



No. 04-107397- -00007-0000

Fecha: 2008-10-08 08:57:51 Dep: 2020 NULCRLACIONI
Tra: 11 PATENTILYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPULSTARLQUL Folios: 74ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

1

2732/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.Re: Expediente No. 04.107.397
Solicitud de patente a nombre de NOVARTIS AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 7088 notificado por fijación en lista el 30 de mayo de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 674, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 25 de agosto de 2008, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial una nueva descripción y un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se realizan las modificaciones más abajo enunciadas.

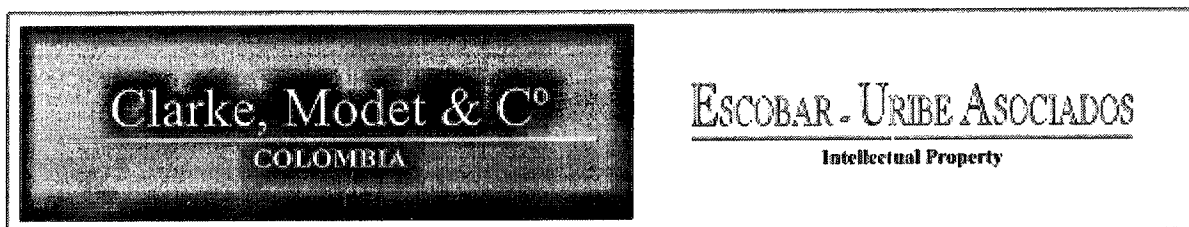
1.1 Se corrigen la descripción y el capítulo reivindicatorio para cambiar la expresión "onio" por "amonio", de acuerdo a lo señalado por el examinador.

1.2 Se corrige el capítulo reivindicatorio para eliminar las reivindicaciones afectadas por falta de claridad y excepciones a la patentabilidad.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo de pago No. 08-77,817 del 30 de septiembre de 2008, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su capítulo reivindicatorio.

2732/P



2. Claridad de la solicitud

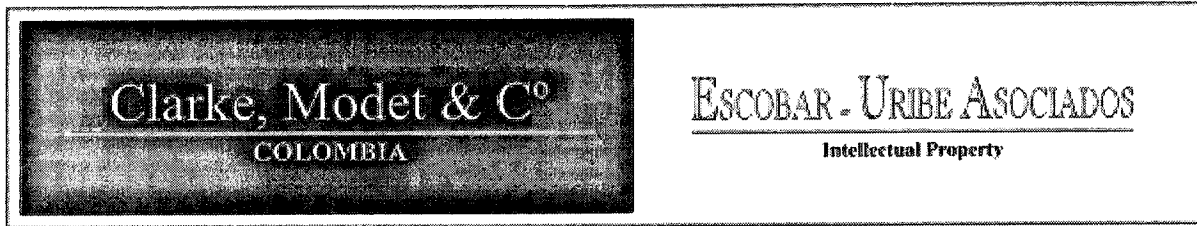
En primer lugar el examinador objeta la claridad de la solicitud argumentando que *“El solicitante no divulga en la descripción datos o resultados que permitan establecer la ventaja de los precipitados [...]. Por lo anterior, no es claro cual es el aporte al estado de la técnica y la eventual ventaja que ofrece la presente invención frente a las composiciones ya conocidas [...].”*

Al respecto el solicitante quisiera anotar que la ventaja de la presente solicitud por sobre cualquiera de las ya conocidas radica en que, como se establece en la página 6 de la descripción, *“[...] es un precipitado que comprende el componente polimérico aniónico y el componente de tipo amonio anfifílico y uno o más de otros componentes, por ejemplo, componentes seleccionados de agentes farmacéuticamente activos, pesticidas, agroquímicos, colorantes, diagnósticos, enzimas, alimentos, etc. [...]”*. Para el técnico con habilidad ordinaria en la materia es claro que las composiciones del arte previo solo permitían la incorporación de compuestos farmacéuticos en tanto que la composición de la invención permite la incorporación de una gran variedad de otras sustancias diferentes a compuestos farmacéuticamente activos.

En cuanto a la exigencia del examinador de que se presente datos o resultados que permitan establecer la ventaja de los precipitados, el solicitante quisiera recordar al examinador que tal exigencia no se encuentra contemplada dentro del Artículo 28 de la Decisión 486, el cual en su literal c) establece que la descripción incluirá: *“[...] una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;”* (Negrita fuera del texto). Puesto que lo divulgado por la descripción le permite a cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia comprender la misma y la Decisión 486 establece el carácter opcional de las ventajas, es claro que se está cumpliendo con lo requerido por la normatividad vigente y la exigencia del examinador no.

El examinador objeta la claridad de la descripción, argumentando que la expresión “onio” no es clara. Por tal motivo el solicitante presenta una nueva descripción en la cual se ha sustituido dicha expresión por “amonio”, atendiendo lo solicitado por el examinador en su oficio.

En cuanto a la claridad de la reivindicación 1, se establece que el amonio anfifílico comprende un surfactante catiónico lo cual, sumado a lo establecido por la reivindicación 6, establece de manera clara y precisa la naturaleza de dicho componente de amonio anfifílico. Cabe citar nuevamente el Artículo 28 de la Decisión 486, esta vez el literal e), el cual establece que la descripción incluirá: *“[...] una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y [...]”*. Puesto que para el técnico con habilidad ordinaria en la materia es posible



3

ejecutar o llevar a cabo la invención con lo allí dicho, la objeción presentada por el examinador carece de sustento.

En cuanto a las cantidades de cada componente, el solicitante quisiera aclarar que lo relevante de la invención es el precipitado que se obtiene y no la composición exacta ya que, debido al amplio rango de aplicación del mismo, las cantidades de cada ingrediente varían dependiendo del compuesto con el que se mezclen, ya sea un agente farmacéutico, un pesticida o un alimento.

El técnico con habilidad ordinaria en la materia entenderá que el fin es agregar las cantidades necesarias de los compuestos del precipitado de tal forma que se obtenga el precipitado y que las cantidades las dicta la naturaleza del compuesto que se va a combinar con los ingredientes de la reivindicación 1.

Así mismo, el examinador objeta la claridad de la reivindicación 3, argumentando que carece de concisión. Por tal motivo, el solicitante incluye una lista de compuestos que se pueden combinar con los enseñados en la reivindicación 1 para obtener un precipitado, tales compuestos se encuentran soportados en la página 6 de la descripción corregida anexa.

Finalmente, se eliminan las reivindicaciones 20 a 23 puesto que no es posible caracterizar el aparato allí divulgado por las partes que lo componen.

3. Excepciones a la patentabilidad

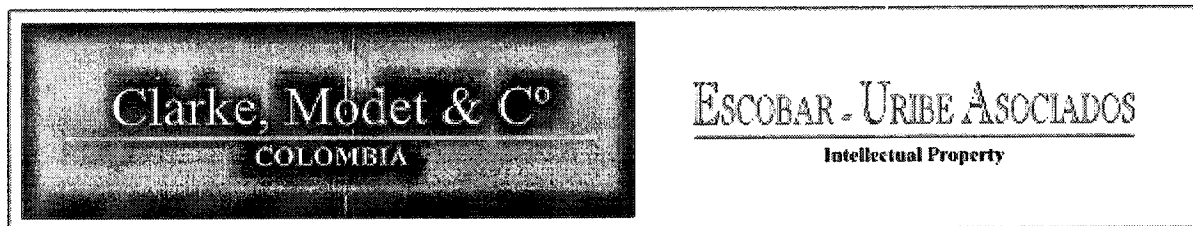
El examinador objeta las reivindicaciones 24 a 28 por divulgar un método de tratamiento, lo cual no es aceptado en Colombia. Por tal motivo el solicitante elimina las reivindicaciones en cuestión, subsanando de esta manera la objeción presentada por el examinador.

4. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a luz de lo divulgado por las anterioridades D1 y WO 99/11239 (en adelante D2). Sostiene el examinador que la presente solicitud carece de altura inventiva por sobre las anterioridades mencionadas porque sería obvio para el técnico con habilidad ordinaria en la materia tomar las enseñanzas de D1, combinarlas con las de D2 y llegar a la solución propuesta en la solicitud.

Respecto a los comentarios del examinador, el solicitante quisiera anotar lo siguiente:

En primer lugar llama la atención la manera equivocada como el examinador



analiza la altura inventiva de la solicitud. Como se puede apreciar, el examinador basa sus argumentos en el hecho que *“La única diferencia con D2 es que esta solicitud menciona el precipitado contiene una cidodextrina. Pero esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado porque las composiciones de D2 igualmente son útiles como sistemas de entrega de sustancias activas de baja solubilidad en agua [...]”* (Negrita personal).

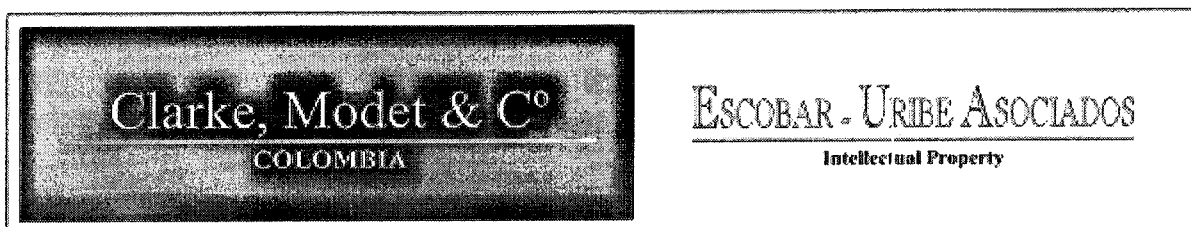
Cabe recordarle al examinador, respetuosamente, que el estudio de la altura inventiva no se hace en base a una sola característica, sino en base a la totalidad de la solicitud. La invención debe ser analizada como un todo y no fraccionada a partir de los elementos diferentes al estado de la técnica. En vista de lo anterior resulta necesario citar el Manual Andino de Patentes, página 74, el cual establece que: *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”* (Negrita personal).

La altura inventiva de una invención no esta dada por las similitudes o diferencias respecto al arte previo, la altura inventiva esta dada por la forma en que la información divulgada por el arte previo le permite al técnico con habilidad en la materia llegar a dicha invención. En otras palabras, el examinador debe demostrar que la anterioridad D2 en combinación con la anterioridad D1 y los conocimientos básicos del técnico con habilidad ordinaria, al momento de desarrollar la invención, permitían derivar la misma de manera obvia.

No solo debe existir una referencia a compuestos similares, debe encontrarse información que indique la posibilidad de llevar a cabo las modificaciones aquí divulgadas de manera exitosa y con los resultados establecidos en la solicitud. Lo anterior se ve reforzado aun más por lo dicho en el Manual Andino de Patentes el cual en la página 74 establece que: *“El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica”*. (Resaltado fuera del texto).

Prosigue el examinador diciendo que *“El problema técnico objetivo de esta solicitud no se puede establecer, ya que los únicos estudios presentados por el solicitante a partir del folio 33 están orientados a demostrar la capacidad de liberación controlada de algunas formulaciones pero no existe ninguna comparación que permita evidenciar la ventaja técnica que ofrecen estos sistemas de liberación frente a otros sistemas conocidos [...]”* (Negrita personal).

El examinador falla en exigir en el caso particular la existencia de ventajas o



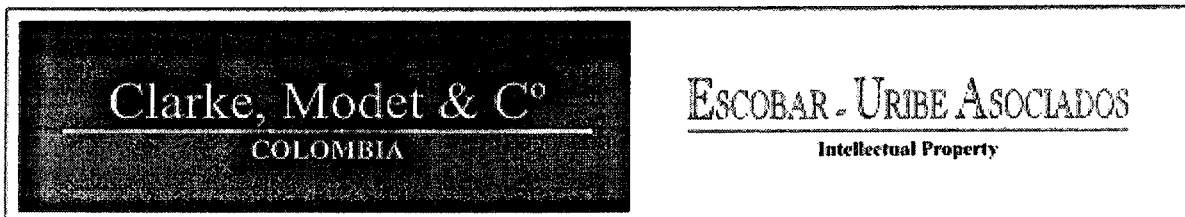
efectos sorprendentes. Como queda demostrado, la norma andina incluye este requerimiento de forma supletoria y no para todos los caso al mencionar el artículo 28 en su literal c) lo siguiente: *“una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior”* (Negrita personal); lo que significa que la presencia del nivel inventivo no esta sujeto únicamente a las ventajas, como parece interpretarlo el examinador.

Por otro lado, es evidente que el examinador esta haciendo un estudio retrospectivo de la solicitud, tratando de encontrarle similitudes con el arte previo. El técnico con habilidad ordinaria en la materia entenderá fácilmente que el objeto de la invención es proporcionar un sistema de polímeros novedosos que permite incorporar no solamente compuestos farmacéuticos, sino una gran variedad de compuestos caracterizados por su baja solubilidad en agua, desde medicamentos hasta alimentos. Por lo tanto solicitar resultados comparativos no solo es absurdo, sino que va en contra de lo establecido por la normatividad vigente.

