

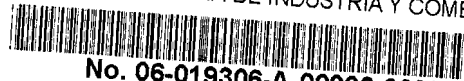
1

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-019306-A-00006-0000

Fecha: 2012-04-12 16:43:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 36

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME

E. S. D.

No. 06-019306-A-00006-0000

Fecha: 2012-04-12 16:43:41 Dep. 2000 DES.PROPIEDA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 422 APELARECUR Folios: 36

Re: PI.-**ABBOTT LABORATORIES**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE RITONAVIR FORMULADO EN DISPERSIÓN SÓLIDA**".- Clase **A61K 31/00**.-Expediente número **06-019.306A**.-

1. **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **ABBOTT LABORATORIES**, organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América, domiciliada en Abbott Park, Estado de Illinois, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **11754**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio (E) el 29 de Febrero de 2012 y notificada por Edicto fijado el 21 de Marzo del mismo año, en cuanto hace a la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia.

2. **FUNDAMENTOS**

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución Número **11754** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud en cuestión de ninguna manera se consideró el alcance, objeto e importancia de la invención denegada en su verdadera dimensión, esto es, no se consideró el valioso aporte técnico que representa para el arte en cuestión la forma de dosis farmacéutica sólida que comprende ritonavir y que es revelada en la solicitud en cuestión.

En efecto, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en respuesta al Concepto Técnico de Noviembre 18 de 2011, en la Resolución impugnada este Despacho mantiene las objeciones frente a la novedad y el nivel inventivo de la invención, argumentando básicamente que:

"En el presente caso, la formulación reclamada en la solicitud no es nueva, teniendo en cuenta que, la reivindicación 1 está referida a: "Una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende ritonavir formulado en una dispersión sólida, donde dicha dispersión sólida comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y un surfactante farmacéuticamente aceptable, en donde dicho polímero soluble en agua tiene un Tg de al menos 50 °C, en donde dicha forma de dosificación comprende entre el 50% y el 85% en peso de la forma de dosis total de dicho polímero soluble en agua, y en donde dicho surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor HLB entre 4 y 10"";

Así como también que:

"En el presente caso, el método reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 2 está referida a: "la forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicho polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable tiene un Tg entre 80 °C y 180 °C"".

Por consiguiente, a continuación me permito demostrar ante ese Despacho que la presente invención sí cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo exigidos por los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que la forma de dosis farmacéutica sólida revelada por el solicitante no era conocida en el estado del arte previo y el sorprendente efecto técnico logrado mediante dicha novedosa forma de dosis farmacéutica sólida de ninguna manera podría haber sido predecido por una persona medianamente versada en la materia que se base en las enseñanzas encontradas en el estado de la técnica anterior.

3. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENC IÓN DENEGADA

En conexión con el punto anterior, inicialmente me permito realizar un resumen de las principales características y ventajas técnicas de la materia revelada en la solicitud de patente negada, con el fin de reiterar ante ese Despacho el verdadero objeto y la importancia de la invención en estudio:

La solicitud de patente denegada está dirigida a proteger una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende ritonavir formulado en una dispersión sólida, donde dicha dispersión sólida comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y un surfactante farmacéuticamente aceptable, en donde dicho polímero soluble en agua tiene un Tg de al menos 50 °C, en donde dicha forma de dosificación comprende entre el 50% y el 85% en peso de la forma de dosis

total de dicho polímero soluble en agua, y en donde dicho surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor HLB entre 4 y 10.

En términos generales, una medida de la utilidad potencial de una forma de dosis oral de un agente farmacéutico es la biodisponibilidad observada después de la administración oral de la forma de dosis. Varios factores pueden afectar la biodisponibilidad de un fármaco cuando es administrado oralmente. Estos factores incluyen solubilidad acuosa, absorción de fármaco a través del tracto gastrointestinal, intensidad de dosificación de la dosis y efecto de primer paso. La solubilidad acuosa es uno de los más importantes de estos factores.

Desafortunadamente, muchos de los compuestos que inhiben la proteasa de VIH, en particular ritonavir, se caracterizan por tener solubilidad acuosa pobre. Adicionalmente, por una variedad de razones, tales como conformidad de un paciente y enmascaramiento de sabor, una forma de dosis sólida es usualmente preferida sobre una forma de dosis líquida. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las formas de dosis sólida de un fármaco proveen una biodisponibilidad menor que las soluciones orales del fármaco.

Sin embargo, la forma de dosis farmacéutica sólida que comprende ritonavir de acuerdo con la presente invención se caracteriza sorprendentemente porque presenta una biodisponibilidad oral adecuada y no necesita de altos volúmenes de vehículo o portador.

En este sentido, el solicitante ha demostrado que los surfactantes que tienen un valor de HLB entre 4 y 10 permiten mejorar drásticamente la biodisponibilidad del ritonavir en dispersión sólida, lo cual es un efecto inesperado con base en las enseñanzas del arte previo.

Ahora bien, tal y como se analizará más adelante en el presente recurso, la actividad farmacológica sorprendente que es mostrada por dicha forma de dosis farmacéutica sólida novedosa representa una prueba inequívoca de las ventajas técnicas logradas por el solicitante con respecto a las enseñanzas encontradas en el estado del arte anterior, y por lo tanto, del carácter inventivo de la materia técnica revelada en la presente solicitud de patente.

4. **CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE A LAS ENSEÑANZAS DEL ARTE
PREVIO**

Ahora bien, teniendo en cuenta las características técnicas mencionadas anteriormente, me permito manifestar ante ese Despacho que la forma de dosis farmacéutica sólida que es revelada en la solicitud de patente denegada es novedosa frente a las enseñanzas del documento **WO 01/34119 (D1)**, y presenta un inequívoco carácter inventivo con respecto a las enseñanzas de las anterioridades mencionadas en la Resolución Número **11754**, esto es, frente a los documentos **WO 01/34119 (D1)** y **M. Dekker. "Surfactants in Pharmaceutical Products and System"; Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Volumen 14 (D2)**. En este sentido, a continuación me permito realizar un análisis comparativo detallado entre la información revelada en la presente solicitud y las enseñanzas brindadas por tales documentos D1 y D2.

4.1 **Análisis de la novedad de la solicitud de patente denegada:**

Ahora bien, de acuerdo con la Resolución Número **11754** la reivindicación 1 de la presente invención carece de novedad frente a las enseñanzas del siguiente documento:

(D1) → WO 01/34119

En este sentido, ese Despacho argumenta básicamente que D1 divulga todas las características técnicas esenciales de la reivindicación 1, toda vez que enseña una forma farmacéutica en dispersión sólida que comprende ritonavir, al menos un polímero soluble en agua con un Tg de al menos 50 °C tal como la polivinilpirrolidona o la hidroxipropilmetilcelulosa, surfactantes como aditivos adicionales y en donde entre el 1% y el 95% en peso de dicha forma farmacéutica corresponde a PVP. En consecuencia, ese Despacho concluye que la forma farmacéutica reclamada en la presente invención no es nueva.

En vista de lo anterior y con el ánimo de demostrar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente denegada es nuevo frente a las enseñanzas del documento D1, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

- (a) La solicitud de patente en cuestión está dirigida a proteger una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende ritonavir formulado en una dispersión sólida, donde dicha dispersión sólida comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y un surfactante farmacéuticamente aceptable,

en donde dicho polímero soluble en agua tiene un Tg de al menos 50 °C, en donde dicha forma de dosificación comprende entre el 50% y el 85% en peso de la forma de dosis total de dicho polímero soluble en agua, y en donde dicho surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor HLB entre 4 y 10.

- (b) Por su parte, el documento D1 enseña formulaciones farmacéuticas de dispersión sólida caracterizadas porque inhiben la cristalización del compuesto activo transportado.

Específicamente, dicha anterioridad revela una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de un compuesto farmacéutico en un portador soluble en agua (por ejemplo PEG) y un inhibidor de cristalización (por ejemplo, la polivinilpirrolidona y la hidroxipropilmetilcelulosa).

Adicionalmente, en el documento D1 se revelan los métodos para obtener dichas composiciones farmacéuticas de dispersión sólida, mostrando algunos ejemplos que incluyen la utilización de compuestos activos como el ritonavir, el fenofibrato y la griseofulvina.

- (c) Ahora bien, de la atenta lectura del documento D1, es claro que dicha anterioridad no enseña una composición farmacéutica que comprenda ritonavir formulado en una dispersión sólida junto con un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y un surfactante farmacéuticamente aceptable que tenga un valor HLB entre 4 y 10.
- (d) De otro lado, considero de gran importancia aclarar ante ese Despacho que no es cierto que en el documento D1 se enseñe una composición farmacéutica en la que entre el 1% y el 95% en peso corresponda a polivinilpirrolidona (PVP) ó cualquier otro polímero soluble en agua con un Tg de al menos 50 °C.

Para demostrar lo anterior, inicialmente me permito señalar que en el documento D1 se establece explícitamente lo siguiente en relación con la adición de PVP a la composición farmacéutica allí revelada: (traducción simple al castellano de las páginas 10 y 11 del documento D1)

"En la presente invención, PEG es empleado como la matriz hidrofílica. En esta formulación también se emplea polivinilpirrolidona (PVP), el cual es un ejemplo de un polímero amorfo e hidrofílico, el cual es usado para inhibir la cristalización. Otros polímeros amorfos e hidrofílicos incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), u otros polímeros amorfos, hidrofílicos,

farmacéuticamente aceptables. Específicamente, se utiliza PVP PF 17 dentro de la matriz de PEG para inhibir la cristalización del medicamento de interés. Puede emplearse un rango de 1%-95% (p/p) de PVP, siendo preferido un rango de 1%-15% (p/p)." (subrayado fuera de texto)

De lo anterior es claro que el rango de 1% a 95% en peso se refiere al porcentaje de PVP relativo a la cantidad de PEG dentro de la matriz hidrofílica de las composiciones reveladas en el documento D1, más de ninguna manera se refiere a un rango de PVP absoluto con respecto a la forma de dosis completa que es revelada en dicha anterioridad.

- (e) Así mismo, en dicho documento D1 también se menciona lo siguiente en relación con la adición de PVP a la composición farmacéutica allí revelada: (traducción simple al castellano de la página 11 del documento D1)

"Los beneficios de incorporar PVP dentro de la matriz de PEG son dos. Primero, el procesamiento de PVP puede ser difícil debido a su higroscopicidad. Segundo, cuando el PVP se disuelve se forma una capa viscosa en la interfase sólido-líquido. Esta región viscosa puede dificultar la disolución del medicamento. Otro beneficio de adicionar PVP es que se da un incremento en el volumen amorfo de la matriz polimérica en la que reside el medicamento. Debido a que los polietilen glicoles tienden a ser altamente cristalinos, éste incremento en el volumen amorfo puede ser importante para la rápida disolución. EL PVP tiene la ventaja adicional de tener un valor Tg alto, lo cual genera estabilización de las regiones amorfas debido a la reducción de la movilidad. Por lo tanto, esta invención proporciona los beneficios de las propiedades del PEG en una dispersión junto con aquellos beneficios del PVP."

De lo anterior es claro que las formas de dosis enseñadas en D1 corresponden a una mezcla de PEG y PVP, toda vez que los autores de dicha anterioridad reconocen los beneficios de adicionar PVP a una matriz de PEG, y señalando explícitamente que tales beneficios son el incremento del volumen amorfo de la matriz polimérica y la rápida disolución lograda.

Sin embargo, es claro que en D1 también se enseñan las razones técnicas por las cuales no resulta conveniente que el PVP sea utilizado como componente primario de la matriz polimérica (Primero, el procesamiento de PVP puede ser difícil debido a su higroscopicidad. Segundo, cuando el PVP se disuelve se forma una capa viscosa en la interfase sólido-líquido). En consecuencia, es claro que el documento D1 de ninguna manera enseña el empleo de PVP como

el elemento constitutivo principal de la matriz polimérica (es decir, como elemento constitutivo de más del 50% de dicha matriz), e incluso desalienta tal uso debido a las desventajas técnicas generadas.

Visto lo anterior, atentamente me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

4.2 **Análisis del nivel inventivo de la solicitud de patente en cuestión:**

De otro lado, en la Resolución impugnada se ha objetado el nivel inventivo de la solicitud de patente en cuestión con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

(D1) → **WO 01/34119**

(D2) → **M. Dekker. "Surfactants in Pharmaceutical Products and System"; Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Volumen 14.**

En este sentido, ese Despacho argumenta básicamente que la solicitud en cuestión se diferencia de D1 porque la forma sólida definida en la reivindicación 2 comprende específicamente un surfactante con un valor HLB entre 4 y 10, lo cual permite modificar la biodisponibilidad del ritonavir. Sin embargo, de acuerdo con ese Despacho el documento D2 enseña sistemas de dispersión sólida que modifican la biodisponibilidad de agentes activos hidrofóbicos mediante el empleo de surfactantes tipo Span, los cuales tienen un valor HLB entre 4 y 10.

Con base en lo anterior, en la Resolución Número **11754** se concluye que la persona del oficio medianamente versada en la materia teniendo en cuenta las enseñanzas de los documentos D1 y D2 estaría en la capacidad de inferir sin mucho esfuerzo la necesidad de utilizar los tensioactivos con un HLB entre 4 y 10 (Spans) de acuerdo con lo divulgado en D2, dentro de las formulaciones farmacéuticas presentadas en forma de dispersión sólida de ritonavir que fueron divulgadas en D1, obteniendo de esta manera la forma de dosis farmacéutica sólida reivindicada.

Visto lo anterior y con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que la combinación de D1 y D2 no permite obtener de manera evidente los elementos de la forma de dosis farmacéutica revelada en la presente invención, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

- (a) De conformidad con lo mencionado previamente en el presente recurso, a partir de la atenta lectura del documento D1 es claro que en las composiciones de dicha anterioridad la polivinilpirrolidona (PVP) actúa exclusivamente como un inhibidor de cristalización, pero de ninguna manera conforma la matriz polimérica en la que un agente activo como el ritonavir es distribuido. De hecho, en la página 11 (líneas 8 a 11) del documento D1 se indica claramente que la polivinilpirrolidona NO puede ser empleada como matriz polimérica porque: 1) su procesamiento es complejo debido a su carácter higroscópico y , 2) al disolverse forma una capa viscosa en la interfase sólido - líquido que dificulta la disolución del medicamento.

Así mismo, del atento análisis de todos los ejemplos divulgados en el documento D1 es absolutamente claro que las composiciones allí enseñadas comprenden polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicol (PEG) en una razón no mayor a 20:80, lo cual demuestra que la matriz polimórfica está formada por el PEG cristalino, mientras que la PVP amorfa tan sólo actúa como un agente inhibidor de cristalización.

