom	536/103

OTHER PUBLICATIONS

Fenyvesi et al., Water-Soluble Cyclodextrin Polymers-

ing I. Int. Symposium on Cyclodextrins, p. 345 (Budapest, 1981).

Maeno, Liquid Crystal Element and Its Use, Chem. Abstracts, 87: 144000u (1977).

Kyowa Hakko Kogyo Co., Inclusion Compound of Medroxyprogesterone . . . and B-Cyclodextrin, Chem. Abstracts, 98: 8163z (1982).

Uekama et al., Inclusion Complexation of Steroid Hormones with Cyclodextrins . . . , Chem. Abstracts, 96: 149046j (1982).

J. Szejtli, "Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes", Akademiai Kiado, Budapest, 1982, pp. 204-232.

J. Pitha, L. Szente and J. Szejtli, "Molecular Encapsulation of Drugs by Cyclodextrins and Congeners", in *Controlled Drug Deliver*, S. D. Bruck, ed., CRC Press, 1983, pp. 125-148.

M. L. Bender and M. Komiyama, "Cyclodextrin Chemistry," Springer-Verlag, Berlin, 1978, pp. 29-32.

E. Fenyvesi et al, *Chem. P. m. Bull.*, 32:665, 1984.

E. Fenyvesi et al, *Che. n. Bull.*, 32:670, 1984.

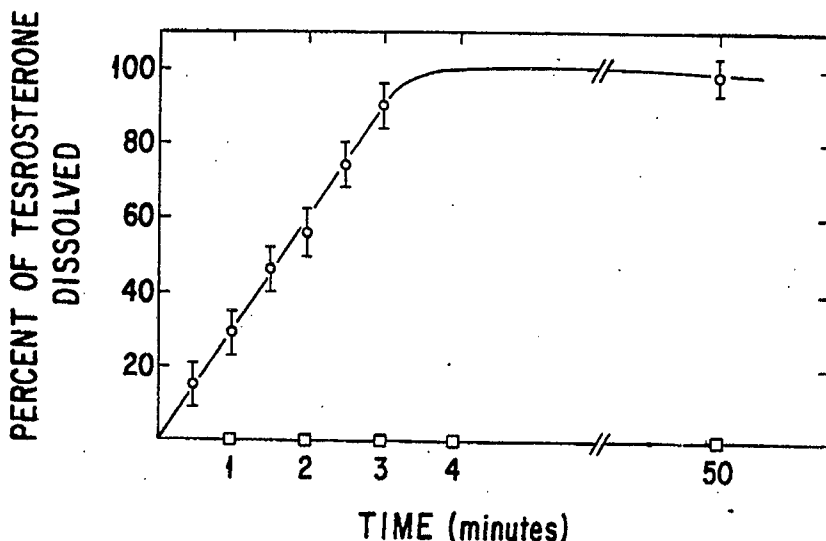
Primary Examiner—Ronald W. Griffin

Attorney, Agent, or Firm—John S. Roberts, Jr.

[57] ABSTRACT

The invention comprises pharmaceutical preparations consisting generally of a drug with a substantially low water solubility and an amorphous, water-soluble cyclodextrin-based mixtures. In these preparations a stable amorphous state can be achieved. This improves the dissolution properties of the drug and hence its absorption by the body. The required cyclodextrin-based mixtures were prepared from α -, β -, or γ -cyclodextrin which were rendered amorphous through non-selective alkylation. The alkylation agents suitable for that purposes are exemplified by propylene oxide, glycidol, iodoacetamide, chloroacetate, or 2-diethylaminoethylchloride; their reactions with cyclodextrins were performed in a manner to yield mixtures containing many components, a circumstance which effectively prevents crystallization processes within the above pharmaceutical preparation.

28 Claims, 2 Drawing Figures



PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING CYCLODEXTRIN DERIVATIVES

This application is a continuation-in-part of pending Ser. No. 603,839 filed April 25, 1984, now U.S. Pat. No. 4,596,795.