En segundo lugar, el técnico con habilidad ordinaria en la materia observará que la anterioridad D2 divulga sistemas de entrega para productos farmacéuticos, en tanto que la presente solicitud reclama un sistema de entrega para una variedad de diferentes compuestos, como se puede apreciar en la reivindicación 3. El mismo técnico con habilidad ordinaria en la materia apreciará que no es lo mismo desarrollar una formulación para entregar compuestos farmacéuticos con baja solubilidad en agua que una formulación para entregar compuestos con baja solubilidad en agua, independiente del compuesto que se entrega.

Prosigue el señor examinador argumentando que “[...] se considera que elaborar un precipitado que contiene ciclodextrina como se divulga en la presente solicitud, es algo que ya se había sugerido en D1 [...]”. Resulta necesario llamar la atención del examinador al hecho que la anterioridad D1 se relaciona con ciclodextrinas modificadas, no con α -, β - o γ -ciclodextrinas como la presente solicitud. El arte previo debe estudiarse en el contexto de la solicitud y no solo citarlo porque menciona la palabra clave “ciclodextrina”. Así mismo, el técnico con habilidad ordinaria en la materia observará, a partir de la lectura simple de la anterioridad D1, que los autores anotan los diferentes efectos que las ciclodextrinas modificadas tienen sobre la solubilidad de algunos compuestos activos, el cual no siempre es beneficioso.

Siendo así, una persona versada en la materia que contara con la información de D1 no tendría razones para reemplazar una ciclodextrina modificada por una no modificada y dado que ciertas ciclodextrinas modificadas tienen efectos adversos sobre la solubilidad, no era factible afirmar que todas las ciclodextrinas mejoran



la solubilidad y menos preveer que el uso de unas dextrinas no modificadas tendrán algún efecto positivo sobre la solubilidad de otros compuestos

La presente solicitud propone un sistema que se puede emplear con una gran variedad de sustancias, no es claro como el técnico con habilidad en la materia puede partir de una anterioridad que enseña ciclodextrinas modificadas que presentan diferentes efectos sobre la solubilidad de ciertos medicamentos, combinarlo con un documento que enseña sistemas de entrega para medicamentos con baja solubilidad en agua que no incluye ciclodextrina, para llegar a lo divulgado por la presente solicitud.

A la fecha ese despacho no ha evidenciado una presencia lógica de pensamientos que motivaran al experto que conocía la información de D2 a incluir en la composición ciclodextrinas, como las que reporta D1 y aún resulta menos claro el por qué dicho experto en lugar de utilizar las ciclodextrinas modificadas y probadas en D1 resuelve no trabajar con ellas sino incluir en la composición ciclodextrinas no modificadas cuyo efecto sobre la solubilidad de otros compuestos es desconocido.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad y altura inventiva respecto a la formulación expuesta en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,

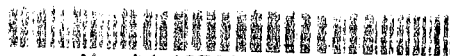

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 77,817
FECHA : SEPTIEMBRE 30 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-107397- -00007-0000

Dep. 2008-09-08 (RVS) ST Dep. 2008-09-08 (RVS) ST
Dep. 2008-09-08 (RVS) ST Dep. 2008-09-08 (RVS) ST
Dep. 2008-09-08 (RVS) ST Dep. 2008-09-08 (RVS) ST
Dep. 2008-09-08 (RVS) ST Dep. 2008-09-08 (RVS) ST

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92970393	30/09/2008	51,690,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2732/P
+

BIOMATERIALES NOVEDOSOS, SU PREPARACION Y USO

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a materiales de polímero novedosos, en particular, a biomateriales novedosos, en la forma de un precipitado específico, en donde se pueden incorporar otros componentes, en particular, agentes farmacéuticamente activos, los cuales después pueden ser
10 liberados a su ambiente en una forma controlada; además la presente invención se refiere a procedimientos para la fabricación de dichos precipitados y a composiciones farmacéuticas y dispositivos médicos a base de éstos.

 El término "biomateriales" se refiere en general a
15 materiales que tienen ciertas características relacionadas con su comportamiento en un bio-ambiente. En particular, dichos materiales deben desintegrarse en un ambiente natural y deben metabolizarse después de satisfacer su propósito sin dejar ninguna huella. Además, los biomateriales no deben
20 invocar una respuesta adversa, por ejemplo, una respuesta inflamatoria o tóxica en el ambiente en donde se utilizan. Además de eso, deben ser fáciles de esterilizar y fáciles de procesar a una forma de producto deseada. También es de gran ventaja si dichos materiales exhiben propiedades mecánicas
25 que tengan conveniencia con la aplicación pretendida y si tienden a una vida al almacenamiento aceptable.

 Los primeros materiales poliméricos preparados a partir de ácido glicólico y ácido láctico han encontrado una multitud de usos en la industria biomédica, comenzando con

las suturas biodegradables primero probadas en la década de 1960. Desde ese tiempo, se han aceptado, para usos clínicos como dispositivos médicos, diversos productos a base de ácido láctico y glicólico y de otros materiales, incluyendo poli (dioxanona), o polímeros de poli (carbonato de trimetileno), y homopolímeros y copolímeros de poli(ϵ -caprolactona). Además de estos dispositivos aprobados, continúa una enorme búsqueda en polianhídridos, poliortoésteres, polifosfacenos y otros polímeros biodegradables.

El biomaterial polimérico puede ser ya sea natural o sintético. En general, los materiales de polímero sintéticos ofrecen ciertas ventajas sobre los materiales naturales, particularmente ya que pueden ser diseñados para proporcionar una escala más amplia de propiedades y una uniformidad de lote a lote más pronosticable que los materiales de fuentes naturales. Los polímeros sintéticos también representan una fuente más confiable de materiales de partida, y una libertad sobre las preocupaciones de inmunogenicidad. Los materiales de polímeros sintéticos novedosos que tienen las características importantes de los biomateriales, por lo tanto, siguen enormemente buscándose.

Es un objeto de la presente invención proporcionar dichos materiales sólidos novedosos, en particular, biomateriales que tengan todas las características mencionadas anteriormente. Estos materiales deben ser capaces de incorporar más componentes, incluyendo en particular agentes farmacéuticamente activos, dentro de su matriz, y liberar dichos componentes después en una forma controlada y que se pueda reproducir, particularmente en una forma

prolongada según comparado con cuando dichos componentes adicionales pudieran haber sido administrados en forma usual.

Ahora se sorprendentemente se ha encontrado que las composiciones novedosas que comprenden por lo menos un
5 componente polimérico aniónico, el cual es como tal soluble en agua, y un componente de tipo amonio anfifílico, y el cual además puede comprender un componente de ciclodextrina, satisfacen el objeto antes mencionado. Estas composiciones son precipitados específicos que comprenden los primeros dos
10 o los tres componentes antes mencionados, y se pueden caracterizar porque se pueden obtener a través de un procedimiento que incluyen los siguientes pasos de procedimiento:

1. poner en contacto el componente polimérico aniónico y el
15 componente de ciclodextrina respectiva en un medio acuoso, y
2. agregar a la mezcla obtenida en el paso 1, el componente de tipo amonio anfifílico.

Ciertas composiciones, en particular las composiciones farmacéuticas que comprenden, además de un agente
20 farmacéuticamente activo, un compuesto de ciclodextrina y un compuesto de amonio cuaternario como conservador, inclusive de los compuestos de amonio anfifílicos que son efectivos en forma conservadora como por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio, cloruro de cetilpiridinio o bromuro de
25 cetiltrimetilamonio, y además un vehículo que opcionalmente también pueden comprender un polímero, inclusive polímeros aniónicos solubles en agua, por ejemplo, carboximetilcelulosa, derivados de almidón, alginatos, pectinas, goma de xantana, goma de tragacanto o componentes

poliméricos de tipo de ácido poliacrílico, ya son ahora conocidos en la técnica y se describen en EP-A-0 862 414.

Sin embargo, excepto del hecho de que estas composiciones comprenden el compuesto de amonio cuaternario solamente en cantidades necesarias para proporcionar una efectividad conservadora, en particular en cantidades de 0.5% en peso (%/p) máximo, dichas composiciones también han sido diseñadas para satisfacer un objetivo, el cual es completamente diferente de aquel de la presente invención, ya que estas composiciones están destinadas a mantener el efecto mejorador de biodisponibilidad que los compuestos de ciclodextrina usualmente tienen sobre los agentes farmacológicamente activos que se utilizan en combinación con los mismos, y mejorar simultáneamente la eficacia conservadora de un conservador que es menor que la usual en presencia de un compuesto de ciclodextrina. Con el fin de lograr este objetivo, es obligatorio que estas composiciones comprendan un compuesto de glicol alquilénico como un componente adicional que proporcione la funcionalidad antes mencionada, además de su funcionalidad usual como un agente mejorador de tonicidad y/o solubilidad. La presencia de dichos compuestos de glicol alquilénico es esencial para la presente invención.

Además, las composiciones específicamente descritas en EP-A-0 862 414 son ya sea soluciones acuosas o, en algún caso, un gel fuertemente acuoso que tiene alrededor de 95% en peso del contenido de agua, y aunque la referencia menciona que las composiciones descritas también pueden tener la forma de un inserto sólido, no se describe ninguna forma específica

de un material sólido adecuado para utilizarse como dicho inserto, particularmente ningún precipitado obtenido a través del contacto del componente polimérico aniónico y el componente de ciclodextrina en un medio acuoso, y agregando a esto el componente de tipo amonio anfifílico, si se desea en presencia de otros componentes.

Un primer aspecto de la presente invención, por consiguiente, es un precipitado que comprende por lo menos un componente polimérico aniónico, el cual como tal es soluble agua, y componente de tipo de amonio anfifílico, el cual es un precipitado que se puede obtener a través de un procedimiento que incluye los siguientes pasos de procedimiento:

1. poner en contacto el componente polimérico aniónico y un componente de ciclodextrina en un medio acuoso, y
2. agregar a la mezcla obtenida en el paso 1, el componente de tipo de amonio anfifílico;

en donde dichos componentes están presentes en cantidad efectivas para formar dicho precipitado.

Los precipitados obtenidos usualmente comprenden los tres componentes mencionados anteriormente, es decir, el componente polimérico aniónico, el componente de tipo amonio anfifílico y el componente de ciclodextrina. Sin embargo, en ciertos casos, se ha encontrado que sustancialmente ningún componente de ciclodextrina es incorporado en el precipitado, sin embargo el hecho de que el procedimiento se realice como se describe anteriormente.

Esto puede ser fácilmente detectado, por ejemplo, a través del uso de análisis de HPLC de los precipitados

obtenidos y no tiene ninguna influencia particular sobre la habilidad de dichos sistemas de sustancia para incorporar otros compuestos dentro de su matriz y para liberarlos otra vez en una forma reproducible y controlada como se describió
5 anteriormente.

Ejemplos de dichos precipitados libres de ciclodextrina son los precipitados que se pueden obtener aplicando el procedimiento antes descrito en polímeros de tipo de ácido polimetacrílico y ácido hialurónico junto con ciertos
10 compuestos de tipo de amonio anfifílico, por ejemplo, fosfato de ácido de cetildimetil(2-hidroxietil)amonio, cloruro de benzalconio o palmitoil carnitina y gama-ciclodextrinas.

Una primera modalidad específica particularmente útil de los materiales de acuerdo con la invención es un precipitado
15 que comprende el componente polimérico aniónico y el componente de tipo amonio anfifílico y uno o más de otros componentes, por ejemplo, componentes seleccionados de agentes farmacéuticamente activos, pesticidas, agroquímicos, colorantes, diagnósticos, enzimas, alimentos, etc., dicho
20 precipitado se caracteriza porque se puede obtener al realizar los pasos de procedimiento mencionados anteriormente en presencia de uno o más de otros componentes, los cuales, por ejemplo son agregados en el curso del paso 1 y/o 2.

Una segunda modalidad específica particularmente útil de
25 los materiales de acuerdo con la invención es un precipitado que comprende dicho componente polimérico aniónico, dicho componente de tipo de amonio anfifílico, un componente de ciclodextrina, y uno o más de otros componentes, por ejemplo, componentes seleccionados de agentes farmacéuticamente

activos, pesticidas, agroquímicos, colorantes, diagnósticos, enzimas, alimentos, etc., dicho precipitado se caracteriza por que se puede obtener al realizar los pasos de procedimiento mencionados anteriormente en presencia de uno o
5 más de otros componentes, los cuales, por ejemplo, son agregados en el curso del paso 1 y/o 2.

Los precipitados de acuerdo con la invención, particularmente en forma ventajosa, se pueden obtener disolviendo el componente polimérico aniónico, el componente
10 de ciclodextrina y, si están presentes, otros componentes comprendidos en dicho precipitado, los cuales como tales son solubles en agua, en un medio acuoso como vehículo para formar una primera composición; disolver el componente anfifílico y mezclarlo con los mismos en un vehículo líquido
15 adecuado, también de preferencia un medio acuoso, si está presente, otros componentes comprendidos en dicho precipitado, los cuales son insolubles en agua, para formar una segunda composición; y poner en contacto las primera y segunda composiciones para formar el precipitado
20 correspondiente de acuerdo con la invención, separándolo del licor madre.