- (b) De otro lado, me permito reiterar ante ese Despacho que el documento D1 no enseña y tampoco sugiere una composición farmacéutica que comprenda ritonavir formulado en una dispersión sólida junto con un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y un surfactante farmacéuticamente aceptable que tenga un valor HLB entre 4 y 10.
- (c) Por su parte, el documento D2 corresponde a un compendio de los posibles usos para los surfactantes en diferentes sistemas y productos farmacéuticos, mostrando las diferentes ventajas y desventajas de su empleo en tales sistemas y productos farmacéuticos.

De manera específica, en la página 2649 de D2 se hace referencia al uso de surfactantes en sistemas de dispersión sólida, afirmándose explícitamente lo siguiente:

"La biodisponibilidad de medicamentos hidrofóbicos puede incrementarse mediante estrategias diseñadas para mejorar la velocidad de disolución de tales medicamentos. Esto se ha logrado en muchos casos mediante dispersiones sólidas del medicamento en un portador adecuado,

frecuentemente un polímero hidrofílico tal como polietilen glicol (PEG) ó polivinil pirrolidona (PVP). El medicamento se dispersa en el portador mediante coprecipitación desde una solución que contiene el medicamento y el portador, mediante la fundición de ambos componentes o mediante cualquier otro proceso que implique un cambio de fase. Al utilizar relativamente altas concentraciones de portador y un proceso de precipitación rápido, el medicamento puede formarse como una fase de alta energía dispersada de manera amorfa o molecularmente sobre el portador. Un número de trabajadores han empleado surfactantes como el material portador para lograr dicho efecto de disolución mejorada. Entre los surfactantes empleados están polioxietilen estearato, Renex 650, poloxámero 188, texafor AIP, ácido deoxicólico, Tweens y Spans. Los surfactantes también se han adicionado a dispersiones sólidas medicamento-polímero convencionales para mejorar adicionalmente las propiedades de liberación del medicamento. Sjökvist y compañeros (29) encontró que la incorporación de dodecil sulfato de sodio (1-2%) en dispersiones sólidas de PEG-griseofulvina (3-10%) eliminó cualquier traza de medicamento cristalino, estando la griseofulvina presente como una solución sólida. Otras dispersiones sólidas de tres componentes conteniendo surfactantes también han sido reportadas, tales como Tween 20 - griseofulvina - PEG y Tween 20 - Oxodipina - PEG (30). Sin embargo, se han reportado problemas debido a la estabilidad física de los sistemas conteniendo surfactantes, toda vez que las velocidades de disolución decrecieron sobre un período de 12 meses (31)."

- (d) Analizando en detalle la información divulgada en el documento D2, y de manera específica teniendo en cuenta la siguiente frase:

"Un número de trabajadores han empleado surfactantes como el material portador para lograr dicho efecto de disolución mejorada. Entre los surfactantes empleados están polioxietilen estearato, Renex 650, poloxámero 188, texafor AIP, ácido deoxicólico, Tweens y Spans",

es absolutamente claro que en el documento D2 únicamente se menciona el uso de surfactantes tipo Span como materiales portadores dentro de dispersiones sólidas.

Ahora bien, a partir de la siguiente frase divulgada en el documento D2:

"La biodisponibilidad de medicamentos hidrofóbicos puede incrementarse mediante estrategias diseñadas para mejorar la velocidad de disolución de tales medicamentos. Esto se ha logrado en muchos casos mediante

dispersiones sólidas del medicamento en un portador adecuado, frecuentemente un polímero hidrofílico tal como polietilen glicol (PEG) ó polivinil pirrolidona (PVP)",

es absolutamente claro que cuando en dicha anterioridad se discute el empleo de surfactantes tipo Span como parte de dispersiones sólidas, únicamente se hace con referencia al posible reemplazo de los polímeros hidrofílicos (los cuales actúan como portadores adecuados) por tales surfactantes tipo Span, pero de ninguna manera se menciona la combinación de dicho tipo de surfactantes con un polímero hidrofílico dentro de una dispersión sólida.

Lo anterior también puede comprobarse al tener en cuenta la siguiente frase mencionada en D2:

"Los surfactantes también se han adicionado a dispersiones sólidas medicamento-polímero convencionales para mejorar adicionalmente las propiedades de liberación del medicamento",

toda vez que lo anterior reafirma de manera evidente que en dicha anterioridad únicamente se mencionan los surfactantes tipo Span como materiales portadores.

- (e) Sumado a lo anterior, me permito aclarar ante ese Despacho que el documento D2 no enseña y tampoco sugiere que los surfactantes tipo Span puedan ser adicionados a las dispersiones sólidas medicamento-polímero convencionales para formar lo que en dicha anterioridad se menciona como una dispersión sólida de tres componentes. En efecto, todos los ejemplos de dispersiones sólidas de tres componentes enseñadas en D2 incluyen dodecil sulfato de sodio (SDS) ó Tween 20, y tal como se muestra en los anexos I y II del presente recurso, el SDS tiene un valor de HLB de 40, mientras que Tween 20 tiene un valor de HLB de alrededor de 16.

De acuerdo con lo anterior, es claro que D2 enseña el uso de surfactantes tipo Span como portadores, pero no como parte de los componentes de una dispersión sólida de tres componentes, es decir, no enseña la adición de un surfactante tipo Span a una dispersión sólida medicamento-polímero para formar una dispersión sólida medicamento-polímero-surfactante.

- (f) Lo anterior es consistente con lo que se conocía en el estado de la técnica en el momento en el que la presente invención fue revelada por el solicitante, toda vez que, por ejemplo, tal como se muestra en el anexo II del presente

escrito, SDS y Tween 20 (así como muchos otros surfactantes con un valor HLB mayor a 10) son conocidos como agentes solubilizantes, es decir, agentes capaces de ayudar a que un material poco soluble se disuelva mejor. En contraste, Span 20, así como muchos otros surfactantes con un valor HLB de entre 4 y 10 son conocidos como agentes emulsificantes. Ahora bien, en el momento en el que se reveló la presente invención no era conocido, y de hecho iba en contra del sentido común, emplear un agente emulsificante (tal como Span 20 y muchos otros surfactantes con un valor HLB de entre 4 y 10) para mejorar la disolución de un medicamento con baja solubilidad en una dispersión sólida medicamento-polímero.

Para demostrar lo anterior me permito resaltar ante ese Despacho que en el anexo V del presente recurso se describe el uso de una dispersión sólida basada en PEG para mejorar la disolución de medicamentos con baja solubilidad en agua, y específicamente en la página 463 de dicho anexo (columna izquierda, mitad del primer párrafo) claramente se establece lo siguiente:

"Los resultados de algunos estudios preliminares también indican que el valor HLB de un vehículo de superficie activa debe ser de al menos 12 para asegurar la completa disolución del medicamento".

Por lo tanto, teniendo en mente el objetivo de mejorar la disolución de un medicamento con poca solubilidad, es claro que una persona con conocimientos medios en la materia habría usado un surfactante con un valor HLB por encima de 12.

- (g) De conformidad con lo anterior vale la pena aclarar ante ese Despacho que algunos surfactantes tipo Span tienen un valor HLB por encima de 10 (por ejemplo, de acuerdo con lo divulgado en el Anexo IV, Span 85 tiene un valor HLB alrededor de 13). Por lo tanto, incluso si la persona medianamente versada en la materia pensara en adicionar un surfactante tipo span a una dispersión sólida medicamento-polímero, dicha persona habría escogido Span 85 ó cualquier otro surfactante tipo Span que tenga un valor HLB por encima de 12, toda vez que en el estado de la técnica era claro que debían utilizarse ese tipo de surfactantes si el objetivo técnico buscado era mejorar la disolución de un medicamento con poca solubilidad en una dispersión sólida medicamento-polímero.

- (h) Ahora bien, aparte de lo planteado previamente me permito señalar que en el documento D2 también se establece que:

"Sin embargo, se han reportado problemas debido a la estabilidad física de los sistemas conteniendo surfactantes, toda vez que las velocidades de disolución decrecieron sobre un período de 12 meses (31)." (página 2649, parte superior de la columna derecha),

con lo cual es claro que el documento D2 en realidad desalienta la posibilidad de adicionar cualquier surfactante a una dispersión sólida medicamento-polímero, mucho menos un surfactante que tenga un valor HLB entre 4 y 10.

Todo lo anterior demuestra que al momento en el que el solicitante reveló la presente invención, ni el documento D2 ni el sentido común sugerían el uso de un surfactante con valor HLB entre 4 y 10 para mejorar la disolución de medicamentos con baja solubilidad en una dispersión sólida medicamento-polímero.

En vista de lo anterior, esto es, habiendo demostrado que, contrario a lo afirmado en la Resolución Número **11754**, el documento D2 no enseña sistemas de dispersión sólida que modifican la biodisponibilidad de agentes activos hidrofóbicos mediante el empleo de surfactantes tipo Span con un valor HLB entre 4 y 10, así como teniendo en cuenta que el documento D1 tampoco enseña o sugiere una forma de dosis farmacéutica sólida que comprenda ritonavir y un surfactante con un valor HLB entre 4 y 10, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la persona medianamente versada en la materia no encontraría en la combinación de tales anterioridades alguna sugerencia técnica para proponer las novedosas formas de dosis farmacéuticas reveladas en la solicitud de patente en cuestión, las cuales adicionalmente se caracterizan de manera sorprendente porque permiten mejorar drásticamente la biodisponibilidad de dicho agente activo.

5. RESPUESTA A LOS ARGUMENTOS PRESENTADOS EN LA RESOLUCIÓN IMPUGNADA

De conformidad con los anteriores argumentos, me permito señalar ante ese Despacho que las afirmaciones presentadas en la Resolución impugnada carecen de toda relevancia para desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud, tal como me permito señalar a continuación:

- En la Resolución Número **11754** se afirma que: *"Como se pudo apreciar en el análisis de novedad, el documento D1 tiene todas las características esenciales de la forma de dosis farmacéutica sólida de la reivindicación 1 de la presente solicitud, es decir, los componentes de dicha formulación: principio activo (ritonavir), polímero soluble en agua (polivinilpirrolidona) y surfactante. Hay que resaltar que la reivindicación 1, no especifica los excipientes de la forma sólida de dosis farmacéutica, mientras que en el documento D1 se establecen".*

En respuesta a lo anterior simplemente me permito enfatizar ante ese Despacho que en el documento D1 no se enseña una composición farmacéutica que comprenda ritonavir formulado en una dispersión sólida junto con un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y un surfactante farmacéuticamente aceptable con un valor HLB entre 4 y 10, lo cual demuestra de manera inequívoca que la forma de dosis farmacéutica sólida revelada en la solicitud denegada es nueva con respecto a las enseñanzas del documento D1 debido a que en la reivindicación 1 se establece claramente que dicha forma de dosis farmacéutica sólida comprende ritonavir formulado en una dispersión sólida, donde dicha dispersión sólida comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y un surfactante farmacéuticamente aceptable, en donde dicho polímero soluble en agua tiene un Tg de al menos 50 °C, en donde dicha forma de dosificación comprende entre el 50% y el 85% en peso de la forma de dosis total de dicho polímero soluble en agua, y en donde dicho surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor HLB entre 4 y 10.

- De otro lado, en la Resolución impugnada se afirma que: *"...cabe señalar que la reivindicación 4 de la presente solicitud no especifica que el tipo de span (surfactante) sea span 20, ni establece como está conformada la formulación que se reclama, es decir, si es una dispersión sólida de tres componentes, si es de dos componentes y el otro componente forma parte del vehículo, etc. Se observa que los componentes de la forma de dosis farmacéutica que se reclama en la presente solicitud, estaban sugeridos en el estado de la técnica y es obvio para la persona versada en la materia la solución al problema técnico planteado en la presente solicitud. De hecho, no se evidencia que las formas de dosificación de ritonavir sean más biodisponibles en relación con las conocidas en el estado de la técnica, sobre todo, no se observa una comparación entre formulaciones de ritonavir con diferentes tipos de surfactante, en especial, span de diferentes categorías"*

Con respecto al surfactante farmacéuticamente aceptable incluido en la forma de dosis farmacéutica sólida revelada en la solicitud de patente denegada, me permito aclarar que de acuerdo con la reivindicación 1 dicho surfactante tiene un

valor HLB entre 4 y 10, de acuerdo con la reivindicación dependiente 4 dicho surfactante es un éster de ácido graso de sorbitan que tiene un valor HLB entre 4 y 10 y de acuerdo con la reivindicación dependiente 5 dicho surfactante es monolaurato de sorbitan.

De otro lado, atentamente me permito reiterar ante ese Despacho lo siguiente:

- El documento D1 no enseña y tampoco sugiere una forma de dosis farmacéutica sólida que comprenda ritonavir y un surfactante con un valor de HLB entre 4 y 10;
- El documento D2 no enseña y tampoco sugiere que los surfactantes tipo Span puedan ser adicionados a las dispersiones sólidas medicamento-polímero convencionales para formar lo que en dicha anterioridad se menciona como una dispersión sólida de tres componentes. En efecto, todos los ejemplos de dispersiones sólidas de tres componentes enseñadas en D2 incluyen dodecil sulfato de sodio (SDS) ó Tween 20, y tal como se muestra en los anexos I y II del presente recurso, el SDS tiene un valor de HLB de 40, mientras que Tween 20 tiene un valor de HLB de alrededor de 16. De acuerdo con lo anterior, es claro que D2 enseña el uso de surfactantes tipo Span como portadores, pero no como parte de los componentes de una dispersión sólida de tres componentes, es decir, no enseña la adición de un surfactante tipo Span a una dispersión sólida medicamento-polímero para formar una dispersión sólida medicamento-polímero-surfactante.

Por lo tanto, es absolutamente claro que la persona medianamente versada en la materia no encuentra en la combinación de D1 y D2 alguna sugerencia técnica que el permita sugerir la novedosa forma de dosis farmacéutica sólida revelada en la solicitud denegada, la cual adicionalmente se caracteriza de manera sorprendente porque permite mejorar dramáticamente la biodisponibilidad del ritonavir.

Finalmente, con relación al posible empleo de surfactantes diferentes a monolaurato de sorbitan (Span 20), atentamente me permito allegar a ese despacho la declaración rendida por el Doctor Joerg Rosenberg (Anexo VII), científico experto con más de 20 años de experiencia en el campo de las formulaciones farmacéuticas, y quien ha desarrollado y creado un conjunto de plataformas de formulación para mejorar la biodisponibilidad de principios activos farmacéuticos muy poco solubles en agua.

En dicha declaración se revelan una serie de resultados experimentales que demuestran el efecto de surfactantes diferentes a Span 20 sobre la biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir en las formulaciones de acuerdo con la invención. Así, por ejemplo, el Dr. Rosenberg destaca que una forma de dosis sólida que comprende lauroglicol (surfactante con HLB de 4) permite lograr una biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir similares a aquella exhibida por una formulación que comprende Span 20, mientras que una forma de dosis sólida que comprende vitamina E-TPGS (surfactante con HLB de 13) hace que la biodisponibilidad de tales agentes activos sea prácticamente despreciable.

6. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos citados en la Resolución Número **11754** aquí impugnada, cumpliendo de esta manera con las disposiciones establecidas en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, es claro que la composición farmacéutica revelada en el capítulo reivindicatorio de la presente invención es novedosa e inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, toda vez que el solicitante ha demostrado que una forma de dosis farmacéutica que comprende ritonavir formulado en una dispersión sólida que adicionalmente comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y un surfactante farmacéuticamente aceptable, y en donde dicho polímero soluble en agua tiene un Tg de al menos 50 °C, dicha forma de dosificación comprende entre el 50% y el 85% en peso de la forma de dosis total de dicho polímero soluble en agua, y dicho surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor HLB entre 4 y 10, de ninguna manera había sido divulgada en tales anterioridades e inesperadamente permite mejorar ampliamente la biodisponibilidad de dicho agente activo.

También ha sido demostrado que la persona medianamente versada en la materia técnica en cuestión no estaba en capacidad de obtener dicha novedosa forma de dosificación a partir de las enseñanzas de los documentos D1, D2 ó la combinación de los mismos, así como tampoco estaba en capacidad de predecir que dicha forma de dosificación se caracteriza sorprendentemente por mostrar los efectos técnicos detallados a lo largo del presente recurso.

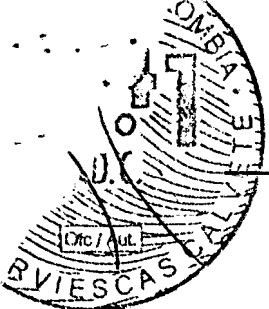
Por lo tanto, es claro que la presente invención sí posee el nivel inventivo requerido por la Decisión 486 de 2000 con respecto a las enseñanzas de la referencia citada, y por lo tanto dicha solicitud es clara merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho considerar los argumentos expuestos anteriormente y revocar la Resolución Número **11754** impugnada.

8. Anexo al presente recurso me permito presentar:

- **Anexo I**→ Copia del documento **Polymer properties: Thermal Transitions of Homopolymers: Glass Transition & Melting Point**
- **Anexo II**→ <http://iransurfactant.tripod.com/id15.html>
- **Anexo III**→ <http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/material-science-product>
- **Anexo IV** → <http://pharmlabs.unc.edu/labs/emulsions/hlb.htm>
- **Anexo V** → A. Serajuddin, et al.; **"Improved Dissolution of a Poorly Water-Soluble Drug from Solid Dispersions in Polyethylene Glycol:Polysorbate 80 Mixtures"**; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. **79**, No. **5**, May **1990**
- **Anexo VI**→ BASF Aktiengesellschaft; **Cremophor RH40: Technical information**; August 1997.
- **Anexo VII**→ Declaración rendida por el Dr. Joerg Rosenberg junto con su correspondiente traducción al castellano. La declaración debidamente apostillada será presentada ante ese Despacho una vez se acaben de surtir los trámites de legalización.

9. El documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria, fue presentado junto con la solicitud original el 27 de Febrero de 2007.



JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

10. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C. Colombia

Del Señor Superintendente,

[Handwritten Signature]

ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.125

BOGOTÁ D.C.
ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente Alicia Lloreda Ricaurte identificada (o) con C.C. 39.690.713 y tarjeta profesional de abogado No. 53.715 del Consejo Superior de la Abogacía, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 / mod. 36)

09-ABR-2012

Bogotá D.C.

[Handwritten Signature]

ALICIA LLORED A RICAURTE

FIRMA EFICIENTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

Jeimy Nataly
Morales Beltrán
C.C. 1.015.393.013
BoB.



Reference Polymer Properties

Aldrich 06-019.306 A
Laboratories Anexo I

Thermal Transitions of Homopolymers: Glass Transition & Melting Point

Literature values for the glass transition temperature, (T_g), and melting temperature, (T_m), are given in Table I for the more common homopolymers. Polymers are listed by the repeating unit in the polymer chain. These polymers and corresponding monomers are available from Aldrich. Literature values for a given material can vary widely. The values reported

in Table I have been taken from various sources and represent the most commonly reported numbers.¹ Several factors can influence the reported values, including molecular weight, molecular weight distribution, tacticity, thermal history, purity, and method of measurement.

Table I: Thermal Transitions of Homopolymers: Glass Transition (T_g) & Melting Point (T_m) Temperatures

Repeating Unit	T_g (°C)	T_m (°C)	Repeating Unit	T_g (°C)	T_m (°C)
Acenaphthylene	214		N,N-Dimethylacrylamide	89	
Acetaldehyde	-32	165	Dimethylaminoethyl methacrylate	19	
4-Acetoxystyrene	116		2,6-Dimethyl-1,4-phenylene oxide	167	
Acrylamide	165		Dimethylsiloxane	-127	-40
Acrylic acid	105		2,4-Dimethylstyrene	112	
Acrylonitrile, syndiotactic	125	319	2,5-Dimethylstyrene	143	
Allyl glycidyl ether	-78		3,5-Dimethylstyrene	104	
Benzyl acrylate	6		Dodecyl acrylate	-3	
Benzyl methacrylate	54		Dodecyl methacrylate	-65	
Bisphenol A- <i>alt</i> -epichlorohydrin	100		Dodecyl vinyl ether	-62	
Bisphenol A terephthalate	205		Epibromohydrin	-14	
Bisphenol carbonate	174		Epichlorohydrin	-22	
Bisphenol F carbonate	147		1,2-Epoxybutane	-70	
Bisphenol Z carbonate	175		1,2-Epoxydecane	-70	
4-Bromostyrene	118		1,2-Epoxyoctane	-67	
<i>cis</i> -Butadiene	102	1	2-Ethoxyethyl acrylate	-50	
<i>trans</i> -Butadiene	-58	148	4-Ethoxystyrene	86	
1-Butene	-24	171	Ethyl acrylate	-24	
N- <i>tert</i> -Butylacrylamide	128		Ethyl cellulose	43	
Butyl acrylate	-54		Ethylene, HDPE	-125	130
<i>sec</i> -Butyl acrylate	-26		Ethylene adipate	-46	54
<i>tert</i> -Butyl acrylate	43-107	193	Ethylene- <i>trans</i> -1,4-cyclohexyldicarboxylate	18	-
2- <i>tert</i> -Butylaminoethyl methacrylate	33		Ethylene isophthalate	51	
Butyl glycidyl ether	-79		Ethylene malonate	-29	
Butyl methacrylate	20		Ethylene 2,6-naphthalenedicarboxylate	113	
<i>tert</i> -Butyl methacrylate	118		Ethylene oxide	-66	66
4- <i>tert</i> -Butylstyrene	127		Ethylene terephthalate	72	265
<i>tert</i> -Butyl vinyl ether	88	250	2-Ethylhexyl acrylate	-50	
Butyl vinyl ether	-55	64	2-Ethylhexyl methacrylate	-10	
ϵ -Caprolactone	-60		2-Ethylhexyl vinyl ether	-66	
Cellulose nitrate	53		Ethyl methacrylate	65	
Cellulose tripropionate			Ethyl vinyl ether	-43	86
<i>cis</i> -Chlorobutadiene	-20	80	4-Fluorostyrene	95	
<i>trans</i> -Chlorobutadiene	-40	101	Formaldehyde	-82	181
2-Chlorostyrene	119		Hexadecyl acrylate	35	
3-Chlorostyrene	90		Hexadecyl methacrylate	15	
4-Chlorostyrene	110		Hexyl acrylate	57	
Chlorotrifluoroethylene	52	214	Hexyl methacrylate	-5	
2-Cyanoethyl acrylate	4		2-Hydropropyl methacrylate	76	
Cyclohexyl acrylate	19		Hydroquinone- <i>alt</i> -epichlorohydrin	60	
Cyclohexyl methacrylate	92		2-Hydroxyethyl methacrylate	57	
Cyclohexyl vinyl ether	81		Indene	85	
2,6-Dichlorostyrene	167		Isobornyl acrylate	94	
Diethylaminoethyl methacrylate	20		Isobornyl methacrylate	110	

¹See catalog numbers [Z41.247-3](#), [Z41.255-4](#), [Z22.171-6](#), [Z40.603-1](#) and [Z22.195-3](#) in the Book section.



Reference: Polymer Properties

Thermal Transitions of Homopolymers: Glass Transition & Melting Point (continued)

Table I: Thermal Transitions of Homopolymers: Glass Transition (T_g) & Melting Point (T_m) Temperatures (continued)

Repeating Unit	T_g (°C)	T_m (°C)	Repeating Unit	T_g (°C)	T_m (°C)
Isobutyl acrylate	-24		<i>p</i> -Phenylene terephthalamide	345	
Isobutylene	-73		Phenylene vinylene	80	380
Isobutyl methacrylate	53		Phenyl methacrylate	110	
Isobutyl vinyl ether	-19	165	Phenyl vinyl ketone	74	
<i>cis</i> -Isoprene	-63	28	Potassium acrylate	194	
<i>trans</i> -Isoprene	-66	65	Propylene, atactic	-13	
<i>N</i> -Isopropylacrylamide	85-130		Propylene, isotactic	-8	176
Isopropyl acrylate, isotactic	-11	162	Propylene, syndiotactic	-8	
Isopropyl methacrylate	81		Propylene oxide	-75	66
Methacrylic acid	228		Propyl vinyl ether	-49	76
Methacrylic anhydride	159		Sodium acrylate	230	
Methacrylonitrile	120		Sodium methacrylate	310	
2-Methoxyethyl acrylate	-50		Styrene, atactic	100	
4-Methoxystyrene	113		Styrene, isotactic	100	240
Methyl acrylate	10		Tetrabromobisphenol A carbonate	157	
Methyl cellulose			Tetrafluoroethylene	117	327
Methyl glycidyl ether	-62		Tetrahydrofuran	-84	
Methyl methacrylate, atactic	105,120		Tetramethylene adipate	-118	
Methyl methacrylate, syndiotactic	115	200	Tetramethylene terephthalate	17	232
4-Methylpentene	29	250	Thio-1,4-phenylene	97	285
Methylphenylsiloxane	-86		2,2,2-Trifluoroethyl acrylate	-10	
Methylstyrene	20		Trimethylene oxide	-78	
3-Methylstyrene	97		Trimethylsilyl methacrylate	68	
4-Methylstyrene	97		2,4,6-Trimethylstyrene	162	
Methyl vinyl ether	-31	144	Vinyl acetal	355	82
Nylon 4,6 (tetramethylene adipamide)	43		Vinyl acetate	30	
Nylon 6 (-caprolactam)	52	225	Vinyl alcohol	85	220
Nylon 6,6 (hexamethylene adipamide)	50	265	Vinyl benzoate	71	
Nylon 6,9 (hexamethylene azelamide)	58		Vinyl 4- <i>tert</i> -butylbenzoate	101	-
Nylon 6,10 (hexamethylene sebacamide)	50	227	Vinyl butyral	322	49
Nylon 6,12 (hexamethylene dodecane-diamide)	46		Vinyl carbazole	227	320
Nylon 11 (ω -undecanamide)	42	189	Vinyl chloride	81	227
Nylon 12 (ω -dodecanamide)	41	179	Vinyl cyclohexanoate	76	
1-Octadecene	55		Vinylferrocene	189	
Octadecyl methacrylate	-100		Vinyl fluoride	41	200
1-Octene	-63		Vinyl formal	105	
Octyl methacrylate	-20		Vinylidene chloride	-18	200
Oxy-4,4'-biphenyleneoxy-1,4-phenylenesulfonyl-1,4-phenylene	230	290	Vinylidene fluoride	-40	171
Oxy-1,4-phenylenesulfonyl-1,4-phenyleneoxy-1,4-phenyleneisopropylidene-1,4-phenylene	165	190	2-Vinyl naphthalene	151	
Oxy-1,4-phenylenesulfonyl-1,4-phenylene ether	214	230	Vinyl pivalate	86	
<i>p</i> -Phenylene isophthalamide	225	380	Vinyl propionate	10	
			2-Vinylpyridine	104	
			4-Vinylpyridine	142	
			1-Vinyl-2-pyrrolidone	54	
			Vinyl trifluoroacetate	46	



Hi-Mar Specialty Chemical Silicone & Non-Silicone Antifoams & Defoamers, Dispersants, Surfactant
Cheapest Thickest Sorbent Texas Rag and Supply the thickest Cheapest thickest absorbents www.texasrag.com
Polymethylsilsequioxane Your best source for Polymethylsilsequioxane. Call today granline.com

Abbott
 Laboratories
 06-019.306 A
 Anexo 11

[Home](#) | [Surfactant Classification](#) | [Favorite Links](#) |
[Contact Me](#) | [HLB](#) | [CMC](#) | [Surfactant Application](#)

HLB

Surfactant

The Concept of HLB

The term "HLB" was first employed by the lab staff of the Atlas Powder Co. in America. Amphiphilic surfactants are characterized by the hydrophilic-lipophilic balance (HLB): a relative ratio of polar and non-polar groups in the surfactant

This means the balance between the oil soluble and water soluble moieties in a surface active molecule, and is expressed as the "Hydrophile-Lipophile Balance".

A more oil-soluble emulsifier shows a lower HLB and a more water-soluble emulsifier shows the reverse. HLB is a very useful method in selecting an emulsifier, but it still has several limitations to application for every surfactant.

The HLB concept is not enough to describe all the characteristics of emulsion.

Calculation of the HLB number from a mixture of surfactants

The HLB number of a mixture composed of x% of surfactants of HLB A and y% of surfactants of HLB B is obtained by the following formula.

$$\text{HLB (A + B)} = \frac{(Ax + By)}{(x + y)}$$

For instance, if 60 wt.% of POE(3) Octyl Phenol of HLB number 8 is mixed with 40 wt.% of POE(5) Nonyl Phenol of HLB number 10, then the HLB number of this mixture becomes 8.8.

Reversely, to make the mixture of HLB number 11 which is composed of POE(15) Nonyl Phenol of HLB number 15 and POE(2) Nonyl Phenol of HLB number 5.5, then one should mix 42 wt.% of POE(2) Nonyl Phenol wuth 58 wt.% of POE(15) Nonyl Phenol.