This invention comprises pharmaceutical preparations consisting generally of a drug with a substantially low water solubility and an amorphous, water-soluble cyclodextrin-based mixtures. In these preparations a stable amorphous state can be achieved and that improves the dissolution properties of the drug and hence its absorption by the body. The required cyclodextrin-based mixtures were prepared from α , β -, or γ -cyclodextrin which were rendered amorphous through non-selective alkylation. The alkylation agents suitable for that purpose are exemplified by propylene oxide, glycidol, iodoacetamide, chloroacetate, or 2-diethylaminoethylchloride; their reactions with cyclodextrins were performed in a manner to yield mixtures containing many components, a circumstance which effectively prevents crystallization processes within the above pharmaceutical preparation.

This method of improvement of pharmaceutical preparation comprises the addition of crystalline drugs with substantially low solubility to compounds which have the following characteristics: (a) are water-soluble cyclodextrins, (b) have the ability to form inclusion complexes with the drugs in question, (c) are intrinsically amorphous and substantially decrease the tendency of the drug to crystallize. The above addition results in an improved solubility of the drug composition in question and more efficient absorption of the drug by the body.

The parent cyclodextrins are converted by alkylation with, e.g., epoxides or organic halides into mixtures of substituted cyclodextrins. These mixtures of cyclodextrin derivatives, after separation from contaminating products of self-condensation of epoxides or halides, are used as such, i.e., without separation into the individual cyclodextrin derivatives. Use of such water-soluble mixtures of cyclodextrin derivatives in pharmaceutical preparations enables stabilization of the amorphous state and leads to better absorption of drugs by a body.

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention is directed to the method of conversion of drug compositions which themselves are crystalline and of low water-solubility into intrinsically amorphous complexes which have improved pharmaceutical properties. This conversion is achieved by inclusion of the above drug compositions into water-soluble, multi-component mixtures of cyclodextrin derivatives. More particularly, the invention is related to copending application Ser. No. 603,839 which concerned cyclodextrins and sex hormones.

MATERIAL INFORMATION DISCLOSURE

Cyclodextrins are cyclic oligomers of glucose; these compounds form inclusion complexes with any drug whose molecule can fit into the lipophile-seeking cavities of the cyclodextrin molecule. Cyclodextrins are crystalline and so are their complexes with drugs, and these complexes have somewhat improved water solubilities compared to the drugs themselves. The latter

improvements are the subject of reviews and of numerous patents (J. Szejtli, "Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes," Akademiai Kiado, Budapest, 1982, pp. 204-232; J. Pitha, L. Szente, and J. Szejtli, "Molecular Encapsulation of Drugs by Cyclodextrins and Congeners," in *Controlled Drug Delivery*, S. D. Bruck, ed., CRC Press Inc., Boca Raton, FL, 1983, pp. 125-148).

Chemical modifications of cyclodextrins have been widely performed; with a few exceptions nevertheless the aim was preparation of another individual crystalline compound (M. L. Bender and M. Komiyama, "Cyclodextrin Chemistry," Springer-Verlag, Berlin, 1978, pp. 29-32). Condensation reactions of cyclodextrins with various epoxides or organic halides yielding compounds which are principally similar to those presently used have been known: (1) electroneutral, soluble cyclodextrin derivatives were described by Parmerter et al, U.S. Pat. No. 3,453,259, July 1969; Gramera et al, U.S. Pat. No. 3,459,731, Aug. 1969; (2) cationic, soluble cyclodextrin derivatives were described by Parmerter et al, U.S. Pat. No. 3,453,257, July 1969; and (3) insoluble, crosslinked cyclodextrins were described by Solms, U.S. Pat. No. 3,420,788, Jan. 1969. The above mixtures have not been used to obtain amorphous and water-soluble pharmaceutical preparations. Water-insoluble (crosslinked) polymers of β -cyclodextrins were previously tested as tableting additives (E. Fenyvesi, et al, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:665, 1984; E. Fenyvesi, et al, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:670, 1984). Furthermore, cross-linked α -cyclodextrin was previously used in the preparation of sustained-release formulation of penicillin (Japanese Kokai Tokkyo Koho Patent No. 82-130914).