El componente polimérico aniónico, el componente anfifílico y la ciclodextrina deben estar presentes en cantidades que sean efectivas para formar un precipitado.
25 Estas cantidades pueden variar a un grado mayor, dependiendo, por ejemplo, de los compuestos específicos usados para la fabricación de cierto precipitado, la composición específica de los vehículos acuosos así como los parámetros de procesamiento. De preferencia, sin embargo, el componente

polimérico aniónico se utiliza en una cantidad de 5 a 30% en peso, en particular de 7 a 27% en peso, basándose en la cantidad total del componente polimérico aniónico, el componente anfifílico y el componente de ciclodextrina, mientras que el componente anfifílico y el componente de ciclodextrina preferiblemente se utilizan en cantidades más grandes, por ejemplo, el componente de ciclodextrina en cantidades que varían preferiblemente de 20 a 70% en peso, en particular de 35 a 65% en peso, basado en la cantidad total de componente polimérico aniónico, componente anfifílico y componente de ciclodextrina. El componente anfifílico de preferencia se utiliza en cantidades de 10 a 75% en peso, más particularmente de 15 a 70% en peso, muy particularmente de 25 a 60% en peso, basándose en la cantidad total de componente polimérico aniónico, componente anfifílico y componente de ciclodextrina. Esto es más de aproximadamente 100 veces de lo que es necesario cuando dichos compuestos de tipo de amonio anfifílico son utilizados para que funcionen como conservadores, como se describe en EP-A-0 862 414 (por ejemplo, Ejemplo 2 de esta referencia, la descripción de la cual está explícitamente incluida en la presente solicitud).

Las concentraciones adecuadas del componente polimérico aniónico, el componente anfifílico y la ciclodextrina en el medio acuoso o el vehículo en donde se incorporan para quedar en contacto entre sí dependen de, por supuesto, la solubilidad de estos componentes en dicho medio o dicho vehículo. Por otro lado, debido a la baja solubilidad de los precipitados de acuerdo con la presente invención en medios acuosos, estas concentraciones son más bien no críticas y

pueden ser bajas, variando de, por ejemplo, aproximadamente 0.1% en peso o aún valores más bajos hacia arriba. La concentración máxima, por otro lado, generalmente se ve limitada solo por la solubilidad limitada de los componentes en cuestión, en el medio acuoso o el vehículo. Las concentraciones, que son particularmente ventajosas en práctica, varían de, por ejemplo, 0.5% en peso a 50% en peso (cuando es posible), de preferencia de 0.5% en peso a 35% en peso, especialmente de 1% en peso a 20% en peso.

10 Para los propósitos de la presente invención, "medio acuoso" y "vehículo acuoso" se entienden como un medio o vehículo o líquido que comprende agua como un todo, en particular, como el componente líquido principal, que está presente de preferencia en cantidades de 90 a 100% en peso de todo el medio o vehículo acuoso. La presencia de líquidos no acuosos en el medio o vehículo acuoso no es crítica, siempre que no evite la formación del precipitado, eso significa que el precipitado sigue siendo suficientemente insoluble en el medio acuoso que será formado. Los líquidos no acuosos, por supuesto, deben ser aceptables en vista del uso pretendido del precipitado. En un sentido más preferido, "medio acuoso" y "vehículo acuoso" deben representar un medio o vehículo líquido que comprenda agua y de 0 a no más de 5% en peso de uno o más líquidos no tóxicos no acuosos como los componentes líquidos. Muy preferiblemente, el agua de un grado adecuado dependiendo de los requerimientos de la aplicación, por ejemplo, agua desionizada y/o esterilizada, es el único componente líquido que está presente en el medio o vehículo acuoso.

Los precipitados de acuerdo con la presente invención son altamente insolubles en medios acuosos, como ya se mencionó anteriormente. Una vez que el componente polimérico aniónico, el componente anfifílico, la ciclodextrina y los componentes, si están presentes, han quedado en contacto en el medio acuoso, los precipitados se forman generalmente más bien rápido, por ejemplo, en el curso de un periodo de tiempo de un segundo o menos a aproximadamente 30 minutos. El rendimiento en el precipitado que puede ser aislado normalmente está en la escala de 30 a 100% en peso del valor teóricamente posible (es decir, la suma de las cantidades de dichos eductos), por ejemplo, de 40 a 90% en peso. Los precipitados, por supuesto, pueden comprender cierta cantidad de los componentes líquidos de su licor madre, que significa en particular agua, la cantidad de variabilidad del agua, por ejemplo, de aproximadamente 2 a 50% en peso basado en todo el precipitado. Las formas húmedas según obtenidas justo después de la reacción, contienen cantidades usualmente más grandes de agua, por ejemplo, alrededor de 40% en peso. Dependiendo del tratamiento posterior específico del precipitado (parámetros de secado, etc.), el contenido de agua se reduce en general a valores que varían frecuentemente de 2 a 30% en peso, por ejemplo, de 10 a 20% en peso. También es posible preparar precipitados de acuerdo con la presente invención que tienen un contenido aún más bajo de agua.

Aunque la estructura interna detalla de los precipitados de acuerdo con la invención aún no es conocida, y sin desear que esté ligada a ninguna teoría, se indica a través de análisis de HPLC de los precipitados, que los componentes

comprendidos ahí, en particular el polímero aniónico, el compuesto anfifílico y el compuesto de ciclodextrina, no reaccionan entre sí en un sentido químico cuando forman dicho precipitado, en particular, no parece esto si existieran
5 enlaces covalentes entre cualquiera de estos compuestos.

Los precipitados de acuerdo con la invención generalmente satisfacen los criterios esperados de los biomateriales útiles. En particular, los precipitados no invocan una respuesta inflamatoria o tóxica. Pueden ser
10 fácilmente procesados a una forma de producto deseada, pueden ser fácilmente esterilizados, y pueden exhibir una vida aceptable al almacenamiento. Además, exhiben buenas propiedades mecánicas. De esta manera, por ejemplo, si el material se utiliza para soportar tejido dañado, su
15 resistencia mecánica permanece, en general, suficientemente fuerte hasta que el tejido circundante se cura.

Ciertos materiales de acuerdo con la invención muestran conductividad eléctrica, por ejemplo, un material que comprende un precipitado comprendiendo ácido hialurónico como
20 el componente de polímero aniónico, gama-ciclodextrina, fosfato diácido de cetil-dimetil-(2-hidroxietil)-amonio como el compuesto anfifílico y opcionalmente yodo elemental.

Además, los precipitados de acuerdo con la invención se desintegran rápidamente en un ambiente natural y finalmente
25 se metabolizan, por ejemplo, en el cuerpo después de haber satisfecho su propósito sin dejar huellas. Esta biodegradación, en general, es más rápida entre más hidrofílica es la estructura de base del componente polimérico aniónico, entre más grupos extremos hidrofílicos

tenga y entre más grupos hidrolíticamente reactivos tenga su estructura de base, así como entre más pobre sea la cristalinidad y más fuerte sea la porosidad del material polimérico, que está comprendido en los precipitados de acuerdo con la invención.

Un aspecto particularmente sorprende y valioso de la presente invención es que los precipitados de acuerdo con la presente invención, proporcionan un vehículo de matriz insoluble en agua, el cual puede incorporar otros componentes dentro de esta matriz. Sin desear que esté ligado a ninguna teoría, parece que estos componentes adicionales parcialmente son llevados en una forma molecularmente atrapada en los grupos de ciclodextrina del precipitado y/o parcialmente unidos por otras fuerzas físicas en la estructura polimérica micelar del precipitado. Estos otros componentes son liberados a través del precipitado en una forma reproducible y controlable, particularmente en una forma prolongada según comparado con cuando dichos componentes adicionales hubieran sido administrados en forma libre, de manera que los precipitados de acuerdo con la invención que comprenden tales componentes adicionales e incorporados en si mismos representan formulaciones de almacén de estos otros compuestos.

Una modalidad preferida de los precipitados de acuerdo con la invención, de esta manera, comprende uno o más de otros componentes, además de aquellos mencionados anteriormente. Estos otros componentes, por ejemplo, se seleccionan de agentes farmacéuticamente activos, pesticidas, agroquímicos, colorantes, diagnósticos, enzimas y alimentos.

El componente polimérico aniónico de los precipitados de acuerdo con la presente invención comprende uno o más de un polímero soluble en agua aniónico en mezcla.

Con respecto a estos polímeros, "soluble en agua" significa, para los propósitos de esta solicitud, que por lo menos un 0.5% en peso y más, en particular 1% en peso y más del componente de polímero puede ser disuelto en agua. Las concentraciones adecuadas dependen, en general, de la viscosidad de la solución resultante. Frecuentemente es difícil manejar soluciones acuosas de más de 2 a 3% en peso del componente de polímero, ya que estas soluciones ya tienen una viscosidad demasiado alta. Algunas veces, tales soluciones pueden ser hidrogeles ya "sólidos".

El término "polímero aniónico" representa, para los propósitos de la presente solicitud, un polímero que comprende grupos, los cuales por lo menos parcialmente se disocian en un medio acuoso, formando así grupos moléculas aniónicos unidos al polímero e imparten solubilidad de agua al compuesto de polímero, por ejemplo, grupos de ácido carboxílico o de sal de ácido carboxílico. Los polímeros aniónicos adecuados incluyen polímeros solubles en agua no tóxicos, tales como ácido hialurónico, carboximetilcelulosa, otros derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, polímeros de tipo de ácido polimetacrílico, como ácidos poliacrílicos, tales como Carbopol® neutro, o acrilato de etilo, poliacrilamidas, productos naturales, tales como gelatina, alginatos,

pectinas, tragacanto, goma de caraya, goma de xantana, carragenina agar y acacia, derivados de almidón, tales como acetato de almidón y almidón de hidroxipropilo y almidón de carboximetilo, y sales solubles en agua de dichos polímeros, y también otros productos sintéticos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, éter polivinilmetílico u óxido de polietileno.

Los polímeros aniónicos preferidos son ácido hialurónico, carboximetilcelulosa, almidón de carboximetilo, ácido algínico, componentes poliméricos de tipo de ácido poliacrílico, goma de Santana, goma de tragacanto, sales solubles en agua de uno de dichos componentes y mezclas de dos o más de dichos polímeros o sales de polímero. Los particularmente preferidos son ácido hialurónico, carboximetilcelulosa, goma de Santana, sales solubles en agua de uno de estos componentes o mezclas de dos o más de los mismos.

El componente de tipo amonio anfifílico de los precipitados comprende uno o más compuestos de tipo amonio anfifílico. Los compuestos de tipo amonio anfifílico adecuados incluyen compuestos monoméricos que tienen uno o más, por ejemplo dos, grupos de amonio cuaternizado y compuestos poliméricos, por ejemplo, polímeros o copolímeros de monómeros que tienen un grupo de amonio cuaternizado. El peso molecular de compuestos de tipo amonio polimérico adecuado varía de, por ejemplo, 10,000 a 1500000, en particular de 35,000 a 1000000 (determinado con el método de difusión de luz), la densidad de carga, por ejemplo, de 0.1 a 15, en particular de 0.1 a 10 meq/g. Para los propósitos de

esta solicitud, el término "compuestos de tipo amonio" se entiende que incluye también compuestos N-heterocíclicos cuaternizados, por ejemplo, compuestos de piridinio N-sustituídos.

- 5 Los compuestos de tipo amonio anfifílicos adecuados incluyen agentes tensoactivos catiónicos, varios de los cuales están comercialmente disponibles. Los compuestos de tipo amonio anfifílico particularmente preferidos son, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio,
- 10 cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cocoamidopropil-N,N,N-trimetilglicina, palmitoil carnitina, cocoilglutamato de sodio. Particularmente preferidos también son los agentes tensoactivos vendidos bajo el nombre comercial de Luviquat® (BASF), y tipos similares. Estos
- 15 incluyen compuestos monoméricos como, por ejemplo, Luviquat® MONO CP, una solución acuosa al 30% de fosfato diácido de cetildimetil(2-hidroxietil)amonio; Luviquat® MONO LS, una solución al 30% de metilsulfato de laurel/miristil-
- 20 trimetilamonio en agua (densidad de carga c.2.9 meq/g); o Luviquat® Dimer 18, una solución al 50% de cloruro de hidroxipropil bisestearildimetilamonio en una mezcla de 50/50 de agua y etanol. Los agentes tensoactivos adecuados también incluyen compuestos poliméricos, en particular copolímeros de vinilpirrolidona y/o vinilcaprolactama con monómeros que
- 25 tienen un grupo de amonio cuaternizado como metacrilatos de trialquilamonio o compuestos de N-alquilvinilimidazolinio. Los agentes tensoactivos poliméricos adecuados tienen, por ejemplo, un peso molecular de entre 25000 y 1000000 y más (determinado con el método de difusión de luz), y una

densidad de carga que varía de 0.3 a 10 meq/g. Los ejemplos incluyen Luviquat® Q 11 PN, un polímero de 67% en peso de vinilpirrolidona y 33% en peso de etilsulfato de metacrilato de dimetiletilamonio teniendo un peso molecular (determinado con un método de difusión de luz) de aproximadamente 1000000 y una densidad de carga de 0.8 meq/g, en una solución acuosa de 19-21% de contenido de sólidos; Luviquat® Hold, un copolímero de 50% en peso de vinilcaprolactama, 40% de vinilpirrolidona, y 10% en peso de metilsulfato de N-metilvinilimidazolinio teniendo un peso molecular (determinado con el método de difusión de luz) de aproximadamente 700000 y una densidad de carga de 0.5 meq/g en una solución de agua/etanol de 19.21% de contenido de sólidos; así como Luviquat® FC 370, Luviquat®HM 552, Luviquat® FC 905, Luviquat® Care, los cuales son copolímeros de vinilpirrolidona (VP) y N-metilvinilimidazol (QVI) en solución acuosa teniendo una composición como se detalla en el siguiente cuadro:

Nombre comercial	Composición [%/p] VP QVI		Anión	Contenido de sólidos [%]	Peso molecular ^A	Densidad de carga [meq/g]
Luviquat® FC 370	70	30	Cl ⁻	38-42	c. 100000	2.0
Luviquat® FC 550	50	50	Cl ⁻	38-42	c. 80000	3.3
Luviquat® HM 552	55	45	Cl ⁻	19-21	c. 400000	3.0
Luviquat® FC 905	5	95	Cl ⁻	38-42	c. 40000	6.1
Luviquat® Care	80	20	H ₃ CSO ₄ ⁻	6-7	c. 1000000	1.09

^{A)} determinado con el método de difusión del uso.