- HLB ca. 1 to 3.5: Antifoams
- HLB ca. 3.5 to 8: Water-in-Oil Emulsifiers
- HLB ca. 7 to 9: Wetting and spreading agents
- HLB ca. 8 to 16: Oil-in-Water Emulsifiers
- HLB ca. 13 to 16: Detergents
- HLB ca. 15 to 40: Solubilizers

It is useful to correlate the characteristics of surfactants with the properties that are needed to make various heterogenous systems. A common system which is used to do this is the HLB system. The HLB value for a given surfactant is the relative degree to which the surfactant is water soluble or oil soluble. The lower the HLB, value the more lipophilic. The higher the HLB value, the more hydrophilic. I will not go over how these numbers are derived. You can look it up if you like. The range is usually between 1 and 20. Please note the one exception at the bottom of the table.>

HLB Values and the use for those surfactants

HLB VALUE	USE	EXAMPLE
1	Antifoaming Agent	Oleic Acid
2	Antifoaming Agent	Sorbitan Tristearate
3	Antifoaming Agent	Glyceryl Monostearate
4	Emulsifying Agent W/O	Sorbitan mono-oleate (Span 80)
5	Emulsifying Agent W/O	Glyceryl Monostearate

6	Emulsifying Agent W/O	Diethylene glycol monolaurate
7	Emulsifying Agent W/O; Wetting and Spreading Agents	{none}
8	Emulsifying Agent W/O; Wetting and Spreading Agents	Sorbitan monolaurate (Span 20)
9	Emulsifying Agent O/W; Wetting and Spreading Agents	Polyethylene lauryl ether(Brij 30)
10	Emulsifying Agents O/W	Methyl Cellulose(Methocel15 cps)
11	Emulsifying Agents O/W	Polyoxyethylene monostearate (Myrj 45)
12	Emulsifying Agents O/W	Triethanolamine oleate
13	Emulsifying Agents O/W ; Detergents	Polyethylene glycol 400 monolaurate
14	Emulsifying Agents O/W ; Detergents	(none)
15	Emulsifying Agents O/W ; Detergents	Polyoxyethylene sorbitan mono-oleate(Tween 80)
16	Emulsifying Agent O/W ; Detergents: Solubilizing Agents	Polyoxyethylene sorbitan monolaurate (Tween 20)
17	Solubilizing Agents	Polyoxylene lauryl ether(Brij 35)
18	Solubilizing Agents	Sodium oleate
19	Solubilizing Agents	None
20	Solubilizing Agents	Potassium oleate
40	Everything	Sodium Lauryl Sulfate (Tide)

In laboratory we used Sodium Lauryl Sulfate for most experiments. It dissolves in water very well and is a common additive to most heterogenous systems and to almost all common detergents, shampoo etc. However, when we made the 1% surfactant in mineral oil we used Span 80.

**Real patient interviews and clinical data
with related physiology experiments**



SIGMA-ALDRICH®**Materials Science > Materials Science Products**
[USA Home](#)
[Product Directory](#)
[Materials Science](#)
[Micro/NanoElectronics](#)
[Self Assembly & Contact Printing](#)
[Self-Assembly Materials](#)
[Surfactants](#)
[Surfactants Classified by HLB Numbers](#)

Abbott Laboratories

06-019.306 A

Anexo III

Surfactants Classified by HLB Numbers

The New 2012 - 2014
Aldrich Handbook!
[Request your copy or download
the iPad® app today.](#)



Surfactants are typically amphiphilic molecules that contain both hydrophilic and lipophilic groups. The hydrophile-lipophile balance (HLB) number is used as a measure of the ratio of these groups. It is a value between 0-60 defining the affinity of a surfactant for water or oil. HLB numbers are calculated for nonionic surfactants, and these surfactants have numbers ranging from 0-20. HLB numbers >10 have an affinity for water (hydrophilic) and number <10 have an affinity of oil (lipophilic). Ionic surfactants have recently been assigned relative HLB values, allowing the range of numbers to extend to 60. Aldrich Materials Science offers a wide variety of surfactants with a broad range of HLB numbers to help you select for correct surfactant for your Oil/Water and Water/Oil emulsions.

Product #	Image	Description	Synonym	HLB Number	Add to Cart
238570		IGEPAI[®] CA-520 average $M_n \sim 427$	Polyoxyethylene (5) isooctylphenyl ether Polyoxyethylene (5) octylphenyl ether, branched	10	pricing
238643		IGEPAI[®] CO-520 average $M_n \sim 441$	Polyoxyethylene (5) nonylphenylether, branched	10	pricing
458988		Polvethylene-block- poly(ethylene glycol) average $M_n \sim 920$		10	pricing
458961		Polvethylene-block- poly(ethylene glycol) average $M_n \sim 1,400$		10	pricing
388858		Brij[®] C10 average $M_n \sim 683$	Polyethylene glycol hexadecyl ether Polyoxyethylene (10) cetyl ether	12	pricing
431281		Brij[®] Q10 average $M_n \sim 709$	Brij 97 C ₁₈₋₁ E ₁₀ Polyoxyethylene (10) oleyl ether	12	pricing
388890		Brij[®] S10 average $M_n \sim 711$	Polyethylene glycol octadecyl ether Polyoxyethylene (10) stearyl ether	12	pricing
421332		MERPOL[®] Q1 surfactant		12	pricing
461199		2,4,7,9-Tetramethyl- 5-decyne-4,7-diol ethoxylate average $M_n \sim 670$, average $M_w \sim 700$		13	pricing
542334		IGEPAI[®] CO-630 average $M_n \sim 617$	Polyoxyethylene (9) nonylphenylether, branched	13	pricing
P1629		TWEEN[®] 60	Polyethylene glycol sorbitan monostearate Polyoxyethylene sorbitan monostearate	14.9	pricing
238589		IGEPAI[®] CA-720 average $M_n \sim 735$	Polyoxyethylene (12) isooctylphenyl ether Polyoxyethylene (12) octylphenyl ether, branched	14	pricing
238651		IGEPAI[®] CO-720 average $M_n \sim 749$	Polyoxyethylene (12) nonylphenyl ether, branched	14	pricing
P1504		TWEEN[®] 40 viscous liquid	Polyoxyethylenesorbitan monopalmitate	15.6	pricing

Product #	Image	Description	Synonym	HLB Number	Add to Cart
436240		Brij[®] 98 average $M_n \sim 1,150$	Polyoxyethylene (20) oleyl ether	15	pricing
P4019		Brij[®] S20	Polyethylene glycol octadecyl ether Polyoxyethylene (20) stearyl ether	15	pricing
421308		MERPOL[®] HCS surfactant		15	pricing
P5884		Brij[®] 58 average $M_n \sim 1,124$	Polyethylene glycol hexadecyl ether Polyoxyethylene (20) cetyl ether	16	pricing
274348		TWEEN[®] 20 average $M_n \sim 1,228$	Polyethylene glycol sorbitan monolaurate Polyoxyethylenesorbitan monolaurate	16	pricing
238678		IGEPAL[®] CO-890 average $M_n \sim 1,982$	Polyoxyethylene (40) nonylphenyl ether, branched	17	pricing
466387		Brij[®] S 100 average $M_n \sim 4,670$	Polyoxyethylene (100) stearyl ether	18	pricing
238694		IGEPAL[®] DM-970	Polyoxyethylene (150) dinonylphenyl ether Polyoxyethylene, dinonylphenyl and nonylphenyl ethers, branched	19	pricing
278386		2,4,7,9-Tetramethyl-5-decyne-4,7-diol, mixture of (±) and meso 98%		4	pricing
388866		Brij[®] 93 average $M_n \sim 357$	Polyethylene glycol oleyl ether Polyoxyethylene (2) oleyl ether	4	pricing
238562		IGEPAL[®] CA-210 average $M_n \sim 294$	Polyoxyethylene (2) isooctylphenyl ether Polyoxyethylene (2) octylphenyl ether, branched	4	pricing
458996		Poly(ethylene-block-poly(ethylene glycol)) average $M_n \sim 875$		4	pricing
388831		Brij[®] 52 average $M_n \sim 330$	Polyethylene glycol hexadecyl ether Polyoxyethylene (2) cetyl ether	5	pricing
421286		MERPOL[®] A surfactant		6	pricing
388920		Sorbitan monopalmitate	Span [™] 40	6	pricing
435546		Ethylenediamine tetrakis(ethoxylate-block-propoxylate) tetrol average $M_n \sim 7,200$	Tetronic 90R4	1.0 - 7.0	pricing
435511		Ethylenediamine tetrakis(propoxylate-block-ethoxylate) tetrol average $M_n \sim 3,600$	Tetronic 701	1 - 7	pricing
435406		Poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol) average $M_n \sim 1,100$	PEG-PPG-PEG Pluronic [®] L-31	1.0 - 7.0	pricing

Product #	Image	Description	Synonym	HLB Number	Add to Cart
435422		<u>Poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol) average Mn ~2,000</u>	PEG-PPG-PEG Pluronic® L-61	1.0 - 7.0	pricing
435430		<u>Poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol) average Mn ~2,800</u>	PEG-PPG-PEG Pluronic® L-81	1.0 - 7.0	pricing
435457		<u>Poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol) average Mn ~4,400</u>	PEG-PPG-PEG Pluronic® L-121	1.0 - 7.0	pricing
435503		<u>Poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol) average Mn ~3,300</u>	PPG-PEG-PPG Pluronic® 31R1	2.0 - 7.0	pricing
435465		<u>Poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol) average Mn ~5,800</u>	PEG-PPG-PEG Pluronic® P-123	7 - 9	pricing
435481		<u>Poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol) average Mn ~2,700</u>	PPG-PEG-PPG Pluronic® 17R4	7.0 - 12.0	pricing
435449		<u>Poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol) average Mn ~2,900</u>	PEG-PPG-PEG Pluronic® L-64	12.0 - 18.0	pricing
435473		<u>Poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol) average Mn ~2,000</u>	PPG-PEG-PPG Pluronic® 10R5	12.0 - 18.0	pricing
412325		<u>Poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol) average Mn ~8,400</u>	PEG-PPG-PEG Pluronic® F-68	>24.0	pricing
542342		<u>Poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol) average Mn ~14,600</u>	PEG-PPG-PEG Pluronic® F-108	>24.0	pricing
459003		<u>Polyethylene-block-poly(ethylene glycol) average Mn ~575</u>		4	pricing
435414		<u>Poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol) average Mn ~1,900</u>	PEG-PPG-PEG Pluronic® L-35	18.0 - 23.0	pricing
421340		<u>MERPOL® SE surfactant</u>		10	pricing
466409		<u>Poly(ethylene glycol) sorbitol hexaoleate</u>		10	pricing
466395		<u>Poly(ethylene glycol) sorbitan tetraoleate</u>	Polyoxyethylene sorbitan tetraoleate	11	pricing

Product #	Image	Description	Synonym	HLB Number	Add to Cart
421359		MERPOL® SH surfactant		12	pricing
466417	$C_{13}H_{27}(OCH_2CH_2)_nOH$	<u>Poly(ethylene glycol) (12) tridecyl ether mixture of C₁₁ to C₁₄ iso-alkyl ethers with C₁₃ iso-alkyl predominating</u>	Polyoxyethylene (12) tridecyl ether	14	pricing
466875	$C_{13}H_{27}(OCH_2CH_2)_nOH$	<u>Poly(ethylene glycol) (18) tridecyl ether mixture of C₁₁ to C₁₄ iso-alkyl ethers with C₁₃ iso-alkyl predominating</u>	Polyoxyethylene (18) tridecyl ether	15	pricing
235989	$C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_4OH$	Brij® 30 average M _n ~362	Polyethylene glycol dodecyl ether Polyoxyethylene (4) lauryl ether	9	pricing

YOUR FAVORITE GENE SEARCH

Enter Gene, Disease...



POWERED BY INGENUITY

SERVICE & SUPPORT
ORDERING

CORPORATE
INVESTOR RELATIONS

©2011 Sigma-Aldrich Co. LLC. All rights reserved. SIGMA, SAFC, SIGMA-ALDRICH, ALDRICH, and SUPELCO are trademarks of Sigma-Aldrich Co. LLC, registered in the US and other countries. FLUKA is a trademark of Sigma-Aldrich GmbH, registered in the US and other countries. Sigma brand products are sold through Sigma-Aldrich, Inc. Purchaser must determine the suitability of the product(s) for their particular use. Additional terms and conditions may apply. [Site Use Terms](#) | [Privacy](#)

The Pharmaceutics and Compounding Laboratory

Content	Labs	Videos	Test
Emulsions: Preparation and Stabilization			
Objectives	Commonly Used Emulsifiers And Their HLB Values		
Introduction			
Emulsifying Agents	Commercial Name	Chemical Name	HLB Value
Synthetic	Glyceryl monostearate	Glyceryl monostearate	3.8
Natural	PEG 400 Monooleate	Polyoxyethylene monooleate	11.4
Finely Divided			
Auxiliary	PEG 400 Monostearate	Polyoxyethylene monostearate	11.6
HLB Systems			
Methods of Emulsion Preparation	PEG 400 Monolaurate	Polyoxyethylene monolaurate	13.1
Resources			
	Potassium oleate	Potassium oleate	20.0
	Sodium lauryl sulfate	Sodium lauryl sulfate	40
	Sodium oleate	Sodium oleate	18
	Span® 20	Sorbitan monolaurate	8.6

Abbott Laboratories
06-019-306 A
Aveo IV

Span® 40	Sorbitan monopalmitate	6.7
Span® 60	Sorbitan monostearate	4.7
Span® 65	Sorbitan tristearate	2.1
Span® 80	Sorbitan monooleate	4.3
Span® 85	Sorbitan trioleate	13.2
Triethanolamine oleate	Triethanolamine oleate	12
Tween® 20	Polyoxyethylene sorbitan monolaurate	16.7
Tween® 21	Polyoxyethylene sorbitan monolaurate	13.3
Tween® 40	Polyoxyethylene sorbitan monopalmitate	15.6
Tween® 60	Polyoxyethylene sorbitan monostearate	14.9
Tween® 61	Polyoxyethylene sorbitan monostearate	9.6
Tween® 65	Polyoxyethylene sorbitan tristearate	10.5
Tween® 80	Polyoxyethylene sorbitan monooleate	15.0

Tween® 81	Polyoxyethylene sorbitan monooleate	10.0
Tween® 85	Polyoxyethylene sorbitan trioleate	11.0

Improved Dissolution of a Poorly Water-Soluble Drug from Solid Dispersions in Polyethylene Glycol:Polysorbate 80 Mixtures

Abbott Laboratories
06-019-306A

Anexo V

To the Editor:

Since the early work of Sekiguchi and Obi¹ in 1961, there has been a great interest in the pharmaceutical field in using solid dispersions and solid solutions to improve the dissolution rate and the bioavailability of poorly water-soluble drugs.²⁻⁵ Polyethylene glycols (PEG) of intermediate molecular weight (1000-8000) are the most commonly used vehicles for this purpose. However, the dissolution of a poorly water-soluble drug from a PEG-based formulation may be slow and incomplete due to the formation of drug-rich surface layers which prevents further erosion of matrix or due to the reaggregation of drug particles once the carriers are dissolved.⁶⁻¹⁰ We have earlier reported the complete dissolution of a drug from a surface-active vehicle having a HLB (hydrophilic-lipophilic balance) value of 14.¹⁰ The results of some preliminary studies also indicated that the HLB value of a surface-active vehicle must be at least 12 to insure complete dissolution of the drug. The number of such surfactants which are solid at room temperature and generally accepted as safe for oral use is, however, limited. Now we are reporting that a commonly used surfactant, polysorbate 80, which is liquid at room temperature and has a HLB value of 15, may be used as a solid dispersion vehicle by combining it with a PEG (MW 1000-8000). At a polysorbate 80-PEG ratio up to 3:1, the decrease in melting point of the PEG used was <5 °C. Complete dissolution of a poorly water-soluble drug was obtained from such a system.