SUMMARY OF THE INVENTION

Dissolution properties of drugs may be improved by their conversion to an amorphous state or by complexation with cyclodextrins. The present invention combines these two improvements: described is the preparation and use of mixtures of cyclodextrin derivatives which are intrinsically amorphous, water-soluble, and capable of forming inclusion complexes with drugs. These cyclodextrin mixtures effectively solubilize lipophilic drugs into aqueous media. The solutions of these cyclodextrin mixtures are non-irritating topically and in difference to the solutions of cyclodextrins themselves do not support microbial growth. Thus, these compounds are well suited as additives/solubilizers in topical preparations. The solutions of the above cyclodextrin mixtures furthermore have very low toxicity, both systemic and local, when applied parenterally. Thus, they are well suited as additives for parenteral preparations. Furthermore, when solutions of these cyclodextrin mixtures are saturated with drugs and then evaporated or freeze-dried, solids are obtained which dissolve easily and completely and are stable for an extended period of time. These solids can be either directly tableted to yield products well suited for oral or buccal administration or processed into suppositories.

The cyclodextrin additives may be utilized in weight percent of usually about 40-60% of the drug solution composition and may be utilized from about 5-95% of the drug solution composition. Actual working models of the cyclodextrin derivatives are set out in Table 1, which shows some of the preferred as 40-50% of the drug solution composition.

TABLE 1

Drug	Solubility in water (mg/ml)	Solubilization of Various Drugs	
		Solubilizer ¹ (conc. in water)	Solubility in solubilizer solution (mg/ml)
acetamidophen	11	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	67.0
apomorphine	20	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	116.0
butylated hydroxytoluene	insoluble	hydroxypropyl- α -cyclodextrin (40%)	0.3
butylated hydroxytoluene	insoluble	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (40%)	3.0
butylated hydroxytoluene	insoluble	hydroxypropyl- γ -cyclodextrin (40%)	0.2
chlorthalidone	0.12	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	10.5
cholecalciferol	<0.23	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	10.0
dexamethasone	0.1	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	24.0
dicumarol	<0.15	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	1.3
digoxin	0.07 ²	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	45.0
diphenylhydantoin	0.03 ²	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	1.7
estradiol	<1.6	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (40%)	28.0
estradiol	<1.6	carboxamidomethyl- β -cyclodextrin (50%)	25.0
estradiol	<1.6	carboxymethyl- β -cyclodextrin (50%)	10.0
estriol	<1.3	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	41.0
ethinylestradiol-3-methyl ether	<1.5	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	27.0
ethisterone	<0.2	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	0.5
furosemide	0.07 ²	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	1.7
hydroflumethiazide	0.3	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	9.3
indomethacin	0.02 ²	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	4.2
iproniazid phosphate	30	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	95.0
17-methyltestosterone	<0.17	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	39.0
nitroglycerin	1.25	hydroxypropyl- α -cyclodextrin (40%)	8.7
nitroglycerin	1.25	hydroxypropyl- β -cyclodextrin ¹ (40%)	10.4
nitroglycerin	1.25	hydroxypropyl- γ -cyclodextrin (40%)	9.8
norethindrone	2.5	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	6.8
oubain	13	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	80.0
oxprenolol	127	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	238.0
progesterone	0.015 ³	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (40%)	34.0
retinal	<0.07	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (40%)	2.6
retinoic acid, all trans	<0.07	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (40%)	0.8
retinoic acid, choline salt of all trans		hydroxypropyl- β -cyclodextrin (40%)	18.8
retinoic acid, ethanolamine salt of all trans		hydroxypropyl- β -cyclodextrin (40%) and ethanolamine (1%)	28.4
retinoic acid, sodium salt of all trans		hydroxypropyl- β -cyclodextrin (40%)	1.6
retinol	<0.10	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (40%)	5.5
spironolactone	0.03 ²	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (40%)	42.0
sulpiride	<0.21	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	10.0
testosterone	0.026 ³	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (40%)	38.0
testosterone	0.026 ³	carboxamidomethyl- β -cyclodextrin (50%)	24.0
testosterone	0.026 ³	carboxymethyl- β -cyclodextrin (50%)	30.0
theophylline	8.3	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	11.0
acyclovir	insoluble	hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	2.5
cloridine hydrochloride		hydroxypropyl- β -cyclodextrin (50%)	83.0
testosterone	0.026 ³	dihydroxypropyl- β -cyclodextrin (40%)	25.0

¹Degrees of substitution of solubilizers used: hydroxypropyl- β -cyclodextrin and homologs, 6-7; diethylaminoethyl- β -cyclodextrin, 3.5; carboxymethyl- β -cyclodextrin, 4; carboxamidomethyl- β -cyclodextrin, 3.