Los agentes tensoactivos comercialmente disponibles adecuados también pueden comprender pequeñas cantidades de aditivos, por ejemplo, conservadores como compuestos de alquilparaben, y solventes orgánicos inertes, y pueden ser fácilmente seleccionados por algún experto en la técnica de

acuerdo con los requerimientos en el campo específico de uso de los precipitados.

Otra modalidad específica de los compuestos de tipo de amonio anfifílico adecuados son fosfolípidos catiónicos correspondientes, en particular, compuestos de lisofosfatidil-colina, compuestos de fosfatidilcolina como, por ejemplo, fosfatidilcolina de yema de huevo, esfigomielina, derivados de esfingosina correspondientes y sus mezclas. Los fosfolípidos como aquellos que tienen la ventaja de que son de origen natural y de esta manera especialmente compatibles a los tejidos, por un lado, se ha encontrado que la dureza y consistencia de los precipitados que comprenden los componentes anfifílicos de este tipo es menos favorable según comparado con los precipitados de acuerdo con la invención, basándose en otros compuestos de tipo de amonio anfifílico. Los fosfolípidos también pueden ser utilizados en combinación con otros compuestos de tipo de amonio anfifílico, en particular, en combinación con aquellos compuestos de amonio anfifílico mencionados anteriormente.

Los compuestos de tipo amonio anfifílicos seleccionados del grupo que consiste de cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, fosfato diácido de cetildimetil(2-hidroxietil)amonio (Luviquat® CP), cocoamidopropil-N,N,N-trimetilglicina, derivados de acil carnitina, por ejemplo aquellos descritos en la patente de E. U. A. 4,194,006 o 5,731,360, en particular palmitoil carnitina; cocoilglutamato de sodio y mezclas de uno o más miembros de dicho grupo, son

particularmente una elección preferida para los precipitados de la presente invención.

El componente de ciclodextrina de los precipitados de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más
5 compuestos de ciclodextrina. Un compuesto de ciclodextrina como se denomina en la presente solicitud es ya sea alfa, beta o gama-ciclodextrina por sí mismo, un derivado del mismo, por ejemplo, un derivado parcialmente eterificado, por ejemplo, un derivado de éter hidroxialquílico o una mezcla
10 del mismo. Se debe observar que un compuesto de ciclodextrina aleatoriamente seleccionado no forma automáticamente un complejo de inclusión con cualquier otro compuesto aleatoriamente seleccionado, el cual pueda desearse ser incorporado en los precipitados de la presente invención. En
15 dicho casos, por lo tanto, se prefiere utilizar el compuesto de ciclodextrina que satisface las necesidades de calidad de otros de los componentes que sean incorporados en el precipitado. Estas correlaciones son conocidas por aquellos expertos en la técnica.

20 Las alfa-, beta-, o gama-ciclodextrinas apropiadamente sustituidas son, por ejemplo, derivados alquilados, hidroxialquilados, carboxialquilados o alcoxycarbonilalquilados. Otros ejemplos típicos son derivados de carbohidrato de ciclodextrinas tales como mono-
25 o diglicosil-alfa, beta- o gama-ciclodextrina, mono- o dimaltosil-alfa-, -beta- o -gama-ciclodextrina o panosil-ciclodextrina.

Los precipitados preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen particularmente aquellos en donde el

componente de ciclodextrina se selecciona de alfa-ciclodextrina beta-ciclodextrina, gama-ciclodextrina y mezclas de los mismos.

Cuando se desea, los precipitados de acuerdo con la invención también pueden comprender pequeñas cantidades, por ejemplo, cantidades efectivas de 0.0001 hasta 5% en peso, por ejemplo, de 0.3% en peso de aditivos compatibles como, por ejemplo, estabilizadores o conservadores, y modificadores compatibles, por ejemplo, plastificantes o agentes de flexión, además de los componentes ya mencionados.

Los precipitados de acuerdo con la invención, por ejemplo, pueden ser fabricados a través de un procedimiento en donde el componente polimérico aniónico, el componente de tipo amonio anfifílico el componente de ciclodextrina y los otros componentes que serán incorporados en el precipitado, se ponen en contacto entre sí ya sea consecutiva o simultáneamente en un medio acuoso en cantidades efectivas para formar dicho precipitado, en donde por lo menos el componente polimérico aniónico, el componente anfifílico y el componente de ciclodextrina están presentes en una forma disuelta cuando hacen contacto, y en donde las cantidades de los componentes se seleccionan de manera que se forma el precipitado.

La formación del precipitado en el procedimiento antes descrito ocasiona una reducción inmediata de la viscosidad de las mezclas de reacción. El precipitado, después, puede ser aislado, por ejemplo, a través de filtración o centrifugación, como un polímero humano.

Opcionalmente, se puede obtener un precipitado seco

después de un secado suficiente y cuidadoso. Por ejemplo, el secado puede lograrse ventajosamente sumergiendo el material precipitado húmedo, opcionalmente después lavándolo una o más veces, de preferencia con agua, en un solvente orgánico volátil enfriado, por ejemplo, acetona, teniendo una temperatura preferiblemente menor que 12°C, dejando el material en contacto con dicho solvente durante cierto periodo, por ejemplo algunos minutos a aproximadamente 1 hora, separándolo después y removiendo el solvente restante opcionalmente a temperatura elevada y/o bajo vacío.

El precipitado seco cuando hace contacto con agua otra vez gira en un plástico de tipo hule, flexible, elástico, que no muestra un hinchamiento importante en el agua después de volver a humedecer. La matriz que se vuelve a humedecer parece físicamente estable cuando se almacena en agua a temperatura ambiente durante por lo menos 6 meses. No se observaron infecciones bacterianas o fúngicas cuando la matriz rehumedecida se almacenó durante 6 meses en bolsas de polietileno selladas conteniendo agua desionizada.

Si se desea, el precipitado fácilmente puede ponerse en cualquier forma deseada utilizando métodos convencionales, como compresión o enrollamiento, por ejemplo. Justo como es posible para formar fibras, láminas o hilos de los precipitados de acuerdo con la invención.

En una modalidad preferida del procedimiento para fabricar los precipitados deseados, el componente polimérico aniónico, el componente de ciclodextrina y otros componentes que son solubles en agua y que van a ser incorporados en dicho precipitado, se disuelven en un medio acuoso para

formar una primera composición; el componente de tipo amonio anfifílico y otros componentes que son insolubles en agua y van ha ser incorporados en el precipitado, se mezclan con un vehículo o líquido adecuado, preferiblemente también un medio acuoso, para formar una segunda composición, y las primera y segunda composiciones se mezclan para formar el precipitado.

Esta modalidad del procedimiento, por ejemplo ventajosamente se puede utilizar para formar un revestimiento de un precipitado de acuerdo con la presente invención sobre un vehículo sólido. En este caso, el procedimiento incluye revestir el vehículo con la primera composición, y un tratamiento subsecuente del vehículo así tratado con dicha segunda composición para formar un revestimiento del precipitado sobre el mismo. La administración de la primera y/o segunda composición sobre el vehículo por ejemplo, puede realizarse a través de aspersión, o a través de otro método adecuado.

Con respecto a sus propiedades de biomaterial, los precipitados de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles para aplicaciones biomédicas. Estos pueden ser utilizados como tales, esto significa sin ningún componente adicional, por ejemplo, para hacer cubiertas de superficie biodegradables, cubiertas quirúrgicas para heridas, vendajes o hilos.

Una modalidad específicamente útil de la presente invención, sin embargo, son los precipitados que comprenden uno o más de otros componentes que comprenden un agente farmacéuticamente activo. El agente farmacéuticamente activo, por ejemplo, se puede seleccionar del grupo que consiste de

esteroides, prostanoides, profármacos de óxido nítrico, antihistaminas, antibióticos, agentes citostáticos, antivirales, hormonas de péptido, anestésicos locales, agentes anti-glaucoma, agentes anti-inflamatorios, anti-
5 hipertensores, agentes anti-angiogénicos, y mezclas adecuadas de los mismos. La cantidad de componente farmacéuticamente activo puede variar en amplias escalas y de acuerdo con la indicación y requerimientos específicos. Las cantidades adecuadas del ingrediente activo farmacéutico varían de, por
10 ejemplo, 1 a 20% en peso, especialmente de 3 a 15% en peso, más especialmente de 5 a 10% en peso, basándose en el precipitado completo.

Estos precipitados farmacéuticamente efectivos son, entre otras cosas, útiles para la fabricación de dispositivos
15 médicos tales como implantes o insertos médicos, o cubiertas de superficies médicas, cubiertas o hilos quirúrgicos para heridas.

Sin embargo, particularmente preferido es el uso de tales precipitados en la fabricación de farmacéuticos. Por lo
20 tanto, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un precipitado de acuerdo con la invención, el cual comprende un agente farmacéuticamente activo.

En particular, la liberación generalmente prolongada de
25 los agentes farmacéuticamente activos a partir de los precipitados según comparado con cuando dichos agentes farmacéuticamente activos fueran administrados en forma libre, hace que los precipitados de la presente invención sean extremadamente útiles, por ejemplo, para la fabricación

de formulaciones de almacén de todos tipos de agentes farmacéuticamente activos.

Aunque las composiciones farmacéuticas, pueden ser administradas en cualquier forma adecuada, también es posible

5 administrar dichas composiciones a través de administración consecutiva o simultánea de una o más composiciones, cada una comprendiendo uno o más de los componentes del precipitado que va a ser administrado, y formar dicho precipitado in situ en lugar de administración. A manera de ejemplo, tales

10 composiciones parciales, por ejemplo, pueden ser inyectadas en un cuerpo viviente, por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente, con el fin de formar de esta manera un almacén o depósito subcutáneo o intramuscular in situ de un agente farmacéuticamente activo deseado en un lugar deseado.

15 También es posible, por ejemplo, administrar composiciones farmacéuticas sobre heridas, la piel u otras superficies orgánicas sólidas rociando consecutivamente dichas composiciones parciales sobre el lugar deseado formando así un recubrimiento en el lugar que es capaz de suministrar un

20 agente farmacéuticamente activo deseado en dicho lugar durante un periodo largo de tiempo.

Un objeto más de la presente invención, por lo tanto, es un equipo para administrar una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, a un sujeto a través de

25 administración simultánea o preferiblemente consecutiva de partes de dicha composición al sujeto, formando así la composición in situ en el lugar de administración, dicho equipo comprende dos o más de dos composiciones parciales, cada una comprendiendo uno o más, pero no todos los componentes de

dicha composición farmacéutica, por lo que los componentes destinados a formar el precipitado están presentes en dichas composiciones para administración consecutiva o simultáneas en cantidades efectivas para formar el precipitado cuando
5 hacen contacto entre sí.

Una forma específica del equipo descrito comprende una primera composición que comprende el componente polimérico aniónico, el componente de ciclodextrina, y los otros componentes que serán incorporados en dicho precipitado, los
10 cuales son solubles en agua, disueltos en un medio acuoso; y una segunda composición que comprende el componente de amonio anfifílico y los componentes que serán incorporados en dicho precipitado, los cuales son insolubles en agua, mezclados con un vehículo líquido adecuado, preferiblemente un medio
15 acuoso.

Las modalidades específicas de este equipo incluyen equipos correspondientes para administración subcutánea o intramuscular de la composición farmacéutica, y para la administración a la composición farmacéutica a través de
20 rociado, por ejemplo, sobre heridas, piel u otras superficies orgánicas sólidas.

Un objeto más de la presente invención es un método para administrar un compuesto farmacéuticamente activo a un sujeto con la necesidad de esto, que comprende la administración de
25 una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, que comprende dicho compuesto farmacéuticamente activo.

Otro objeto más de la invención es un método para administrar una composición farmacéutica como se describe

anteriormente, a un sujeto, que incluye la administración simultánea o preferiblemente consecutiva de dos o más de dos composiciones parciales, cada una comprendiendo uno o más de los componentes de dicha composición farmacéutica, formando así la composición farmacéutica in situ en el lugar de administración, en donde los componentes designados a formar el precipitado están presentes en las composiciones parciales en cantidades efectivas para formar el precipitado cuando hacen contacto entre sí.