α -Pentyl-3-(2-quinolinylmethoxy)benzenemethanol (REV 5901; 1) was used as the poorly water-soluble drug. The physicochemical properties of this compound were described earlier.¹¹ For the preparation of solid dispersions of the drug in PEG 1000, PEG 1450, PEG 8000 (Union Carbide, Danbury, CT), or in their mixtures with polysorbate 80 (ICI America, Wilmington, DE), each vehicle was heated in a beaker until a clear liquid was formed (~2 °C above m. p.), the drug was dissolved, and then the liquid was filled in hard gelatin capsules. The liquid solidified at room temperature. Each capsule contained 650 mg of solid dispersion; 100 mg of this amount was drug and 550 mg was vehicle. When mixtures of PEG and polysorbate 80 were used as vehicles, the ratios of the two components were 3:1, 1:1, and 1:3. The melting behavior of the vehicles and the formulations were determined by differential scanning calorimetry (DSC). The solid dispersions were also examined microscopically using polarizing lenses for any possible crystallization of drug.

The dissolution of 1 from a capsule in simulated gastric fluid or the dispersion in water (pH ~6) was studied, as described earlier,¹⁰ according to the USP paddle method. Only the rate at which 1 dispersed in water was determined because the dissolution in this medium could not be studied due to the low solubility of 1. The solutions or dispersions of 1 were assayed spectrophotometrically at 239 nm after appropriate dilution with acidified methanol (1 M HCl:CH₃OH, 1:9 v/v). Acidification of methanol ensured that the compound ($pK_a = 3.7$) remained ionized in test solutions so that there was no variation in absorbance due to a change in pH. The presence of PEGs did not interfere with the analysis of 1. The absorbance of polysorbate 80 present in a solution was up to 5% of 1 and, therefore, the absorbance of a

drug solution was corrected for the presence of the surfactant.

Periodic microscopic examination of the fill material of capsules stored at room temperature (~23 °C) did not show any crystallization of 1 in 3 months, while the crystallization occurred in <1 week when the capsules were stored at 5-8 °C. A few crystals of drug (<20 μ m) were observed inside some capsules, especially in the interface of capsule shell and fill material when the capsules were stored in high density polyethylene bottles for >3 months. No such crystallization occurred in fill materials stored in glass vials and, therefore, it is possible that the observed crystallization was due to the migration of water from capsule shell to fill material.¹² In separate experiments, it was observed that any crystallization of 1 could be avoided by reducing its concentration from 100 mg/550 mg of vehicle in a capsule to 75 mg/575 mg of vehicle.

Figures 1a, 1b, and 1c show the DSC scans of the solid dispersions of 1 in PEG 1000, PEG 1450, and PEG 8000, respectively, and in their mixtures with polysorbate 80. The scans of drug-free PEGs are also given for comparison. All formulations were solid at room temperature even when the vehicles contained 75% polysorbate 80. The decrease in peak melting temperature of a PEG due to the presence of polysorbate 80 and/or drug was <5 °C. The structural analyses of PEG-polysorbate 80 mixtures were not conducted in the present study.

The dissolution and the dispersion of 1 in simulated gastric fluid and water, respectively, from solid dispersions in PEG 1000 and PEG 1000-polysorbate 80 mixtures are shown in Figure 2. It was observed that the rate slowed down after dissolution of ~35% of 1 from a solid dispersion in PEG 1000 during the initial 15 min. Similarly, a plateau was reached when ~20% of 1 dispersed in water. The percentage of drug released from a capsule increased by the incorporation of

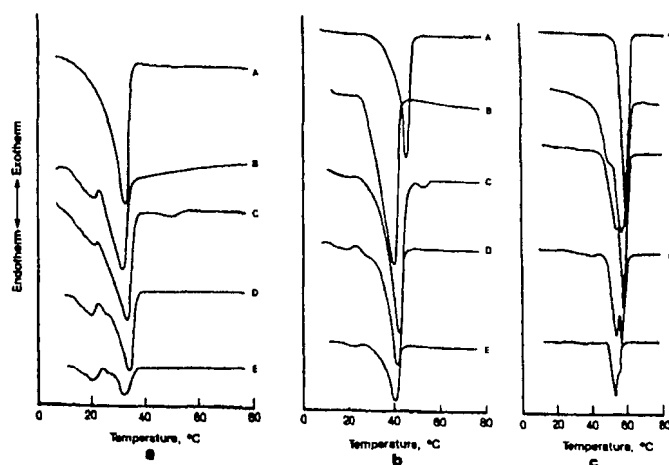


Figure 1—Differential scanning calorimetry (DSC) scans of solid dispersions of 1 in mixtures of polysorbate 80 with (a) PEG 1000, (b) PEG 1450, and (c) PEG 8000. Each capsule contained 100 mg of 1 and 550 mg of vehicle. Two milligrams of sample was used in scan A; all other scans were recorded using 5-mg sample size. Key: (A) PEG alone (no drug); (B) solid dispersion in PEG only; (C) solid dispersion in 3:1 PEG:polysorbate 80 mixture; (D) solid dispersion in 1:1 PEG:polysorbate 80 mixture; and (E) dispersion in 1:3 PEG:polysorbate 80 mixture.

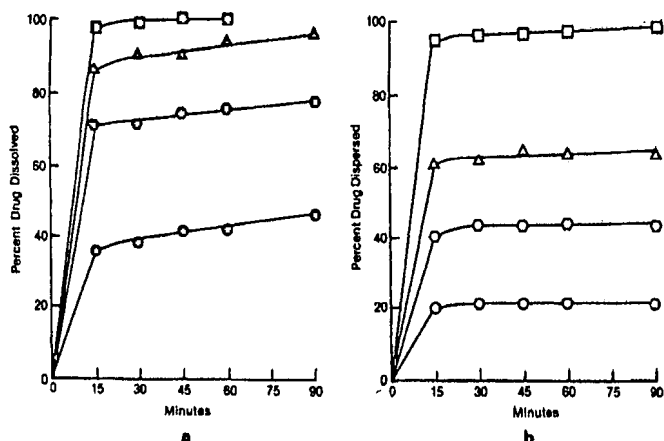


Figure 2—(a) Dissolution of 1 in simulated gastric fluid (without enzyme) from solid dispersions in PEG 1000:polysorbate 80 mixtures at 37 °C. **(b)** Dispersion of 1 in water from solid dispersions in PEG 1000:polysorbate 80 mixtures at 37 °C. Each capsule contained 100 mg of drug and 550 mg of vehicle. Key to ratio of PEG 1000 and polysorbate 80 in the vehicle: (O, O) 1:0 (PEG 1000 only); (Δ, Δ) 3:1; (□, □) 1:1; and (◇, ◇) 1:3. Each datum point represents the average of three determinations.

polysorbate 80 in the vehicle, and a complete dissolution or dispersion could be obtained from a 1:3 mixture of PEG 1000 and polysorbate 80. The dissolution and dispersion profiles of 1 from capsules containing PEG 1450 and PEG 8000 are shown in Figures 3 and 4, respectively. Over 80% of the drug dissolved or dispersed in <30 min when the ratios of PEG and polysorbate 80 in these preparations were 1:1 and 1:3. The presence of polysorbate 80 with PEG retarded and, at a high concentration, prevented the formation of a drug-rich layer on the surface of a solid dispersion. It was also noted that the observed increase in dissolution and dispersion of 1 from capsules was not due to any increase in its solubility in dissolution media. The incorporation of polysorbate 80 in a medium did not have any effect on dissolution or dispersion rate. It is important that the surfactant is present in the fill material so that the local concentration at the dissolving surface is high.

In conclusion, improvement in dissolution of a poorly water-soluble drug from its solid dispersions in PEG could be

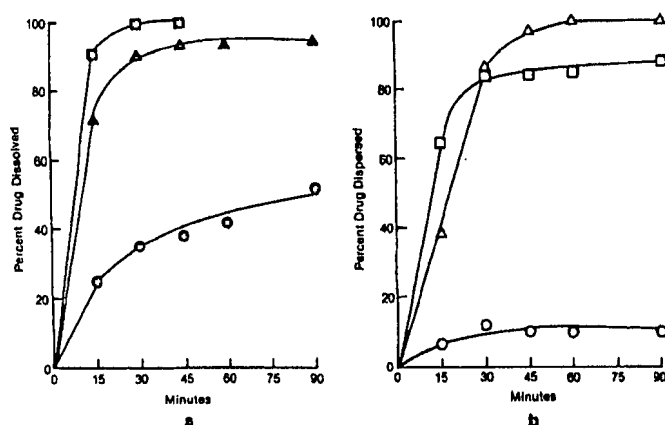


Figure 3—(a) Dissolution of 1 in simulated gastric fluid (without enzyme) from solid dispersions in PEG 1450:polysorbate 80 mixtures at 37 °C. **(b)** Dispersion of 1 in water from solid dispersions in PEG 1450:polysorbate 80 mixtures at 37 °C. Each capsule contained 100 mg of drug and 550 mg of vehicle. Key to ratio of PEG 1450 and polysorbate 80 in the vehicle: (O, O) 1:0 (PEG 1450 only); (Δ, Δ) 1:1; and (□, □) 1:3. Each datum point represents the average of three determinations.

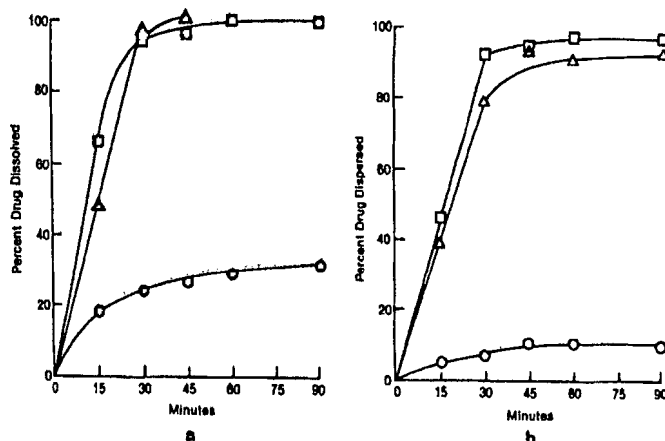


Figure 4—(a) Dissolution of 1 in simulated gastric fluid (without enzyme) from solid dispersions in PEG 8000:polysorbate 80 mixtures at 37 °C. **(b)** Dispersions of 1 in water from solid dispersions in PEG 8000:polysorbate 80 mixtures at 37 °C. Each capsule contained 100 mg of drug and 550 mg of vehicle. Key to ratio of PEG 8000 and polysorbate 80 in the vehicle: (O, O) 1:0 (PEG 8000 only); (Δ, Δ) 1:1; and (□, □) 1:3. Each datum point represents the average of three determinations.

obtained by the incorporation of a commonly used surfactant, polysorbate 80. The processing of the dosage form was simplified by encapsulating the formulation directly into hard gelatin capsules as molten solutions. At room temperature, the dispersion solidified to form plugs inside capsules. Large scale manufacturing of such a dosage form is feasible.¹³

References and Notes

1. Sekiguchi, K.; Obi, N. *Chem. Pharm. Bull.* 1961, 9, 866–872.
2. Goldberg, A. H.; Gibaldi, M.; Kanig, J. L. *J. Pharm. Sci.* 1965, 54, 1145–1148.
3. Chiou, W. L.; Riegelman, S. *J. Pharm. Sci.* 1971, 60, 1281–1302.
4. Lefebvre, C.; Brazier, H.; Robert, H.; Guyot-Hermann, A. M. *S. T. P. Pharm.* 1985, 1, 300–322.
5. Ford, J. L. *Pharm. Acta Helv.* 1986, 61, 69–88.
6. Geneidi, A. S.; Hamacher, M. *Pharm. Ind.* 1980, 42, 401–404.
7. Ravis, W. R.; Chen, C. *J. Pharm. Sci.* 1981, 70, 1353–1357.
8. Ford, J. L.; Elliott, P. N. C. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1985, 11, 537–549.
9. Ford, J. L.; Stewart, A. F.; Dubois, J. *Int. J. Pharm.* 1986, 28, 11–22.
10. Serajuddin, A. T. M.; Sheen, P. C.; Mufson, D.; Bernstein, D. F.; Augustine, M. A. *J. Pharm. Sci.* 1988, 77, 414–417.
11. Serajuddin, A. T. M.; Sheen, P. C.; Mufson, D.; Bernstein, D. F.; Augustine, M. A. *J. Pharm. Sci.* 1986, 75, 492–496.
12. Serajuddin, A. T. M.; Sheen, P. C.; Augustine, M. A. *J. Pharm. Sci.* 1986, 75, 62–64.
13. Jones, B. E. *Mfg. Chemist* 1987, January, 27–31.

Acknowledgments

Presented at the Second Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, Boston, MA, June 5–12, 1987 (Abstract No. PT-331).

ABU T. M. SERAJUDDIN**

PAI-CHANG SHEEN

MATTHEW A. AUGUSTINE

New Product Development Department

Rorer Central Research

Horsham, PA 19044

*Present address: Squibb Institute for Medical Research
New Brunswick, NJ 08903

Received February 6, 1989.

Accepted for publication September 13, 1989.

Technical Information
ME 069 e (262) August 1997 (MPM)
Register 5

Cremophor® RH 40

Abbott laboratories

06019.3061

Anexo VI

® = Registered trademark of
BASF Aktiengesellschaft

For the pharmaceuticals industry

Cremophor RH 40 is a solubilizer for fat-soluble vitamins, essential oils and other hydrophobic pharmaceuticals. Particular features are that it has very little odour and in aqueous solutions is almost tasteless.

The use of Cremophor RH 40 grades in cosmetic preparations is the subject of a separate leaflet.