²Data from K. Uekama, Pharmacology International, 61-65 (1985).

³Data from J. Brotherton, Sex Hormone Pharmacology, Academic Press, New York (1976), p. 36.

DESCRIPTION OF THE FIGURES

FIGS. 1(A and B) shows the activity of derivatives of cyclodextrins on the forearm with a band-aid patch 50 showing lack of topical irritation. On the left is a photograph of the forearm with band-aid patches wetted with isotonic solutions in water of AL16 (carboxamidomethyl- β -cyclodextrin), AL11 (carboxymethyl- β -cyclodextrin), M146 (hydroxypropyl- β -cyclodextrin), and SzA59/2 (diethylaminoethyl- β -cyclodextrin). On the right is the forearm after band-aids were removed after 18 hours of exposure.

FIG. 2 shows the dissolution of testosterone from a tablet made from testosterone/hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex (—O—) or from a tablet made from testosterone-microcrystalline cellulose (—□—).

PREPARATION OF CYCLODEXTRIN MIXTURES

Suitability of cyclodextrins as pharmaceutical additives/solubilizers can be considerably improved if these are converted to mixtures of derivatives which are

highly soluble and retain the capacity to form inclusion complexes with drugs. Such mixtures may be prepared by alkylation reactions which lack chemoselectivity and stereoselectivity and introduce hydrophilic substituents. In the examples are shown such alkylations.

Tables 1-3 below show solubility or dissolution of various compounds under option of cyclodextrin derivatives.

Systemic and Local Toxicity of Cyclodextrin Derivatives

The lack of topical irritation of the above cyclodextrin derivatives was tested by wetting a band-aid with their isotonic solutions and by application of that band-aid to the forearm for about 18 hours. The representative results can be seen in FIG. 1.

The lack of parenteral toxicity of the above cyclodextrin derivatives was tested by intraperitoneal injection into mice; the following results were obtained.

(a) Two different preparations of hydroxypropyl- β -cyclodextrin were tested. The first preparation (degree

of substitution 6), in doses of 10 g/kg, was without lethal effects (4 animals). The second preparation (degree of substitution 8), at 6.3 g/kg, resulted in 2 deaths (after 4 days) and 1 surviving animal; at 3.2 g/kg all 4 animals survived.

(b) Diethylaminoethyl- β -cyclodextrin at 4.7 g/kg—1 death (after 4 hrs) and 2 surviving animals; at 2.4 g/kg all 3 animals survived.

(c) Carboxymethyl- β -cyclodextrin at 3.8 g/kg—no deaths, 3 surviving animals.

(d) Carboxamidomethyl- β -cyclodextrin at 6.9 g/kg—2 deaths, 1 surviving animal; at 3.5 g/kg all 4 animals survived.

The lack of oral toxicity of hydroxypropyl- β -cyclodextrin in mice was documented in patent application Ser No. 603,839 filed April 25, 1984, by Pitha.

Dissolution Effects of Cyclodextrin Derivatives

Effectiveness of cyclodextrin derivatives in assisting dissolution of drugs is satisfactory if (a) a substantial part of the drug molecule can be fitted into the hydrophobic cavity of the cyclodextrin molecule, and (b) the same part of the drug molecule is hydrophobic. Since three principles were established previously (see Material Information Disclosure section), the present efforts have been directed to dividing drugs into categories according to their steric bulk and documenting the usefulness of the present method for a few representatives of every category.

Improved Absorption of Drugs from the Preparations Described Above

The principal improvement of absorption of a drug by a body accompanying the conversion of a drug from a crystalline state into an amorphous state is generally recognized.