10 Una modalidad específica de dicho método incluye la administración simultánea o preferiblemente consecutiva de una primera composición que comprende el componente polimérico aniónico, el componente de ciclodextrina y los otros componentes comprendidos en dicho precipitado, los cuales son solubles en agua, disueltos en un medio acuoso; y una segunda composición que comprende el componente anfifílico y los componentes comprendidos en dicho precipitado, los cuales son insolubles en agua, mezclados con un vehículo líquido adecuado, de preferencia un medio acuoso.

20 Las composiciones parciales, por ejemplo, pueden ser subcutánea o intramuscularmente inyectadas en el sujeto o se administran sobre heridas, piel u otras superficies sólidas de un sujeto, preferiblemente a través de rociado.

Los siguientes ejemplos explican la invención con mayor
25 detalle.

EJEMPLO 1

Preparación del biomaterial de ácido hialurónico/agente tensoactivo/gama-ciclodextrina.

Este ejemplo describe un precipitado básico de acuerdo con la invención y un método para preparar el mismo.

Se disolvieron 50 g de gama-ciclodextrina (gCD) en 950 g de agua desionizada a 25°C, dando como resultado una solución ligeramente turbia. La solución de gCD agitada, se le agregaron 10 g de hialuronato de sodio y la mezcla se agitó durante 60 minutos a 25°C para obtener una solución densa, transparente o ligeramente opalescente sin ninguna partícula sólida. A esta solución acuosa, se le agregaron 65 ml de una solución de Luviquat Mono CP conteniendo 30% (19.5 g) de fosfato diácido de cetil-dimetil-(2-hidroxietil)-amonio durante la agitación con 150 rpm (la solución de Luviquat Mono CP comercial se compró en BASF). La solución se convirtió en una suspensión de color blanco y en aproximadamente 20 minutos después de la adición del agente tensoactivo se formó un precipitado de polímero de tipo hule de color blanco. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más con 150 rpm, después se dejó reposar a temperatura ambiente para sedimentar el precipitado de cuerpo. El producto se aisló a través de filtración y se lavó tres veces con 500 ml de agua desionizada. El producto húmedo lavado es un polímero viscoelástico de tipo hule blanco. Después de secar al vacío a temperatura ambiente se obtuvieron 60 g de un sólido amorfo blanco (rendimiento: 75%).

Se prepararon 3 diferentes lotes siguiendo la tecnología anterior y se analizaron a través del método de HPLC. El Cuadro 1 lista los resultados de análisis de las matrices poliméricas insolubles formadas después de volver a disolver

en metanol.

CUADRO 1

Resultados del Análisis de HPLC de la composición de los precipitados preparados de acuerdo con el Ejemplo 1

Lote No.	Composición a través de HPLC (%)			Rendimiento (%)
	Na-hialuronato	g-CD	Lubiquat® Mono CP	
20/51/1	12.4	56.9	18.0	75
20/51/2	12.7	52.0	26.3	74
20/51/3	12.8	52.0	26.0	71

Se concluye a partir de los datos anteriores que la capacidad de reproducción del método de fabricación es aceptable. Los productos preparados de acuerdo con el Ejemplo 1 tienen una composición similar como se muestra a través del análisis de HPLC. El licor madre de la mezcla de reacción anterior se analizó a través de HPLC y se encontró que contenía tanto gCD como agente tensoactivo, pero no ninguna huella de la sal de sodio de ácido hialurónico.

Además es de gran importancia analítica conocer el contenido real de agua de estos biomateriales secos. El contenido de agua de las muestras se determinó a través de los métodos de pérdida y secado de Kart-Fisher. El contenido de agua de tres lotes consecutivos se proporciona en el Cuadro 2 a continuación.

CUADRO 2**Contenido y pérdida en agua en valores de secado de los biomateriales de acuerdo con el Ejemplo 1**

Muestra	Contenido de agua por Karl Fisher (%)	Pérdida sobre secado (%)
20/51/1	14.3	15.9
20/51/2	14.8	15.5
20/51/3	14.0	16.0

La calorimetría de exploración diferencial muestra pérdidas de agua a diferentes escalas de temperatura. Esto indica que el contenido de agua de las muestras de acuerdo con la presente invención está compuesto de fracciones de agua unidas en diferentes forma.

EJEMPLO 2**Caracterización física y química de los biomateriales de acuerdo con el Ejemplo 1****Composición química**

El análisis de la composición de los biomateriales de ácido hialurónico/agente tensoactivo/gama-ciclodextrina se realizó utilizando las técnicas de HPLC y de electroforesis capilar. Estas técnicas además de la composición de las matrices proporcionan información sobre la integridad química de los tres componentes presentes en la matriz, indicando que no hay ninguna conversión química de los componentes después de la formación del biomaterial. La espectroscopia casi infrarroja (NIR) y de NMR proporcionó otra evidencia del hecho de que no se formó ninguna entidad química nueva después de la interacción de los tres componentes que

producen la matriz insoluble en agua.

Características de estado sólido de la matriz de ácido hialurónico/gCD/agente tensoactivo

5 La matriz sólida dura de tierra blanca aparece a morfa en rayos X. No se puede determinar ningún punto de fusión exacto utilizando el aparato de punto de fusión convencional. Después de calentamiento, el material sólido no muestra ninguna transición de fase hasta 210°C, sin embargo, por
10 arriba de esta temperatura, la matriz de polímero se hace de color café y queda térmicamente degradada.

 El análisis térmico a través de calorimetría de exploración diferencial en una atmósfera de gas inerte además apoya la observación anterior. En una atmósfera de nitrógeno,
15 los biomateriales de acuerdo con la presente invención no muestran ningún pico endotérmico de fusión exacto. Sin embargo, se caracterizan por un flujo de calor endotérmico muy amplio, tomando lugar entre 40-188°C. Este procedimiento tiene un máximo alrededor de 100°C, de esta manera parece
20 estar relacionado con la pérdida de agua ligada. A temperaturas más altas, este procedimiento probablemente es traslapado por una transición de vidrio. El flujo de calor endotérmico es seguido de 188°C a través de un flujo de calor exotérmico acuoso con un máximo a 215°C. Esto fue asumido
25 como la consecuencia de ya sea una reacción química de estado sólido entre los constituyentes, o, más probablemente, la degradación térmica de la matriz polimérica.

EJEMPLO 3**Preparación del biomaterial de agente tensoactivo/ácido
hialurónico/alfa-ciclodextrina, Luviquat Mono CP**

5 Se disolvieron 16 g de alfa-dextrina (aCD) en 150 g de
agua desionizada a 25°C. A la solución de aCD agitada se le
agregaron 2.0 g de hialuronato de sodio y la mezcla se agitó
durante 45 minutos a 25°C para obtener una solución densa
transparente. A esto, se agregaron, durante la agitación, 6.6
10 ml de Luviquat Mono CP (una solución acuosa al 30% comprada
en BASF). La solución se convirtió en una suspensión blanca y
en 30 minutos después de la adición del agente tensoactivo,
ocurrió el precipitado de polímero de tipo hule blanco. La
mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se
15 dejó reposar a temperatura ambiente para sedimentar el
precipitado. El precipitado se aisló a través de filtración y
se lavó 5 veces con 30 ml de agua desionizada. Después de
secar al vacío a temperatura ambiente se obtuvieron 12 g de
un sólido vitreo, blanco (rendimiento 60%).

20

EJEMPLO 4**Preparación de un biomaterial de agente tensoactivo/ácido
hialurónico/beta-ciclodextrina, Luviquat Mono CP**

25 Se disolvieron 18 g de beta-ciclodextrina (bcd) en 800 g
de agua desionizada a 37°C. A la solución de bcd agitada se
le agregaron 2.0 g de hialuronato de sodio y la mezcla se
agitó durante 30 minutos a 37°C para obtener una solución
ligeramente opalescente sin ninguna partícula sólida en ella.

A esta solución, se agregaron, durante agitación, 6.5 ml de Luviquat Mono CP (una solución acuosa al 30% comprada en BASF). La mezcla de reacción se enfrió de 37°C a 25°C, la solución se hizo una suspensión de color blanco y 45 minutos después de terminar la adición del agente tensoactivo ocurrió un precipitado de polímero amorfo, blanco. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 20°C, después se dejó reposar en el refrigerador. El precipitado se aisló a través de filtración y se lavó 5 veces con 15 ml de agua desionizada. Después de secar al vacío a temperatura ambiente, se obtuvieron 7.0 de un sólido vítreo, blanco (rendimiento 31.8%).

Reemplazo de ácido hialurónico con otros polímeros aniónicos

Se ha encontrado que el fenómeno básico de la formación de biomateriales insolubles en agua observados para ácido hialurónico/agente tensoactivo de tipo de amonio cuaternario/y ciclodextrina ocurre también con algunos otros polímeros aniónicos solubles en agua de diferente estructura química. Se asume que los polímeros aniónicos reaccionan con moléculas anfifílicas catiónicas (por ejemplo, agentes tensoactivos) a través de una interacción iónica y las ciclodextrinas están unidas a estas sales macromoleculares a través de la interacción apolar-apolar en la cola lipofílica de los agentes tensoactivos. Este es el porque un lavado muy excesivo con agua no puede remover el componente de ciclodextrina altamente soluble de las matrices poliméricas.

Se involucraron los siguientes polímeros iónicos solubles en agua comunes.

Polisacáridos:

- Alginato de sodio
- Carboximetilcelulosa
- Almidón de carboximetilo
- 5 - Goma de xantana
- Pectina
- Goma de tragacanto

Poliacrilatos:

- 10 - Carbopol 980 NF
- Pioner NP 37N

Cada uno de los tres polímeros aniónicos anteriores se encontró que proporciona una reacción positiva con agentes tensoactivos de tipo amonio cuaternario y ciclodextrinas, es
15 decir, todos formaron un precipitado insoluble en agua, como se describe con detalle en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 5Preparación del biomaterial de carboximetilcelulosa

20 (CMC)/bromuro de cetil-trimetil-amonio (CTAB)/g-ciclodextrina
(gCD)

Se prepararon dos soluciones acuosas separadas a temperatura ambiente y reaccionaron como sigue:

25 Solución No. 1: se prepararon 100 ml de carboximetilcelulosa al 1% y después de agitar a 25°C, se agregaron en porciones 5 g de gCD cristalina y se disolvió.

Solución No. 2: 100 ml de bromuro de cetil-trimetil-amonio al 5% conteniendo solución acuosa.

Procedimiento: La solución No. 2 se agregó a la solución No. 1 durante una lenta agitación (alrededor de 30 rpm) a 25°C. Después de alimentar la solución No. 2, se formó inmediatamente un precipitado blanco. Después de que las dos soluciones se mezclaron concienzudamente durante 10 minutos a aproximadamente 30 rpm, la matriz insoluble formada se filtró sobre un filtro de vidrio a través de vacío. El precipitado húmedo se lavó 5 veces con 100 ml de agua desionizada. El lavado con agua se encontró que mejoró la consistencia, las propiedades físicas/mecánicas (elasticidad, dureza) de la matriz formada. El producto lavado húmedo se extendió en una capa con un grosor de aproximadamente 3-5 mm y se dejó secar al aire durante 12 horas.

Rendimiento: 8.2 g (74%) de un polímero amorfo blanco.

CUADRO 3
Composición de matrices poliméricas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 4

Muestra	Análisis de componentes a través de HPLC (%)*		
	CMC	g-CD	CTAB
Matriz Ejemplo 5	Aproximadamente 12	Aproximadamente 12	Aproximadamente 30

EJEMPLO 6
Preparación del biomaterial de goma de xantana/bromuro de cetil-trimetil-amonio (CTAB)/g-ciclodextrina (gCD)

Se prepararon dos soluciones acuosas separadas a temperatura ambiente y reaccionaron como sigue:

Solución No. 1: en 100 ml de agua desionizada se disolvió 1 g de goma de goma de xantana, después de agitación a 25°C, se agregaron 5 g de gCD cristalina. La solución resultante fue una solución densa, ligeramente turbia.

5 Solución No. 2: en 100 ml de agua deshionizada, se disolvieron 5 g de bromuro de cetil-trimetil-amonio, dando como resultado una solución transparente, clara.

Procedimiento: La solución No. 2 se agregó a la solución No. 1 durante una lenta agitación (aproximadamente 30 rpm) a 10 25°C. Después de alimentar la solución No. 2, se formó inmediatamente una precipitación incolora. Después de que las dos soluciones se mezclaron concienzudamente durante 10 minutos a aproximadamente 30 rpm, la matriz de tipo jalea insoluble formada se filtró. El cuerpo polimérico incoloro, 15 ligeramente opalescente húmero se lavó 5 veces con 100 ml de agua desionizada. El producto húmedo se extendió en capaz con un grosor de aproximadamente 3-5 mm y se dejó secar al aire durante 12 horas.

Rendimiento: se obtuvo un polímero vítreo blanco de 9.1 20 g (81%) su composición se muestra en el Cuadro 4.

CUADRO 4

Resultados del análisis de HPLC de la composición de matrices poliméricas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 6

25

Muestra	Resultados del análisis de componentes a través de HPLC (%)*		
	Goma de xantana	g-CD	CTAB
Matriz Ejemplo 6	Aproximadamente 10	Aproximadamente 50	Aproximadamente 35

EJEMPLO 7Preparación del biomaterial de goma de xantana/cloruro de
benzalconio (BAC)/g-ciclodextrina (gCD)

5 Se prepararon dos soluciones acuosas separadas a temperatura ambiente y reaccionaron como sigue:

 Solución No. 1: en 100 de agua desionizada, se disolvió 1 g de goma de xantana, después de agitación a 25°C, se agregaron 5 g de gCD cristalina. La solución resultante fue
10 una solución densa, pero agitable, ligeramente turbia.