Fine Chemicals

BASF

Generic name	Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil (USP/NF). Macrogol-Glycerolhydroxystearat (DAB). Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat (DAC).																							
Chemical nature	Cremophor RH 40 is a nonionic solubilizer and emulsifying agent obtained by reacting 45 moles of ethylene oxide with 1 mole of hydrogenated castor oil. The main constituent of Cremophor RH 40 is glycerol polyethylene glycol oxystearate, which, together with fatty acid glycerol polyglycol esters, forms the hydrophobic part of the product. The hydrophilic part consists of polyethylene glycols and glycerol ethoxylate.																							
Properties	Cremophor RH 40 is a white to yellowish thin paste at 20 °C. The HLB value lies between 14 and 16. Particular features are that it has very little odour and in aqueous solutions is almost tasteless.																							
Specification	<table><tr><td>Solidification point</td><td>20 – 28 °C</td></tr><tr><td>Saponification value</td><td>50 – 60</td></tr><tr><td>Hydroxyl value</td><td>60 – 75</td></tr><tr><td>Acid value</td><td>≤ 1</td></tr><tr><td>Iodine value</td><td>≤ 1</td></tr><tr><td>Water content, K. Fischer</td><td>≤ 2 %</td></tr><tr><td>pH value of 10 % aqueous solution</td><td>6 – 7</td></tr><tr><td>Colour strength of 10 % aqueous solution (Ph. Eur.)</td><td>Yellow 6 max.</td></tr><tr><td>Viscosity, Hoeppler, at 25 °C, 30 % aqueous solution</td><td>20 – 40 mPa · s</td></tr><tr><td>Ash</td><td>≤ 0.25 %</td></tr><tr><td>Heavy metals</td><td>≤ 10 ppm</td></tr></table>	Solidification point	20 – 28 °C	Saponification value	50 – 60	Hydroxyl value	60 – 75	Acid value	≤ 1	Iodine value	≤ 1	Water content, K. Fischer	≤ 2 %	pH value of 10 % aqueous solution	6 – 7	Colour strength of 10 % aqueous solution (Ph. Eur.)	Yellow 6 max.	Viscosity, Hoeppler, at 25 °C, 30 % aqueous solution	20 – 40 mPa · s	Ash	≤ 0.25 %	Heavy metals	≤ 10 ppm	
Solidification point	20 – 28 °C																							
Saponification value	50 – 60																							
Hydroxyl value	60 – 75																							
Acid value	≤ 1																							
Iodine value	≤ 1																							
Water content, K. Fischer	≤ 2 %																							
pH value of 10 % aqueous solution	6 – 7																							
Colour strength of 10 % aqueous solution (Ph. Eur.)	Yellow 6 max.																							
Viscosity, Hoeppler, at 25 °C, 30 % aqueous solution	20 – 40 mPa · s																							
Ash	≤ 0.25 %																							
Heavy metals	≤ 10 ppm																							
	Unless stated otherwise, the analytical methods have been taken from the monograph "Macrogol-Glycerolhydroxystearat" in DAB. The product fulfills the requirements of this monograph and those of USP/NF monograph "Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil".																							
Solubility	Cremophor RH 40 forms clear solutions in water, ethanol, 2-propanol, n-propanol, ethyl acetate, chloroform, carbon tetrachloride, toluene and xylene. Solutions become cloudy as the temperature increases. Cremophor RH 40 can be mixed with all other Cremophors. At elevated temperatures it forms clear mixtures with fatty acids and fatty alcohols.																							
Stability	Pure Cremophor RH 40 is chemically very stable. Prolonged exposure to heat can cause physical separation into a liquid and a solid phase on cooling but the product can be restored to its original form by homogenization. Cremophor RH 40 is stable in aqueous alcohol and purely aqueous solutions. However, it must be noted that strong bases or acids should not be added, as otherwise the ester components may be saponified. Aqueous Cremophor RH 40 solutions can be sterilized by heating to 120 °C. Allowance must be made for the fact that this can cause a slight decrease in the pH value. The phases may also separate during sterilization, but this can be remedied by agitating the solution while it is still hot. The preservatives normally used in the pharmaceuticals industry may be added to the aqueous solutions. The requisite concentrations should be determined in tests. Cremophor RH 40 is largely insensitive to water hardness.																							

Application

Solubilization

Aqueous solutions of vitamins A, D, E and K for oral and topical administration can be prepared with the aid of Cremophor RH 40. The fact that the solubilizer has very little taste and odour is an asset for such applications.

In order to ensure that clear, aqueous solutions are obtained, the fat-soluble vitamins must first be intimately mixed with the solubilizer. Best results with vitamin A are obtained if it is in the form of vitamin A palmitate 1.7 million I.U./g, or vitamin A propionate 2.5 million I.U./g; or, in the case of vitamin K, if it is in the form of vitamin K 1 (phytomenadione).

As the method of preparing the solubilizate is very important, the production of a 150 000 I.U./ml aqueous vitamin A palmitate solution is described in detail as a typical example:

Vitamin A palmitate 1.7 million I.U./g	8.8 g
Cremophor RH 40	25.0 g
Water	ad 100 ml

The vitamin is mixed with Cremophor RH 40 and heated to 60–65 °C. The water, also heated to 60–65 °C, is added very slowly with thorough stirring into this mixture. As a result of hydration, the solution thickens, with the viscosity attaining a maximum after about half of the water has been added. Further addition of water then decreases the viscosity again. If the first half of the water is added too quickly, the solution can become opalescent. Alternatively, the warm mixture of the vitamin and Cremophor RH 40 can be slowly stirred into the water, which results in a lower increase in intermediate viscosity.

The following three diagrams demonstrate the use of Cremophor RH 40 for producing clear, highly concentrated, aqueous solutions of vitamin A palmitate, vitamin A propionate and vitamin E acetate.

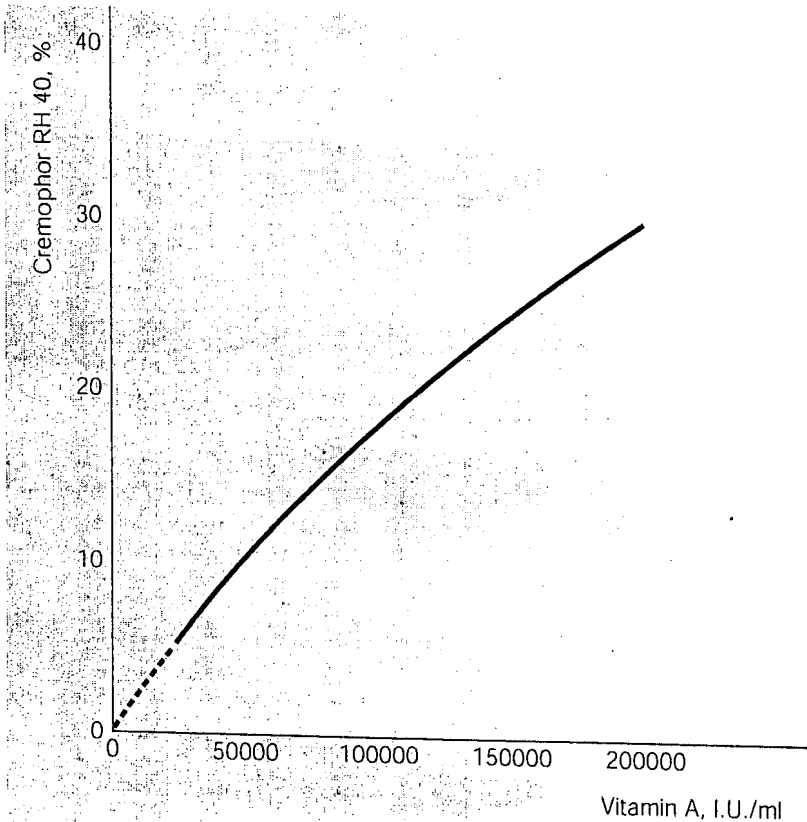


Fig. 1 Solubilization of vitamin A palmitate 1.7 million I.U./g

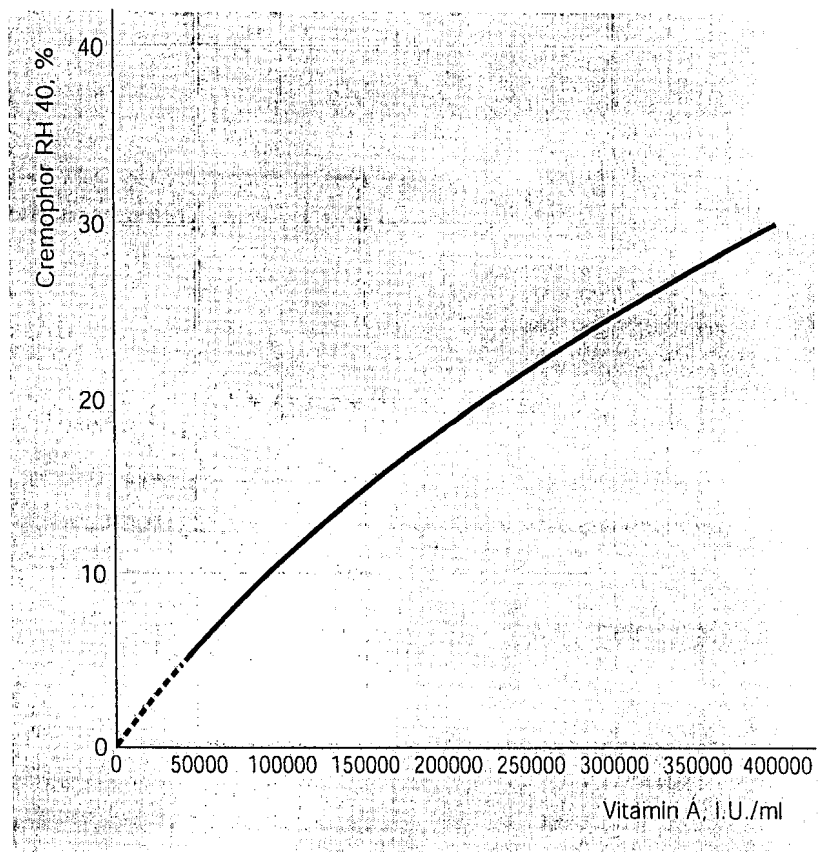


Fig. 2 Solubilization of vitamin A propionate 2.5 million I.U./g

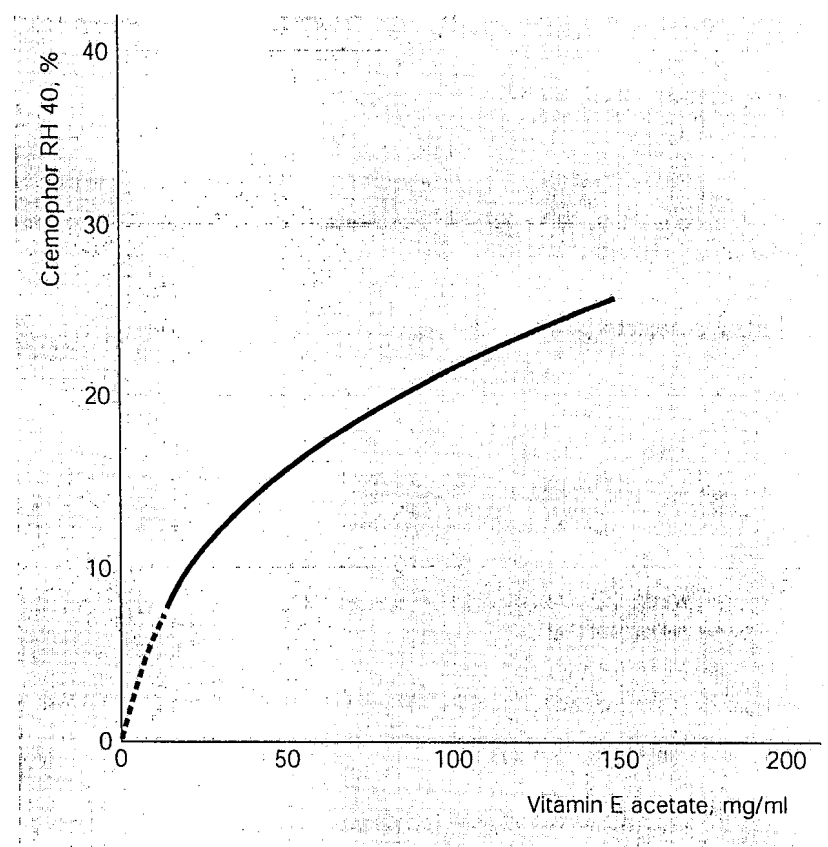


Fig. 3 Solubilization of vitamin E acetate

Likewise, the following vitamin quantities can be solubilized by a 6% Cremophor RH 40 solution.

- 8 – 9 mg/ml Vitamin D₂ (400 000 I. U.), or
- 5 mg/ml Vitamin D₃ (125 000 I. U.), or
- 10 mg/ml Vitamin K₁

Less Cremophor RH 40 is usually required for mixtures of vitamins.

A small addition of polyethylene glycol (Lutrol® E 400), 1,2-propylene glycol or glycerol allows the preparation temperature and sometimes also the concentration of Cremophor RH 40 to be reduced. Typical formulations are contained in the brochure "Vitamin formulations – Solutions and tablets". The stability of most solubilized vitamins is affected by light.

Miscellaneous solubilizer applications

Clear, aqueous solutions of hydrophobic substances other than vitamins can be obtained with Cremophor RH 40. Examples are essential oils and certain drugs for oral and topical application. A feature of the solutions thus obtained is their good stability. The following substances serve as examples:

- | | |
|-----------------------|--------------|
| Hexachlorocyclohexane | Miconazole |
| Hexeditine | Gramicidin |
| Levomepromazine | Eucalyptol |
| Thiopental | Azulene |
| Benzocaine | Oil of anise |
| Clotrimazole | Oil of sage |
| Diazepam | |

Cremophor RH 40 shows little tendency to foaming, which is particularly important for solutions in aqueous ethanol. Further foam suppression can be obtained by the addition of a small quantity of Polypropylene Glycol 2000.

Use as emulsifier

Cremophor RH 40 is also very suitable as an emulsifying agent. It will emulsify a wide range of hydrophobic substances, e.g. fatty acids, fatty alcohols and drugs.

Toxicity

Acute toxicity

The following values for the average lethal dose (LD 50) with a seven-day follow-up period were determined for Cremophor RH 40:

Species	Route	LD 50
		g/kg body weight
Rat	oral	> 16.0
Mouse	intraperitoneal	> 6.4
Mouse	intravenous	> 12.0

Subacute toxicity

For four weeks, rats were given feed containing Cremophor RH 40 in proportions of 3.2% and 6.4%. None of the animals displayed any symptoms whatever of poisoning.

Similarly, beagles tolerated Cremophor RH 40 in concentrations of 1%, 3% and 9% in their feed for four weeks without any clinically detectable symptoms.

Chronic toxicity

The tolerance of Cremophor RH 40 was checked by intravenous administration in rats over a period of four weeks. It was found that, of the three dosages tested, the lowest, 300 mg/kg body weight/day was tolerated locally, while the next, 900 mg/kg body weight/day was tolerated generally.