TABLE 2

Solubilities of Steroids (mg/ml) in 50% Aqueous Solutions of Hydroxypropyl- β -cyclodextrin Samples With Different Degrees of Substitution (d.s.)				
	d.s. 4.7	d.s. 5.7	d.s. 7.0	d.s. 14
Estradiol	30	35	26	18
Progesterone	30	44	35	23
Testosterone	56	62	40	23

TABLE 3

Solubilities of Steroids (mg/ml) in 50% Aqueous Solutions of Substituted Cyclodextrins			
	Carboxamido- β -cyclodextrin	Diethylaminoethyl- β -cyclodextrin	Carboxymethyl- β -cyclodextrin
Estradiol	28	8	14
Progesterone	38	18	14
Testosterone	24	9	24

EXAMPLE 1

Preparation of hydroxypropyl- β -cyclodextrin

Sodium hydroxide (105.7 g, 2.64 moles) was dissolved in 750 ml of distilled water and to this solution was added β -cyclodextrin (346.4 g of commercial preparation containing 13.4% of water; i.e., 300 g of anhydrous compound corresponding to 0.264 moles). Suspension was stirred at 60° C. until all γ -cyclodextrin was dissolved. Thereafter solution was cooled to room temperature and reflux condenser, filled with dry ice-acetone mixture, was attached. Then propylene oxide (redistilled; 185 ml; i.e., 153.5 g corresponding to 2.64 moles) was added, in fast manner but with necessary cautions, to the stirred solution. After addition of prop-

ylene oxide, the solution was stirred overnight at room temperature. Thereafter, the alkaline solution was neutralized by concentrated hydrochloric acid and evaporated in vacuo to the consistency of thick syrup. The syrup was dissolved in ethanol (1.5 L) and left standing to precipitate sodium chloride which was subsequently filtered off. The ethanolic solution was evaporated in vacuo and the rest was dissolved in water. The solution was enclosed in dialysis tubing and dialyzed for 2-3 hours against water. The dialyzed solution was then clarified by centrifugation and freeze-dried. The resulting white powder (282 g) contained 5.2% water (measured by weight loss), 0.65% of inorganic residue (by ashing), and 0.87% of chloride (elementary analysis). Upon prolonged standing water content increased to 7-8% but appearance of the compound (white powder) was not changed. By prolonged trituration of this powder with acetone, the products of self-condensation of propylene oxide, which contaminate the desired hydroxypropyl- β -cyclodextrin, can be removed. The degree of substitution of the cyclodextrin moiety achieved in the above reaction was about 7; by variation of the amounts of reagents the substitution degrees were manipulated. Further or alternative purification of hydroxypropyl- β -cyclodextrin consisted in the preparation of clear solutions of the raw material in water or ethanol and addition of large volumes of a nonpolar solvent (e.g., acetone) which precipitated the desired solid hydroxypropyl- β -cyclodextrin, whereas highly substituted cyclodextrins and products of self-condensation of propylene oxide remained in the solution from which they can be recovered by evaporation, leaving oily liquid. In a representative experiment, precipitation yielded 81% of the desired solid hydroxypropyl- β -cyclodextrin (degree of substitution 7 by nuclear magnetic resonance and 8.02 by mass spectroscopy) and 18% of oily liquid containing also hydroxypropyl- β -cyclodextrin (degree of substitution 16 by nuclear magnetic resonance and 11.3 by mass spectrometry). When condensation of propylene oxide with γ -cyclodextrin was performed with a high ratio of the former to the latter, products were precipitable by cyclohexane but not by acetone and were semi-solid liquids (degree of substitution 14 by nuclear magnetic resonance).

EXAMPLE 2

Related preparations: O-alkylation of cyclodextrins with epoxides

Basically the same conditions as above were used also for condensation of α - or γ -cyclodextrins with propylene oxide; degrees of substitution achieved (by nuclear magnetic resonance) were close to those described above.

EXAMPLE 3

Related preparations: O-alkylation of cyclodextrins with organic halides.

The procedures analogous to those above were also used for condensation of β -cyclodextrin with the following hydrophilic alkylating agents: (a) diethylaminoethylchloride-hydrochloride yielding diethylaminoethyl- β -cyclodextrin; the degree of substitution in the product was about 3.5 (calculated from nitrogen content), (b) chloroacetic acid yielding carboxymethyl- β -cyclodextrin; the degree of substitution in the product was about 4 (calculated from sodium content), (c) iodoacetamide yielding carboxamidomethyl- β -