 Solución No. 2: en 100 ml se utilizó cloruro de benzalconio al 50% (p/v).

 Procedimiento: la solución No. 2 se agregó gota a gota a la solución No. 1 durante una lenta agitación
15 (aproximadamente 45-50 rpm) a 25°C. Se observó una formación inmediata de precipitación cuando se agregó la solución de cloruro de benzalconio. Después de las dos soluciones fueron completamente unificadas y concienzudamente mezcladas, y se formó un cuerpo polimérico incoloro insoluble, denso. La
20 matriz de tipo jalea insoluble se obtuvo a través de filtración. El cuerpo polimérico húmedo se lavó 5 veces con 150 ml de agua desionizada y se extendió en capas con un grosor de aproximadamente 3-5 mm, y se dejó secar al aire.

 Rendimiento: se obtuvieron 10.2 g (92%) de un polímero
25 incoloro.

EJEMPLO 8Selección de los constituyentes de agente tensoactivo de tipo de amonio cuaternario para la producción de biomaterial

5 Se seleccionaron los siguientes agentes tensoactivos comercialmente disponibles de diferente estructura molecular como los adecuados para hacer biomateriales de acuerdo con la presente invención.

Cloruro de cetil-piridinio, CPC, (Merck).

10 Bromuro de cetil-trimetil-amonio, CTAB, (Merck).

Cloruro de benzalconio, BAC, (Eu. Pharm. Grade, Novartis).

Cloruro de benzoxonio, BOC, (Eu. Pharm. Grade, Novartis).

15 Cocoamidopropil-N,N,N-trimetil-glicina (Goldschmidt).

Grupo de producto Luviquat™ (BASF) de agentes tensoactivos Luviquat HOLA, Luviquat FC 905, Luviquat FC 550, Luviquat FC 370, Luviquat Care, Luviquat HM 552, LuviquatPO 11 PN, Luviquat MONO CP, Luviquat MONO LS.

20

EJEMPLO 9Aplicación de aminoácido y derivados de amina que llevan una porción de amonio cuaternario para la preparación de biomaterial

25

La sustitución de los agentes tensoactivos de tipo de amonio cuaternario con compuestos análogos de existencia natural, más condescendientes con los tejidos puede mejorar la utilidad práctica de estas matrices poliméricas. La

clasificación sistemática ha conducido al reconocimiento de sustancias estructuralmente análogas que llevan una porción de amonio cuaternario sin cadena más larga de alquilo y no son apropiadas para formar una matriz insoluble en agua para la presente invención (ver Cuadro 5).

CUADRO 5

Reacción de ácido hialurónico, una sustancia de tipo de amonio cuaternario y gCD

Substituto de agente tensoactivo	Reacción con ácido hialurónico/gCD	Comentarios
Cloruro de colina	Sin precipitado	La mezcla de reacción permanece clara
L-carnitina	Sin precipitado	La mezcla de reacción permanece clara
N-guanidinometil L-arginina	Sin precipitado	La mezcla de reacción permanece clara
N,N,N-trimetil-L-lisina	Sin precipitado	La mezcla de reacción permanece clara

Se puede ver a partir de los datos anteriores, que la presencia de una parte lipofílica sobre los compuestos de tipo de amonio cuaternario es un pre-requisito importante para la formación de precipitado, de esta manera la sustancia debe ser de carácter anfifílico.

EJEMPLO 10

Selección de los componentes de tipo de amonio cuaternario sin agente tensoactivo para la construcción de biomateriales

Se ha encontrado que además de los agentes tensoactivos catiónicos formadores de matriz anteriores, algunos de los fosfolípidos compatibles con tejidos, de existencia natural también pueden ser utilizados para hacer biomateriales de

acuerdo con la presente invención. Sin embargo, la dureza y consistencia de tales materiales son menos favorables que aquellas de los biomateriales hechos de agentes tensoactivos.

Se encontró que las siguientes sustancias desarrollan
5 matrices poliméricas con polímeros aniónicos:

- esfingomielina
- esfingosina
- lisofosfatidil colina

10

EJEMPLO 11

Incorporación del fármaco de fumarato ácido de cetotifen soluble en agua en el biomaterial de acuerdo con el Ejemplo 1

Las matrices poliméricas cargados con fármaco
15 principalmente pueden ser preparadas en una reacción de depósito. Si el activo de fármaco que será incorporado es uno soluble en agua, éste se disolverá junto con la ciclodextrina y el componente de polímero aniónico soluble en agua. Los
activos insolubles en agua pueden ser incorporados en una
20 forma similar, excepto que se disolverán junto con los agentes tensoactivos o fosfolípidos, como se describe a continuación:

Se disolvieron 5.0 g de gCD (3.9 mmoles) en 89.7 g de
agua desionizada. A la solución de gCD agitada, se le
25 agregaron 1.6 g de fumarato ácido de cetotifen (3.9 mmoles) con agitación continua. Después, se agregaron 1.0 g de hialuronato de sodio y exclusión de cetotifen-g-ciclodextrina ligeramente turbia y la mezcla se agitaron a 600 rpm durante 60 minutos a 25°C. La mezcla de reacción se convirtió a una

solución viscosa densa en aproximadamente 15 minutos. A esta solución densa, se le agregaron gota a gota 3.3 ml de una solución al 30% de Luviquat Mono CP, equivalente a 1.0 g de agente tensoactivo. La mezcla de reacción clara
5 inmediatamente se volvió a una suspensión lechosa, a partir de la cual se formó un "cuerpo" semisólido, un precipitado. La agitación adicional durante 30 minutos a temperatura ambiente hizo la obtención de una matriz polimérica de tipo hule, de color blanco. El material insoluble se aisló a
10 través de filtración simple. El producto húmedo se lavó 5 veces con 5 ml de agua fría, y se secó a un peso constante a temperatura ambiente al vacío. Rendimiento: 6.2 g (rendimiento del 70%) de un sólido vítreo, de color blanco, con un contenido de cetotifen de 8.0%.

15

EJEMPLO 12

Funcionamiento farmacéutico de la matriz de HA/gCD/Mono CP de acuerdo con el Ejemplo 1

20 Se prepararon dos lotes consecutivos de la matriz polimérica a escala de laboratorio y se cargaron con el fármaco de investigación soluble en agua seleccionado, fumarato ácido de cetotifen de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11. El perfil de liberación in Vitro de la
25 formulación de depósito de cetotifen se realizó como sigue:

Se agitaron 1 g de la matriz polimérica seca cargada con fumarato ácido de cetotifen de acuerdo con el Ejemplo 11 a 600 rpm en 50 ml de agua desionizada a 37°C. La cantidad liberada de fumarato ácido de cetotifen se determinó a través

de HPLC. Los resultados de la prueba de liberación in Vitro en los dos lotes paralelos se presentan en el Cuadro 6.

CUADRO 6

5 Liberación de fumarato ácido de cetotifen a partir de dos lotes consecutivos de la matriz polimérica de HA/gCD/luviquat Mono CP de acuerdo con el Ejemplo 1 en agua desionizada a 37°C

10

15

Tiempos (minutos)	Fumarato ácido de cetotifen liberado (mg/ml)	
	HA/gCD/Mono CP/fármaco (Lote 1)	HA/gCD/Mono CP/fármaco (Lote 2)
5	0.19	0.20
10	0.29	0.30
20	0.37	0.42
30	0.45	0.50
40	0.50	0.55
50	0.52	0.56
60	0.50	0.62
80	0.58	0.63
100	0.57	0.66
120	0.62	0.64

20

25

Los datos anteriores muestran que las capacidad de reproducción de lote a lote del procedimiento que conduce a matrices cargadas con fármaco es aceptable y los resultados biomateriales con funcionamiento farmacéutico reproducible. Se encontró que aproximadamente el 40% de la cantidad de entrada total de ceptotifen se liberó en dos horas en un sistema acuoso agitado a partir de la matriz de HA/gCD/mono CP de acuerdo con el Ejemplo 1, mientras que la liberación del cetotifen total no formulado es mucho más rápida bajo las mismas condiciones. (El mismo sistema sin ninguna agitación,

es decir, solamente permitiendo un reposo en agua, liberó un 40% del fumarato ácido de cetotifen cargado en aproximadamente 4-5 días solamente).

5

EJEMPLO 13

Efecto del cambio de composición de matriz en la liberación de fármacos solubles en agua

El cambio de la composición de las matrices insolubles en agua preparadas de acuerdo con la presente invención se encontró que afecta el perfil de liberación de los fármacos embebidos. Se prepararon matrices con una carga de cetotifen al 8% como se describió en el Ejemplo 11. Se utilizaron dos diferentes mezclas de reacción conteniendo ácido hialurónico. Una contuvo 1%, mientras que la otra un 0.5% de ácido hialurónico. La reducción del contenido de ácido hialurónico en la solución de reacción en un 50% se encontró que da como resultado un biomaterial cargado de fármaco, a partir del cual la liberación de cetotifen fue mucho menos retrazada (ver Cuadro 7). La prueba de disolución in Vitro se realizó como se describe en el Ejemplo 12.

25

CUADRO 7

Liberación in Vitro de fumarato ácido de cetotifen en agua desionizada a partir de diferentes matrices de HA/gCD/Luviquat Mono CP a 37°C

5

Tiempos (minutos)	Fumarato ácido de cetotifen liberado (mg/ml)	
	Matriz hecha con 1.0% de hialuronan	Matriz hecha con 0.5% de hialuronan
5	0.20	0.49
10	0.31	0.60
20	0.37	0.69
30	0.44	0.76
40	0.50	0.78
50	0.55	0.78
60	0.55	0.79
80	0.60	0.88
100	0.60	0.90
120	0.62	0.95

10

15

Basándose en los datos anteriores, se puede establecer que la liberación in Vitro de fármacos solubles en agua a partir de las matrices biodegradables de acuerdo con la presente invención puede ser ajustada cambiando la cantidad del componente polimérico en los biomateriales.

20

EJEMPLO 14

Preparación del biomaterial de carboximetilcelulosa/bromuro de cetil-trimetilamonio/g-ciclodextrina

25

Se hicieron dos elusiones acuosas por separado.

Solución No. 1: solución acuosa conteniendo 100 ml de carboximetilcelulosa al 1% y g-ciclodextrina al 5%.

Solución No. 2: solución acuosa conteniendo 100 ml de bromuro de cetil-trimetilamonio al 5%.

Procedimiento:

La solución No. 2 se agregó a la solución No. 1 durante una agitación lenta (aproximadamente 30 rpm) a 25°C. Después de alimentar la solución No. 2, ocurrió una inmediata precipitación blanca. Después de que las dos soluciones se mezclaron durante 10 minutos, aproximadamente 30 rpm, la matriz insoluble formada se filtró a través de vacío, y se lavó 5 veces con 100 ml de agua desionizada. El lavado con agua se encontró que mejora la consistencia, las propiedades físicas/mecánicas (elasticidad, dureza) de la matriz formada. Un lavado adicional no redujo la cantidad de material insoluble. Se obtuvieron 8.1 g de sólido amorfo blanco (rendimiento 74%).

15

EJEMPLO 15**Preparación del biomaterial de Carbopol®980 NF/bromuro de cetiltrimetilamonio/gama-ciclodextrina**

Solución No. 1: se disolvieron 5 g de gCD y 1 g del Carbopol® en 90 ml de agua desionizada.

Solución No. 2: 3.3 ml de una solución de Luviquat®Mono CP al 30%.

Procedimiento: la solución No. 2 se agregó a la solución No. 1 agitada a 25°C. Después del mezclado de las dos soluciones, se formó un precipitado blanco. Después de aproximadamente 30 minutos de tiempo de reacción, no se observó ninguna formación de cuerpo, solamente se obtuvo un precipitado blando esponjoso. La mezcla de reacción se colocó en un refrigerador (5°C) durante 12 horas lo cual dio como

resultado la formación de un gel denso. La dilución de este gel con 4000 ml de agua desionizada, se sedimentó una matriz polimérica insoluble blanca. El precipitado se filtró y se lavó 5 veces con 100 ml de agua. La matriz resultante fue 5.3 g del material estable elástico, blanco (rendimiento 75%).

EJEMPLO 16

Revestimiento de superficie con combinaciones de polímero/ciclodextrina/agente tensoactivo

10

Se ha encontrado sorprendentemente que entre los polímeros aniónicos estudiados el carbopol y la carboximetilcelulosa proporciona, después de reacción con agentes tensoactivos de tipo de amonio cuaternario y ciclodextrina, un producto que puede ser utilizado en forma diluida para cubrir diferentes superficies con un revestimiento insoluble en agua.