In feeding tests that lasted for six months, Cremophor RH 40 was tolerated in concentrations of up to 5% by dogs and in concentrations of up to 10% by rats.

Inhalation toxicity	Air saturated at 20 °C with any volatile components that may have been given off by the product was inhaled by rats for eight hours without any injury. It should also be noted that the use of Cremophor RH 40 in surface active inhalants for aerosol application to the mucous membranes of the human respiratory tract does not cause any irritation.
Compatibility with the skin and mucous membranes	Swab tests have demonstrated that Cremophor RH 40 is compatible with human skin. The compatibility with the mucous membranes was investigated by applying a 30% aqueous solution of Cremophor RH 40 to the eyes of rabbits. This solution did not cause any inflammation.
Sensitization	Cremophor RH 40 solutions of 20% and 50% concentration in acetone were brushed ten times onto the skin of guinea pigs. They did not cause any sensitization of the skin. Likewise, no indications of a sensitizing effect on the skin of guinea pigs were observed in the Magnusson and Kligman maximization test (J. invest. Derm., 52, 268 – 276 [1969]).
Teratogenicity	This was investigated by the FDA guidelines for reproduction studies for safety evaluation of drugs for human use (Food and Drug Administration, Washington, January 1966). Cremophor RH 40 was administered orally ten times in doses of 5 000 and 10 000 mg/kg of body weight to pregnant NMRI mice from the sixth to the fifteenth day post coitum. No teratogenic or embryotoxic effects were detected. Likewise, 5% and 10% of Cremophor RH 40 added on days zero to twenty post coitum to the feed of pregnant Sprague-Dawley rats did not exert any embryotoxic or teratogenic effects.
General	In common with other surfactants, Cremophor RH 40 may alter the rate of absorption of active substances. For this reason, it is advisable to subject preparations containing Cremophor RH 40 to pharmacological and clinical tests before they are released for general use. Attention is also drawn to local legislation concerning the handling of foodstuffs, food wrappings, cosmetics etc. As there have been isolated reports of an anaphylactic reaction in animals and humans to the parenteral use of pharmaceutical products containing Cremophor EL (see technical leaflet Cremophor EL, BASF), similar reactions cannot be precluded for products containing Cremophor RH 40. No such reactions have been observed after oral administration.
Storage	The drums in which Cremophor RH 40 is stored should be kept tightly closed. The method of production employed for Cremophor RH 40 ensures that it is practically sterile. If the containers are repeatedly opened, microorganisms may grow in the product, particularly if the equipment used is not sterile.
Packaging	Drums of 40 kg capacity.
Product No.	67 363/1/36
Safety Data Sheet	A Safety Data Sheet is available.
Note	The data submitted in this publication are based on our current knowledge and experience. They do not constitute a guarantee in the legal sense of the term and, in view of the manifold factors that may affect processing and application, do not relieve processors from the responsibility of carrying out their own tests and experiments. Any relevant patent rights and existing legislation and regulations must be observed.

BASF Aktiengesellschaft
Unternehmensbereich Feinchemie
67056 Ludwigshafen, Germany

BASF

EN LA OFICINA DE PATENTES COLOMBIANA
(SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO)

Abbott Laboratories
06-019.306 A
Anexo VII

Solicitante: Abbott Laboratories

Fecha de presentación: Febrero 27, 2006

Prioridad: US 10/650,178 de Agosto 28, 2003

Para: FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA
SÓLIDA

Número de las solicitudes colombianas:

06-019.306

06-019.306 A(Solicitud divisional presentada
en Septiembre, 2010)

DECLARACIÓN DE JÖRG ROSENBERG, PH.D.

1. Soy Jörg Rosenberg, residente de Alemania. Estoy empleado por Abbott GmbH & Co. KG, una sucursal de Laboratorios Abbott. Soy director en la organización de desarrollo de medicamentos farmacéuticos de Abbott GmbH & Co. KG, y estuve liderando el grupo de desarrollo farmacéutico dentro de la unidad de negocios de distribución de fármacos SOLIQS de Abbott GmbH & Co. KG desde el 2005 hasta el 2010. Recibí mi título de Ph.D. en química orgánica y bioorgánica de la Universidad Libre de Berlín, Berlín, Alemania. Tengo más de 20 años de experiencia en el campo de las formulaciones farmacéuticas, y he desarrollado y creado un conjunto de plataformas de formulación para mejorar la biodisponibilidad de principios activos farmacéuticos muy poco solubles en agua. Una copia de mi currículo se anexa a la presente.
2. Soy co-inventor de la solicitud de patente identificada previamente (de aquí en adelante solicitud '306), y estoy familiarizado con la invención descrita en

la misma. Un aspecto de la solicitud '306 describe una forma de dosis sólida que comprende ritonavir, lopinavir, un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable que tiene una Tg de al menos 50 °C, y un tensoactivo farmacéuticamente aceptable que tiene un valor de HLB desde 4 hasta 10. Ejemplos no limitantes de esta forma de dosis sólida se proveen en los Ejemplos 2, 3, 4 y 5 de la solicitud '306.

3. Fue totalmente inesperado que los tensoactivos con un valor de HLB desde 4 hasta 10 podían mejorar de forma significativa la biodisponibilidad de ritonavir y lopinavir en formas de dosis sólidas.
4. Span 20 es un tensoactivo que tiene un valor de HLB de 8.6 ± 1 , mientras que Cremophor RH40 es otro tensoactivo que tiene un valor de HLB entre 14 y 16.
5. Como se demuestra con el Ejemplo 2 de la solicitud '306, el uso de Span 20 mejoró drásticamente la biodisponibilidad de ritonavir y lopinavir en comparación con el uso de Cremophor RH40 (Ejemplo 1 de la solicitud '306) o sin el uso de ningún tensoactivo (Ejemplo Comparativo de la solicitud '306).
6. El Lauroglicol FCC es un tensoactivo que tiene un valor de HLB de 4.
7. El Lauroglicol FCC (Gattefosse) se utilizó para preparar una composición que contenía 6% p/p de ritonavir, 24% p/p de lopinavir, 61% p/p de copovidona, 8% de lauroglicol FCC y 1% de Aerosil 200. La biodisponibilidad de ritonavir y lopinavir en esta composición fue comparable a una tableta de referencia similar a aquella del Ejemplo 2 de la solicitud '306. Específicamente, cuando la composición se administró a perros, las AUCs de lopinavir y ritonavir tenían estimados puntuales de 0.80 y 0.82, respectivamente, relativos a aquellos de la tableta de referencia.
8. La vitamina E-TGPS (Eastman) es un tensoactivo que tiene un valor de HLB de 13.
9. La vitamina E-TGPS se utilizó para preparar una composición que contiene 6% p/p de ritonavir, 24% p/p de lopinavir, 61% p/p de copovidona, 8% de vitamina E_TGPS y 1% de Aerosil 200. Cuando la composición se

administró a perros, las concentraciones de ritonavir y lopinavir en plasma estaban apenas sobre los límites de cuantificación en todos los perros en los que se probó. La AUC de Lopinavir fue 0.32 $\mu\text{g/ml}$, y las concentraciones de ritonavir en plasma tenían valores de $C_{\text{máx}}$ de menos de 15 ng/ml para 10 de 11 perros.

10. Todas las afirmaciones hechas aquí de mi propio conocimiento son verdaderas y todas las afirmaciones hechas sobre información y creencia se creen ciertas.

11 ABR 2012

Fecha

Signature Illegible

Jörg Rosenberg

Jörg Rosenberg, Ph.D.

EXPERIENCIA

ABBOTT GMBH & CO KG

Director

Dirigiendo el grupo de desarrollo farmacéutico dentro de Abbott & Co KG desde 01/2011

ABBOTT GMBH & CO KG

Director SOLIQS

Dirigiendo grupo de Desarrollo Farmacéutico en SOLIQS desde 12/2006

ABBOTT GMBH & CO KG

Director Asociado SOLIQS

Dirigiendo grupo de Desarrollo Farmacéutico en SOLIQS desde 09/2005

ABBOTT GMBH & CO KG (desde 2001)

Investigador Adjunto Asociado SOLIQS desde 1997

- Formulador principal dentro de diferentes proyectos de distribución de fármacos incluyendo fabricación de muestras para ensayos clínicos.
- Descubrió y desarrolló formulaciones y procesos para mejorar la tasa de disolución y biodisponibilidad de farmacéuticos muy poco solubles en agua.
- Responsable como "Jefe de Producción" desde 02/2006 de fabricación de medicación para uso en humanos en estudios clínicos.

KNOLL AG/ BASF PHARMA

1992-1997

Investigador Adjunto Asociado en I+D empresarial

KNOLL AG/ BASF PHARMA

1986-1991

Científico Investigador/ Científico Investigador Senior en I+D empresarial

EDUCACIÓN

UNIVERSIDAD LIBRE DE BERLÍN, Berlín, Alemania

1977- 1986

PhD. summa cum laude en Química Orgánica y Bioorgánica

1986

Sintetizó lípidos diastereoméricos y enantioméricos y estudió su auto-organización en agua utilizando diferentes métodos analíticos.

UNIVERSIDAD LIBRE DE BERLÍN, Berlín, Alemania

Título Oficial ("Diplom") en Química Orgánica

1983

PUBLICACIONES Y CONFERENCIAS

- J.H. Fuhrhop, P. Schnieder, J. Rosenberg, E. Boekema
"The chiral bilayer effect stabilizes micellar fibres", J. Am. Chem. Soc. 109, (1987), 3387-3390
- J. Breitenbach, G. Berndl, J. Neumann, J. Rosenberg, D. Simon, J. Zeidler
"Solid Dispersions By An Integrated Melt Extrusion System", Proceed 25th International Symposion Controlled Release Bioact. Mater.(1998), 804-805
- J. Breitenbach, S. Grabowski, J. Rosenberg
"Extrusion von Polymer-Wirkstoff-Gemischen zur Herstellung von Arzneiformen", Spektrum der Wissenschaft 11, (1995), 18-19
- V. Christmann, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
"Simultaneous In Vivo Visualization and Localization of Solid Oral Dosage Forms in the Rat Gastrointestinal Tract by Magnetic Resonance Imaging (MRI)"
Pharm. Res. 14, (1997), 1066-1072
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
"Magnetic Resonance Imaging of solid oral dosage forms in the rat intestinal tract in vivo"
APV 42nd Annual meeting 1996
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
"Magnetic Resonance Imaging of a tablet formulation in vivo in the gastrointestinal tract of the rat"
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 22, (1995), 304-305
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr

“Double contrast MRI technique for the visualization of tablets in vivo in the gastrointestinal tract in vivo”

Conferencia International sobre MRI de Abdomen y Pelvis – Nuevas técnicas y medios de contraste

Munich, 1995 (Poster)

- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr

“Visualization of solid oral dosage forms in the GI tract by combined ¹H- and ¹⁹F MRI”

23rd International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials

Kyoto, Japón 1996 (Poster)

- J. Rosenberg, M. Degenhardt, M. Mägerlein, K. Fastnacht, G. Berndl, J. Breitenbach

“Melt extrusion: Assessing the potential of poorly soluble drugs to form glass solutions”

226th ACS National Meeting, Septiembre 7-11, 2003, Ciudad de New York (presentación oral)

Abstract of papers American Chemical Society, Vol 226, no. 1-2, 2003, página PMSE 128, XP009054930 (ISSN: 0065-7727)

- J. Rosenberg

“Pellets durch Schmelzextrusion”

APV seminar Junio 24, 2003 Bielefeld, Alemania (presentación oral)

- J. Rosenberg, B. Liepold, U. Reinhold, G. Berndl, J. Breitenbach, T. Hantke

“Formulation of insoluble drug compounds by Meltrex®-technology”

Proc. 4th World Meeting ADRITELF / APV / APGI, Florencia, 8/11 Abril 2002

- J. Breitenbach, B. Liepold, J. Neumann, M. Mägerlein, U. Reinhold, J. Rosenberg, Ch. Vollgraf, J. Zeidler

“Modified Release Metoprolol tablets by melt extrusion and on-line calendering”

Proceedings 26th Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater. (1999), 941-942

- J. Rosenberg, G. Berndl, J. Breitenbach, B. Liepold, M. Maegerlein, U. Reinhold

“Meltrex®-formulations containing solid solutions of nearly insoluble drugs: Formation of nanoparticles on dissolution in water”

Proceedings 28th Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater. (2001), 738-739

- M. Mägerlein, D. Gessner, J. Rosenberg, J. Breitenbach, H. Seidel

“Miscibility of Span 40 and Kollidon VA-64: Characterization of mixtures and impact on pharmaceutical parameters”

International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials

Glasgow, Gran Bretaña 2003 (Poster)

- J. Rosenberg, M. Degenhardt, J. Breitenbach, M. Mägerlein, G. Berndt, T. Hantke

“Amorphous embedding of a lipophilic drug substance by Meltrex® - technology”

Proc. 7th European Symposium on Controlled Drug Delivery

Noordwijk aan Zee (Netherlands), April 3-5, 2002 (Poster)

- J. Breitenbach, B. Liepold, K. Fastnacht, T. Hantke, J. Neumann, M. Mägerlein, B. Rehbock, U. Reinhold, J. Rosenberg, W. Schrof, C. Vollgraf, J. Zeidler

Screening tool for solid dispersions, mapping of drugs and dissolution behaviour: Confocal Raman spectroscopy”

Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences

San Francisco, April 16 – 20, 2000 (Poster)

- J. Rosenberg

“Bioavailability Enhancement by Melt Extrusion”

AAPS Conference “Pharmaceutics and Drug Delivery”

Filadelfia, PA, Junio 7-9, 2004 (presentación oral)

- J. Rosenberg

“A new approach to a classic challenge: What are the significant trends in the development of poorly water-soluble drugs?”