Se trataron superficies de metal, de vidrio y polímero y piel aplicando las mezclas de reacción de acuerdo con la presente invención entre sí. (Soluciones acuosas de polímero y ciclodextrina, seguida por una solución de agente tensoactivo catiónico). Después del secado, se formó una capa polimérica flexible, pero continua, sobre las superficies tratadas. El revestimiento no puede ser lavado ni aún con cantidades excesivas de agua. Solamente una intervención física fuerte, calor excesivo o la bio-erosión removerán o destruirán estos revestimientos. Una superficie de acero inoxidable se cubrió con una composición de Carbopol/bromuro de cetiltrimetilamonio/g-ciclodextrina hecha de acuerdo con

el Ejemplo 15. El revestimiento formado sobre el acero se encontró que resiste lavados excesivos con agua, 20 veces de un lavado con 100 ml de agua no removieron el revestimiento de la superficie. Sin embargo, después de 10 lavados con 100
5 ml de una solución de NaCl acuoso al 0.9%, la erosión física de estos revestimientos se inició. El grado de degradación física se encontró que se incrementa con la resistencia iónica en incremento de las soluciones circundantes.

10

EJEMPLO 17

Recubrimiento de superficie con combinaciones de polímero cargado con hidrocortisona/ciclodextrina/agente tensoactivo

Se trató una superficie de acero inoxidable (área de
15 aproximadamente 15 cm²) entre sí con las dos siguientes soluciones hechas de acuerdo con la presente invención:

Solución No. 1: se disolvieron 5 g de g-ciclodextrina y
1 g de Carbopol en 90 ml de agua desionizada.

Solución No. 2: 3.3 ml de una solución de Luviquat Mono
20 CP al 30%, conteniendo aproximadamente 1 g de fosfato ácido de cetil-dimetil-(2-hidroxietil)amonio. En esta solución, se disolvió 0.1 g de hidrocortisona.

La superficie de metal se trató a través de la solución No. 1 primero, seguida por la solución No. 2. El precipitado
25 blanco cubrió la superficie de acero en 5 minutos. La superficie se dejó secar al aire. La liberación in Vitro de la hidrocortisona atrapada de la superficie de metal se probó en agua y en una solución de NaCl al 0.9% a 37°C. Después de 2 horas de agitación en agua, solamente se liberaron

aproximadamente 20 μg de hidrocortisona, mientras que durante el mismo tiempo en una solución de NaCl al 0.9%, se liberaron 90 μg de esteroide.

5

EJEMPLO 18**Características de la erosión física de las matrices de
polímero/agente tensoactivo/ciclodextrina**

Ya que el principio de la formación de matrices insolubles de polímero/ciclodextrina/agente tensoactivo es el efecto combinado de las interacciones electrostáticas y apolar-apolar, se espera que, de acuerdo con datos publicados, la presencia de sales (NaCl, NaBr, KCl, etc.) iniciará y acelerará el desensamble de estas matrices supramoleculares. En realidad, se encontró que en presencia de sales como NaCl, estas matrices, especialmente aquellas hechas de ácido hialurónico se descomponen físicamente, en una concentración de catión en forma dependiente.

Bajo condiciones isosmóticas, es decir, en una solución de NaCl al 0.9%, los materiales insolubles de ácido hialurónico/agente tensoactivo/gCD se hacen solubles en agua entre los 8-10 días de almacenamiento a temperatura ambiente.

Bajo condiciones hiperosmóticas (por ejemplo, en NaCl al 5 o 10%, se presenta una completa disolución de las matrices en dos días.

Los biomateriales hechos de Carbopol o carboximetilcelulosa/agente tensoactivo/ciclodextrina, sin embargo, permanecen físicamente mucho más estables aún en soluciones de NaCl al 5%. Estos biomateriales no muestran

desintegración después de 20 días de almacenamiento en NaCl al 0.9%. Por lo tanto, para una formulación de depósito o almacén de duración más larga, preferiblemente se utilizan biomateriales a base de Carbopol y carboximetilcelulosa.

5

EJEMPLO 19

Liberación de curcumina a partir de biomateriales cargados con colorante de acuerdo con la presente invención

10 Los biomateriales cargados con colorante se hicieron disolviendo el colorante curcumina en el agente tensoactivo aplicado. Los biomateriales cargados con colorante hechos de acuerdo con el Ejemplo 11 contuvieron 4.5% en peso de curcumina. Las matrices de color amarillo se cortaron en dos
15 partes de tamaño igual y se sumergieron en agua desionizada y en una solución de NaCl al 0.9%. Los perfiles de liberación in Vitro del colorante a partir de las matrices sólidas se determinaron como sigue:

Se agitaron 10 g de las matrices poliméricas cargadas
20 con curcumina de acuerdo con el Ejemplo 11, a 600 rmp en 50 ml de agua desionizada a 37°C. La cantidad de curcumina ligera se determinó a través de espectrofotometría. Los resultados de la prueba de liberación in Vitro se listan en el Cuadro 8.

25

CUADRO 8

Liberación de curcumina a partir del biomaterial de ácido hialurónico/cloruro de benzalconio/gCD en agua y en NaCl al 0.9% a 25°C

5

Tiempos (minutos)	Curcumina liberada (%)*	
	En agua	En NaCl al 0.9%
5	1.5	8.5
10	2.9	13.3
20	3.2	13.4
30	3.2	15.3
40	3.5	18.0
50	4.1	18.6
60	4.5	26.7
80	4.8	27.3
100	5.5	27.6
120	6.2	28.5

10

* Si toda la cantidad de curcumina es libera esto significa 100%.

15

Los datos anteriores indican que el grado de liberación de materiales atrapados de las matrices biodegradables de acuerdo con la presente invención se ve gobernado por la resistencia iónica real de los medios de disolución/circundante. Cuando dichos biomateriales cargados con activos farmacéuticos son implantados, la liberación de los activos atrapados será gobernada principalmente por la concentración de iones del tejido circundante y a un grado menor por las enzimas presentes.

25

EJEMPLO 20

Liberación de un fármaco esferoidal a partir de materiales cargados con fármaco de acuerdo con la presente invención

El biomaterial cargado con esteroides se preparó

disolviendo testosterona en el agente tensoactivo de cloruro de benzalconio. El biomaterial cargado con fármaco hecho de acuerdo con el Ejemplo 11 contuvo 9.0% en peso de testosterona. Las matrices cargadas con testosterona se cortaron en dos partes de tamaño igual y se sumergieron en agua desionizada y en una solución de NaCl al 0.9%. Los perfiles de liberación in Vitro del esteroide de las matrices sólidas se determinaron como se presenta a continuación.

Se agitaron 10 g de las matrices poliméricas cargados con testosterona de acuerdo con el Ejemplo 11 a 300 rpm en 100 ml de agua desionizada y en 100 ml de soluciones de NaCl al 0.9%, al 3.0% y al 5.0% a 37°C. La cantidad de testosterona liberada se determinó a través de espectrofotometría. Los resultados de la prueba de liberación in Vitro se muestran en el Cuadro 9.

CUADRO 9

Perfil de liberación in Vitro de testosterona a partir del biomaterial de ácido hialurónico/cloruro de benzalconio/gCD en agua y en soluciones de NaCl de diferentes concentraciones a 37°C

Tiempo (hora)	Testosterona liberada (%) de la cantidad de entrada total			
	En agua	En NaCl al 0.9%	En NaCl al 3%	En NaCl al 5%
1.5	2.0	9.8	17.0	18.0
3.0	4.6	12.0	18.0	19.0
6.0	5.5	17.6	18.0	21.2

Los datos anteriores indican que el grado de liberación de los materiales atrapados a partir de las matrices biodegradables de acuerdo con la presente invención es

regulado por la resistencia iónica real del medio de disolución. Cuando este biomaterial a base de polímero/agente tensoactivo/ciclodextrina cargado con testosterona es aplicado a sistemas biológicos, la liberación del esteroide atrapado es iniciada por la concentración de catión del tejido circundante. Este desensamble de la matriz supramolecular por los cationes presentes será seguida por la liberación de testosterona atrapada de la forma en complejo con gCD, asegurando una liberación sostenida de la testosterona.

EJEMPLO 21

Formación in situ de materiales insolubles cargados con Prostaglandina E₂ a través de dos inyecciones consecutivas

15

Se disolvieron 5 g de g-ciclodextrina y 1 g de ácido hialurónico en 100 ml de agua desionizada estéril para inyección. Dos ml de esta solución densa se llenaron en una jeringa de inyección.

20

Se hizo otra solución disolviendo 1 mg de prostaglandina E₂ en 10 ml de agente tensoactivo de Luviquat Mono CP al 30%. Se transfirieron 0.5 ml de esta solución de prostaglandina a una jeringa para inyección. Después de inyecciones subcutáneas consecutivas a ratas, el biomaterial cargado con fármaco se formó in situ, y de esta manera se aseguró una liberación sostenida de prostaglandina.

25

Cualquier tipo de composiciones descritas en los Ejemplos 1-15 puede ser aplicado como inyecciones consecutivas dando como resultado la formación in situ de

matrices insolubles adecuadas para usos biomédicos y otros usos.

EJEMPLO 22

5 Preparación de una matriz polimérica de ácido
 hialurónico/agente tensoactivo/fosfolípidos/gama-
 ciclodextrina

Se preparó una solución de 100 ml de volumen disolviendo
10 5 g de gama-ciclodextrina y 1 g de ácido hialurónico en agua desionizada. La solución aparece como un líquido viscoso ligeramente turbio sin ninguna partícula sólida.

Se agitaron 5 ml de la solución de cloruro de benzalconio acuosa al 5% con 0.3 g de fosfatidilcolina de
15 yema de huevo a 40°C, para obtener una emulsión homogénea. Se hicieron reaccionar 10 g de la solución de ácido hialurónico/gama-ciclodextrina anterior con 5 ml de una emulsión de fosfatidilcolina/cloruro de benzalconio a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 10 minutos
20 de agitación, se obtuvo un material polimérico insoluble en agua ligeramente amarillo. El polímero se filtró, se lavó con 5 ml de agua desionizada y se secó al vacío sobre P₂O₅ a un peso constante.

Rendimiento: 0.62 g (54%) de un sólido gomoso.

25 La composición del material polimérico de acuerdo con en el Ejemplo 22 contuvo aproximadamente 20% de ácido hialurónico, 40% de gama-ciclodextrina, 25% de fosfolípido y 8% de cloruro de benzalconio.

EJEMPLO 23**Preparación de una matriz polimérica de ácido algínico/agente
tensoactivo/fosfolípido/gama-ciclodextrina**

5 Se agitaron 5 ml de una solución de cloruro de
benzalconio acuosa al 5% con 0.3 g de fosfatidilcolina de
yema de huevo a 40°C para obtener una emulsión homogénea. Se
mezclaron 10 g de ácido algínico al 1% y gama-ciclodextrina
al 5% con 5 ml de una emulsión de fosfatidilcolina/cloruro de
10 benzalconio a temperatura ambiente. Después de
aproximadamente 15 minutos de mezclado intenso, se formó un
precipitado polimérico ligeramente amarillo. El precipitado
se filtró y se lavó con 5 ml de agua. Después de secar a un
peso constante, se obtuvieron 0.55 g de una goma elástica
15 sólida.

EJEMPLO 24**Lámina de cubierta para herida quirúrgica hecha de una matriz
polimérica de acuerdo con la presente invención**

20

Se preparó el biomaterial polimérico de acuerdo con el
Ejemplo 1. El producto húmedo se aisló a través de filtración
y se lavó tres veces con 500 ml de agua desionizada. El
producto húmero lavado se enrolló sobre una superficie de
25 vidrio húmero en una capa con un espesor de aproximadamente 1
mm y se sumergió en acetona fría (aproximadamente 5°C).
Después de aproximadamente 30 minutos de remojo en acetona,
el producto se convirtió en una lámina de tipo papel sólido
de color blanco deshidratada. Después de este procedimiento

de secado, la acetona se removió a través de secado subsecuente al vacío. El producto se puede volver a humedecer en agua estéril mientras que otra vez se convierte en un polímero viscoelástico, y puede ser aplicado como una lámina
5 que cubre heridas para acelerar el proceso de curación de heridas.

EJEMPLO 25

10 Vendaje/película de cubierta para heridas, antibiótico,
compuesta de una matriz polimérica de acuerdo con la presente
invención

Se preparó una película mucoadhesiva conteniendo antibiótico, haciendo reaccionar 100 ml de una solución de
15 ácido hialurónico al 1% conteniendo 5 g de gama-ciclodextrina con 50 ml de una solución de Luviquat Mono CP al 30% conteniendo 1 g de ciprofloxacina disuelta. Después de mezclar las dos soluciones anteriores, se formó un precipitado blanco que se removió a través de filtración. La
20 matriz polimérica de color blanco se lavó con 50 ml de agua y se enrolló en una capa con un grosos de 1 mm. La capa húmeda se secó al vacío a un peso constante. Rendimiento: 10 g de la lámina de polímero elástico de color blanco, que contiene 7.8% de ciprofloxacina. Después de la esterilización, el
25 volver a humedecer esta lámina polimérica en agua estéril proporcionó una película húmeda viscoelástica útil para cubrir superficies o heridas en la piel quemada.