4th Annual European Drug Delivery Partnerships Conference

París, Francia, April 28, 2005 (presentación oral)

- J. Rosenberg

"Schmelzextrusion von Wirkstoffen mit PVP-Polymeren: MELTRETREX – Potential zur Freisetzungssteuerung und Erhöhung der Bioverfügbarkeit"

APV seminar "Extrusion in development and production" 02 Junio 2005, Bielefeld, Germany (presentación oral)

- J. Rosenberg, M. Degenhardt, C. Pujara, H. van Lishaut, K. Marsh:

"NanoMorph® – SOLIQS's nanoparticle platform enhancing bioavailability and source for early tox formulations"

Presentación interna de poster (Volwiler Scientific Meeting Septiembre 2005)

- M. Degenhardt, B. Liepold, M. Mägerlein, J. Rosenberg, V. Vucenovic:

"SoliSolv™ – SOLIQS's new solvent for screening systems and liquid formulation concepts"

Presentación interna de poster (Volwiler Scientific Meeting Septiembre 2005)

- M. Mägerlein, J. Rosenberg, B. Liepold, J. Zeidler, J. Breitenbach:

"An on-line melt-shaping technology mimicking a multiparticulate system like Metoprolol Beloc-ZOK™"

Presentación interna de poster (Volwiler Scientific Meeting Septiembre 2005)

- J. Rosenberg, B. Liepold, J. Morris, E. Schmitt:

"The next generation: Meltrex® paving the way for Kaletra's enhanced bioavailability"

Presentación interna de poster (Volwiler Scientific Meeting Septiembre 2005)

- J. Rosenberg, M. Knobloch, K. Marsh, J. Breitenbach:

"Overcoming biological barriers for insoluble drug actives: Meltrex technology for enhancement of bioavailability of ABT-869"

Presentación interna de poster (Volwiler Scientific Meeting Septiembre 2005)

- J. Rosenberg

"Oral dosage forms: Novel technologies and considerations"

SMi Drug Delivery Global Summit, 20 Sep 2006, Londres (presentación oral)

- J. Rosenberg:

"Manufacturing of Pharmaceutical Dosage Forms using Melt-extrusion Technology",

en: U. Bröckel, W. Meier, G. Wagner (Ed.): Product Design and Engineering", Wiley-VCH

Verlag, Weinheim (2007), Volumen 1, página 247-257

- Neeraj Gupta, Boon-Cher Goh, Ross Soo, Chiung Ing Wong, Jun Zhang, Bernd Liepold, Jörg Rosenberg, Martin Knobloch, Joyce Steinberg, Rod Humerickhouse:

"Relative bioavailability study of multiple receptor tyrosine kinase inhibitor ABT- 869 for comparison of oral solution and tablet formulation"

American Association of Cancer Research (AACR-NCI-EORTC International Conference; Presentación en Poster)

- J. Kanzer, S. Hupfeld, I. Tho, J. Rosenberg, M. Mägerlein, G. Fricker, M. Brandl:

"Melt Extrudates do form Nanosuspensions upon Dispersion in aqueous medium"

Poster AAPS 2008

MEMBRESÍAS

Gesellschaft Deutscher Chemiker (Sociedad Química Alemana), desde 1979

IN THE COLOMBIAN PATENT OFFICE
(SUPERINTENDENCY OF INDUSTRY AND TRADE)

Applicant: Abbott Laboratories

Filed: February 27, 2006

Priority application: US 10/650,178 of August
28, 2003

For: SOLID PHARMACEUTICAL DOSAGE
FORM

Colombian Applications numbers:

06-019.306

06-019.306 A(Divisional filed on September,
2010)

DECLARATION OF JÖRG ROSENBERG, PH.D.

1. I am Jörg Rosenberg, a resident of Germany. I am employed by Abbott GmbH & Co. KG, a subsidiary of Abbott Laboratories. I am a Director in the pharmaceutical drug development organization of Abbott GmbH & Co. KG, and have been heading the Pharmaceutical Development group within the SOLIQS drug delivery business unit of Abbott GmbH & Co KG from 2005 to 2010. I received my Ph.D. in organic and bioorganic chemistry from Free University Berlin, Berlin, Germany. I have more than 20 years experience in the field of pharmaceutical formulations, and have developed and

created a number of formulation platforms to improve the bioavailability of poorly water soluble pharmaceutical actives. A copy of my curriculum vitae is attached herewith.

2. I am a co-inventor of the above-identified patent application (hereinafter the '442 application), and I am familiar with the invention described therein. One aspect of the '442 application describes a solid dosage form comprising ritonavir, lopinavir, a pharmaceutical acceptable water-soluble polymer having a Tg of at least 50 °C, and a pharmaceutically acceptable surfactant having an HLB value of from 4 to 10. Non-limiting examples of this solid dosage form are provided in Examples 2, 3, 4 and 5 of the '442 application.
3. It was totally unexpected that surfactants having an HLB value of from 4 to 10 can significantly improve the bioavailability of ritonavir and lopinavir in solid dosage forms.
4. Span 20 is a surfactant having a HLB value of 8.6 ± 1 , while Cremophor RH40 is another surfactant having a HLB value of between 14 and 16.
5. As demonstrated by Example 2 of the '442 application, the use of Span 20 drastically improved the bioavailability of ritonavir and lopinavir as compared to the use of Cremophor RH40 (Example 1 of the '442 application) or without the use of any surfactant (Comparative Example of the '442 application).
6. Lauroglycol FCC is a surfactant having an HLB value of 4.
7. Lauroglycol FCC (Gattefosse) was used to prepare a composition containing 6% w/w ritonavir, 24% w/w lopinavir, 61% w/w copovidone, 8% lauroglycol FCC and 1% Aerosil 200. The bioavailability of ritonavir and lopinavir in this composition was comparable to a reference tablet similar to that of Example 2 of the '442 application. Specifically, when the composition was administered to dogs, lopinavir and ritonavir

32

AUCs had point estimates of 0.80 and 0.82, respectively, relative to those of the reference tablet.

8. Vitamin E-TPGS (Eastman) is a surfactant having an HLB value of 13.
9. Vitamin E-TPGS was used to prepare a composition containing 6% w/w ritonavir, 24% w/w lopinavir, 61% w/w copovidone, 8% Vitamin E-TPGS and 1% Aerosil 200. When the composition was administered to dogs, the ritonavir and lopinavir plasma concentrations were barely above the limits of quantitation in all dogs tested. Lopinavir AUC was 0.32 µg/ml, and ritonavir plasma concentrations had $C_{\max}$ values of less than 15 ng/ml for 10 of 11 dogs.
10. All statements made herein of my own knowledge are true and all statements made upon information and belief are believed to be true.

11 April 2012
Date

Jörg Rosenberg
Jörg Rosenberg

EXPERIENCE

ABBOTT GMBH & CO KG

Director

Heading a pharmaceutical development group within Abbott GmbH & Co KG since 01/2011

ABBOTT GMBH & CO KG

Director SOLIQS

heading Pharmaceutical Development group within SOLIQS since 12/2006

ABBOTT GMBH & CO KG

Associate Director SOLIQS

heading Pharmaceutical Development group within SOLIQS since 09/2005

ABBOTT GMBH & CO KG (since 2001)

Associate Research Fellow SOLIQS

since 1997

- Principal formulator within different drug delivery projects including manufacturing of clinical trial samples.
- Discovered and developed formulations and processes to improve the dissolution rate and bioavailability of poorly water soluble pharmaceuticals
- Responsible as "Head of production" according to German law from 02/2006 to 01/2011 for manufacturing of medication for use in humans within clinical studies.

KNOLL AG / BASF PHARMA

1992 – 1997

Associate Research Fellow in Corporate R&D

KNOLL AG / BASF PHARMA

1986 – 1991

Research Investigator Scientist/Senior Research Scientist in Corporate R&D

EDUCATION

FREE UNIVERSITY BERLIN, Berlin, Germany 1977 - 1986

Ph.D. summa cum laude in Organic and Bioorganic Chemistry 1986

Synthesized diastereomeric and enantiomeric lipids and studied their self-organization in water using different analytical methods.

FREE UNIVERSITY BERLIN, Berlin, Germany

Diploma ("*Diplom*") in Organic Chemistry 1983

PUBLICATIONS AND CONFERENCES

- J.H. Fuhrhop, P. Schnieder, J. Rosenberg, E. Boekema
"The chiral bilayer effect stabilizes micellar fibres", J. Am. Chem. Soc. 109, (1987), 3387-3390
- J. Breitenbach, G. Berndl, J. Neumann, J. Rosenberg, D. Simon, J. Zeidler
"Solid Dispersions By An Integrated Melt Extrusion System",
 Proceed 25th International Symposion Controlled Release Bioact. Mater.(1998), 804-805
- J. Breitenbach, S. Grabowski, J. Rosenberg
"Extrusion von Polymer-Wirkstoff-Gemischen zur Herstellung von Arzneiformen",
 Spektrum der Wissenschaft 11, (1995), 18-19
- V. Christmann, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
"Simultaneous In Vivo Visualization and Localization of Solid Oral Dosage Forms in the Rat Gastrointestinal Tract by Magnetic Resonance Imaging (MRI)"
 Pharm. Res. 14, (1997), 1066-1072
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
"Magnetic Resonance Imaging of solid oral dosage forms in the rat intestinal tract in vivo"
 APV 42nd Annual meeting 1996
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
"Magnetic Resonance Imaging of a tablet formulation in vivo in the gastrointestinal tract of the rat"
 Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 22, (1995), 304-305
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
"Double contrast MRI technique for the visualization of tablets in vivo in the gastrointestinal tract in vivo"
 International Conference on MRI of the Abdomen and Pelvis – New techniques and cotrast media
 Munich, 1995 (Poster)
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
"Visualization of solid oral dosage forms in the GI tract by combined 1H- and 19F-MRI"

Dr. J. Rosenberg

23rd International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials
Kyoto, Japan 1996 (Poster)

- J. Rosenberg, M. Degenhardt, M. Mägerlein, K. Fastnacht, G. Berndl, J. Breitenbach
"Melt extrusion: Assessing the potential of poorly soluble drugs to form glass solutions"
226th ACS National Meeting, September 7-11, 2003, New York City (oral presentation)
Abstract of papers American Chemical Society, Vol 226, no. 1-2, 2003, page PMSE 128, XP009054930 (ISSN: 0065-7727)
- J. Rosenberg
"Pellets durch Schmelzextrusion"
APV seminar June 24th, 2003 Bielefeld, Germany (oral presentation)
- J. Rosenberg, B. Liepold, U. Reinhold, G. Berndl, J. Breitenbach, T. Hantke
"Formulation of insoluble drug compounds by Meltrex®-technology"
Proc. 4th World Meeting ADRITELF / APV / APGI, Florence, 8/11 April 2002
- J. Breitenbach, B. Liepold, J. Neumann, M. Mägerlein, U. Reinhold, J. Rosenberg, Ch. Vollgraf, J. Zeidler
"Modified Release Metoprolol tablets by melt extrusion and on-line calendaring"
Proceedings 26th Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater. (1999), 941-942
- J. Rosenberg, G. Berndl, J. Breitenbach, B. Liepold, M. Maegerlein, U. Reinhold
"Meltrex®-formulations containing solid solutions of nearly insoluble drugs: Formation of nanoparticles on dissolution in water"
Proceedings 28th Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater. (2001), 738-739
- M. Mägerlein, D. Gessner, J. Rosenberg, J. Breitenbach, H. Seidel
"Miscibility of Span 40 and Kollidon VA-64: Characterization of mixtures and impact on pharmaceutical parameters"
International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials
Glasgow, Great Britain 2003 (Poster)
- J. Rosenberg, M. Degenhardt, J. Breitenbach, M. Mägerlein, G. Berndl, T. Hantke
"Amorphous embedding of a lipophilic drug substance by Meltrex® - technology"
Proc. 7th European Symposium on Controlled Drug Delivery
Noordwijk aan Zee (Netherlands), April 3-5, 2002 (Poster)
- J. Breitenbach, B. Liepold, K. Fastnacht, T. Hantke, J. Neumann, M. Mägerlein, B. Rehbock, U. Reinhold, J. Rosenberg, W. Schrof, C. Vollgraf, J. Zeidler
"Screening tool for solid dispersions, mapping of drugs and dissolution behaviour: Confocal Raman spectroscopy"
Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences
San Francisco, April 16 – 20, 2000 (Poster)
- J. Rosenberg
"Bioavailability Enhancement by Melt Extrusion"
AAPS Conference "Pharmaceutics and Drug Delivery"
Philadelphia, PA, June 7-9, 2004 (oral presentation)
- J. Rosenberg
"A new approach to a classic challenge: What are the significant trends in the development of poorly water-soluble drugs?"
4th Annual European Drug Delivery Partnerships Conference
Paris, France, April 28th, 2005 (oral presentation)
- J. Rosenberg
"Schmelzextrusion von Wirkstoffen mit PVP-Polymeren: MELTREX – Potential zur Freisetzungsteuerung und Erhöhung der Bioverfügbarkeit"

Dr. Jörg Rosenberg

APV seminar „Extrusion in development and production“ 02 June 2005, Bielefeld, Germany (oral presentation)

- J. Rosenberg, M. Degenhardt, C. Pujara, H. van Lishaut, K. Marsh:
"NanoMorph® – SOLIQS's nanoparticle platform enhancing bioavailability and source for early tox formulations"
 Internal poster presentation (Volwiler Scientific Meeting September 2005)
- M. Degenhardt, B. Liepold, M. Mägerlein, J. Rosenberg, V. Vucenovic:
"SoliSolv™ – SOLIQS's new solvent for screening systems and liquid formulation concepts"
 Internal poster presentation (Volwiler Scientific Meeting September 2005)
- M. Mägerlein, J. Rosenberg, B. Liepold, J. Zeidler, J. Breitenbach:
"An on-line melt-shaping technology mimicking a multiparticulate system like Metoprolol Beloc-ZOK™"
 Internal poster presentation (Volwiler Scientific Meeting September 2005)
- J. Rosenberg, B. Liepold, J. Morris, E. Schmitt:
"The next generation: Meltrex® paving the way for Kaletra's enhanced bioavailability"
 Internal poster presentation (Volwiler Scientific Meeting September 2005)
- J. Rosenberg, M. Knobloch, K. Marsh, J. Breitenbach:
"Overcoming biological barriers for insoluble drug actives: Meltrex technology for enhancement of bioavailability of ABT-869"
 Internal poster presentation (Volwiler Scientific Meeting September 2005)
- J. Rosenberg
"Oral dosage forms: Novel technologies and considerations"
 SMi Drug Delivery Global Summit, 20 Sep 2006, London (oral presentation)
- J. Rosenberg:
"Manufacturing of Pharmaceutical Dosage Forms using Melt-extrusion Technology",
 in: U. Bröckel, W. Meier, G. Wagner (Ed.): Product Design and Engineering", Wiley-VCH Verlag, Weinheim (2007), Volume 1, page 247-257
- Neeraj Gupta, Boon-Cher Goh, Ross Soo, Chiung Ing Wong, Jun Zhang, Bernd Liepold, Jörg Rosenberg, Martin Knobloch, Joyce Steinberg, Rod Humerickhouse:
"Relative bioavailability study of multiple receptor tyrosine kinase inhibitor ABT-869 for comparison of oral solution and tablet formulation"
 American Association of Cancer Research (AACR-NCI-EORTC International Conference; Poster presentation)
- J. Kanzer, S. Hupfeld, I. Tho, J. Rosenberg, M. Mägerlein, G. Fricker, M. Brandl:
"Melt Extrudates do form Nanosuspensions upon Dispersion in aqueous medium"
 Poster AAPS 2008

MEMBERSHIPS

Gesellschaft Deutscher Chemiker (German Chemical Society), since 1979