EJEMPLO 26Matriz polimérica conductiva conteniendo yodo atrapado

Se preparó una fibra polimérica conductiva eléctrica
5 haciendo reaccionar 100 ml de una solución de ácido
hialurónico al 1% conteniendo 5 g de gama-ciclodextrina con
50 ml de una solución de Luviquat Mono CP al 30%, conteniendo
1 g de yodo elemental disuelto. Después de mezclar las dos
soluciones anteriores, se formó un precipitado de color café
10 amarillento, el cual se separó a través de filtración. La
matriz polimérica se lavó con 50 ml de agua y se estiró a
fibras con un diámetro de aproximadamente 1 o 2 mm. Las
fibras húmedas se secaron sumergiéndolas en acetona fría
(10°C) y después se secaron al vacío. Rendimiento: lámina de
15 fibras de polímero elásticas de color café, las cuales
contienen alrededor de 8% de yodo elemental en peso. Se
encontró que la fibra polimérica es conductiva eléctrica. La
conductividad se encontró diferente en direcciones diferentes
a la conductividad axial en una dirección de estiramiento que
20 es mayor que aquella de la transversal. La estructura
altamente ordenada de este ensamble supramolecular permitió
la conductancia eléctrica aún en las matrices poliméricas sin
nada de yodo.

EJEMPLO 27

Lámina de cubierta de curación de heridas conteniendo
alantoína compuesta a partir de una matriz polimérica de
acuerdo con la presente invención

5

Se preparó una película mucoadhesiva conteniendo alantoína haciendo reaccionar una solución acuosa de 100 ml conteniendo 1 g de ácido hialurónico y 5 g de alfa-ciclodextrina con 25 ml de una solución de Luviquat Mono CP al 30%, conteniendo 2 g de alantoína disuelta. Después de hacer reaccionar las dos soluciones anteriores, se formó un precipitado blanco. El precipitado polimérico se removi6 a través de filtración y se lavó con 25 ml de agua. El producto húmedo se enrolló en una capa homogénea con un espesor de 1 mm. La capa húmeda se secó al vacío a un peso constante. Rendimiento: 7.7 g de la lámina de polímero de color blanco. Después de la esterilización, la re-humectación de esta lámina polimérica en agua estéril proporcionó una película viscoelástica útil para vendaje de heridas para ayudar al proceso de curación.

EJEMPLO 28

Hilo quirúrgico compuesto de una matriz polimérica de acuerdo
con la presente invención

25

Se hizo reaccionar una solución conteniendo ácido hialurónico y gama-ciclodextrina de acuerdo con el esquema de reacción presentado en el Ejemplo 1 con una solución de Luviquat Mono CP conteniendo glicerina al 2%. Después de

completar la reacción, la matriz polimérica húmeda resultante se lavó con agua desionizada y después se hizo un hilo estirando y enrollando el polímero húmedo en un hilo con un espesor de aproximadamente 0.2 mm. El hilo se remojó
5 inmediatamente en acetona para deshidratarlo y obtener hilos elásticos secos.

Los hilos resultantes pueden ser utilizados para cierres quirúrgicos de heridas. Estos hilos biodegradables también pueden ser empleados como implantes después de que son
10 cargados con activos farmacéuticos apropiados.

EJEMPLO 29

Degradación enzimática in Vitro de matrices poliméricas preparadas de acuerdo con la presente invención

15

La degradación del ácido hialurónico incorporado en las matrices poliméricas de acuerdo con la presente invención se probó en una solución reguladora de pH con fosfato a un pH de 6.5 a través de enzima de hialuronidasa después de un tiempo
20 de incubación de 42 horas, utilizando un substrato de ácido hialurónico no atrapado, de control para comparación. La mezcla de reacción después de detener la actividad enzimática se evaluó a través de electroforesis de zona capilar. Los electroferogramas muestran que el ácido hialurónico en
25 realidad es liberado de la matriz polimérica y queda degradado por la enzima de hialuronidasa. La matriz de ácido hialurónico/Luviquat Mono CP/gama-ciclodextrina de acuerdo con el Ejemplo 1, se encontró que es degradable con la enzima, pero con una velocidad de reacción más lenta. La

distribución de los productos de degradación fue similar a aquella del ácido hialurónico de control, digerido a través de enzima de hialuronidasa.

EJEMPLO 30

5 El destino de la matriz polimérica implantada de acuerdo con la presente invención en ratas

Se realizaron dos estudios con animales. En el primero, se trataron tres ratas Whistar macho de experimentos de
10 orientación (con un peso promedio cada uno de 400 g) con dosis muy altas (1 g, 2 g, y 4 g) de la matriz polimérica de acuerdo con el Ejemplo 1.

El sitio de implantes en los animales se volvió a abrir después de 2 y 3 semanas, respectivamente. El tejido
15 circundante de los materiales poliméricos implantados se evaluó visual y microscópicamente. Tanto en el caso de implantes de 1 g como de 4 g, el tejido alrededor de los implantes se encontró inflamado, además, un incremento importante en el número de leucocitos indicó el estado de
20 inflamación de los animales tratados. Sin embargo, la inflamación se encontró ligera, ninguno de los animales tratados mostró toxicidad sistémica, cada uno sobrevivió bien, a pesar de las dosis aplicadas extremadamente altas. Tres meses después del implante, las ratas que recibieron 2 g
25 de implante aún siguieron en una condición perfecta.

El análisis de HPLC de las muestras de tejido/líquido de lavado retiradas del sitio de implante después de 2 semanas, mostró que no se pudo detectar ninguna huella del ácido hialurónico ni de la gama-ciclodextrina ni del agente

tensoactivo. Esto indirectamente prueba que la matriz polimérica de acuerdo con el Ejemplo 1 es completamente eliminada después de una implantación subcutánea en semanas, aún cuando se administre a altas dosis (4 g por rata de 400 g) de esta manera parece ser biodegradable.

EJEMPLO 31

Preparación de un biomaterial binario de acuerdo con la presente invención, comprendiendo Carbopol® 9880 NF como el polímero aniónico y Luviquat® Mono CP como el agente tensoactivo

Se disolvieron 25 g de gama-ciclodextrina (gCD) y 5 g de Carbopol®9880 NF en 470 g agua desionizada a temperatura ambiente (25°C), dando como resultado una solución ligeramente turbia. A esta solución, se agregaron, durante lenta agitación, 17 ml de una solución de Luviquat® Mono CP conteniendo 30% (5.1 g) de fosfato diácido de cetildimetil(2-hidroxietil)amonio. Inmediatamente se formó un precipitado blanco, el cual formó un cuerpo de tipo hule elástico en 15 minutos más. El cuerpo polimérico húmedo aislado se lavó tres veces con 100 ml de agua desionizada y se secó.

Rendimiento: 9.8 g de un material polimérico vítreo de color blanco.

Composición del precipitado preparado de acuerdo con el Ejemplo 31.

Composición (%)		
Carbopol®9880NF	Gama-CD	Luviquat®Mono CP
Aproximadamente 50	0	Aproximadamente 46

Este tipo de matriz polimérica tiene una cantidad no detectable de contenido de gama-CD y se encuentra que es un semisólido más bien rígido sin propiedades viscoelásticas.

La curva de DSC del material registrado en una atmósfera de N₂ muestra tres pasos del flujo de calor endotérmico junto con pérdidas de masa. Las pérdidas de masas están en una escala de 17.7% en una escala de hasta 250°C, y 25.6% hasta 300°C.

10

EJEMPLO 32

Preparación de un biomaterial binario de acuerdo con la presente invención, que comprende Carbopol® 9880 NF como el polímero aniónico y cloruro de benzalconio como el agente tensoactivo

15

Solución No. 1: se disolvieron 5 g de gama-CD y 1 g de Carbopol® 9880 en 94 g de agua desionizada dando como resultado una solución ligeramente turbia.

Solución No. 2: 8 ml de 50% en peso de una solución de cloruro de benzalconio (BAC).

Procedimiento: la solución No. 2 se agregó a la solución No. 1 agitada a 25°C. Después de mezclar las dos soluciones, se formó un precipitado blanco. Durante aproximadamente 30 minutos del tiempo de reacción no se formó ningún cuerpo y solamente se obtuvo un precipitado blanco vellosa. La mezcla de reacción después se colocó en un refrigerados (5°C) durante 12 horas y se formó un gel denso. Después de la dilución de este gel con 4000 ml de agua desionizada, se sedimentó un material polimérico insoluble, blanco. El

precipitado se filtró y se lavó 5 veces con 200 ml de agua, y se obtuvieron 5.1 g de un material de tipo hule elástico, blanco. Las propiedades mecánicas de este material son completamente diferentes de aquellas de un material análogamente preparado a base de ácido hialurónico. El cuerpo polimérico muestra una elasticidad y resistencia contra fuerzas externas. Mantiene su forma contra cualquier intervención física debido a sus propiedades elásticas considerables. El material no tiene nada de gama-ciclodextrina como se muestra en el siguiente cuadro.

Composición del precipitado preparado de acuerdo con el Ejemplo 32.

15	Composición (%)		
	Carbopol® 9880NF	Gama-CD	BAC
	Aproximadamente 50	0	Aproximadamente 46

EJEMPLO 33

Preparación de un biomaterial binario de acuerdo con la presente invención, comprendiendo Pionier® NP 37N, carbómero de sodio, polímero aniónico y Luviquat® Mono CP como agente tensoactivo

Se disolvieron 25 g de gama-ciclodextrina (gCD) y 2.5 g de carbómero de sodio Pionier® NP 37N en 470 g de agua desionizada a temperatura ambiente (25°C), dando como resultado una solución ligeramente turbia. A esta solución, se agregaron durante agitación, 9 ml de la solución Luviquat® Mono CP conteniendo 30% (2.7 g) de fosfato diácido de cetildimetil-(2-hidroxietil)amonio. Inmediatamente se formó

un precipitado blanco, el cual formó un cuerpo de tipo hule elástico en 15 minutos más. El cuerpo polimérico húmedo aislado se lavó tres veces con 80 ml de agua desionizada y se secó.

5 Rendimiento: 3.3 g de un material polimérico vítreo blanco.

Composición del precipitado preparado de acuerdo con el Ejemplo 33.

10

Composición (%)		
Carbopol® 9880NF	Gamma-CD	Luviquat® Mono CP
Aproximadamente 50	0	Aproximadamente 50

EJEMPLO 34

15

Capacidad de toleración de una matriz polimérica de
palmitoil-L-carnitina/ácido hialurónico/gama-CD en ratones
después de implante subcutáneo

20

La matriz polimérica de palmitoil-L-carnitina/ácido hialurónico/gama-CD se preparó bajo condiciones estériles y comprendió palmitoil-L-carnitina al 53%, ácido hialurónico al 40%, y gama-ciclodextrina al 2%.

25

Los animales de prueba fueron ratones hembra NMRI con un peso promedio del cuerpo de 25 g. Los animales recibieron 40 mg de esta matriz en el lado dorsal del cuello como un implante a través de una intervención quirúrgica menor. Existieron también dos tipos de grupos de "control positivo": un grupo de animales quedó expuesto a una "pseudocirugía" sin recibir implementes, y otro grupo recibió 40 g de los implantes poliméricos de ácido poli-L-láctico. Después de

colocar y fijar los implantes, se registraron continuamente el estado general y las cuentas de leucocito de animales de prueba. En diferentes intervalos de tiempo, los sitios del implante se volvieron a abrir y se verificaron para una
5 irritación local eventual y/o inflamación causada por los implantes. Además, la biodegradación de la matriz polimérica fue evaluada a través de inspección visual y a través de microscopio de luz, y el tejido circundante de los animales de prueba alrededor de los implementes se evaluó
10 histológicamente.

Resultados: los resultados del número total de leucocitos de los animales tratados y de control como una función de tiempo después de recibir los implementes, se resumen en el siguiente cuadro.

15 Las cuentas de leucocitos en ratones control y tratados después de recibir implementes de 40 mg de ácido poli-L-láctico y palmitoil-L-carnitina/ácido hialurónico/gama-CD.

20

	Cuenta total de leucocitos (x10 ⁶)				
	Día 1	Día 2	Día 4	Día 8	Día 21
Control	6.3	4.6	6.2	4.5	6.4
Pseudocirugía	8.1	5.5	6.6	4.6	3.9
PLA*	7.4	5.7	6.2	3.8	4.4
PLC/HA/gCD**	6.2	4.4	6.5	3.9	3.2

* Implante de control de ácido poli-L-láctico.

25 ** matriz de palmitoil-L-carnitina/ácido hialurónico/gama-ciclodextrina.

Los datos anteriores indican que substancialmente no hay ninguna inflamación detectable causada por la matriz

polimérica de acuerdo con la presente invención. Ni tampoco se encontró una diferencia importante entre los animales de control y los tratados en términos de cuentas de leucocitos después de intervención quirúrgica.

5 Después de volver a abrir los sitios de implante, no se encontró ninguna irritación local o inflamación observable. Se tomaron muestras de tejido de la cercanía inmediata a los implantes y no mostraron signos histológicos de inflamación después de la evaluación histoquímica/microscópica. Estas
10 observaciones con los datos analíticos sanguíneos indican que un implante subcutáneo de la matriz polimérica a base de palmitoil-L-carnitina/ácido hialurónico/gama-CD de 1.6 g/kg de peso del cuerpo (para un humano es de aproximadamente 110 g/persona) no ocasionó ninguna irritación o ningún problema
15 de toxicidad durante el periodo de observación de 21 días. Además, se encontró que los ratones y el tiempo de eliminación promedio (tiempo hasta que los implantes desaparecieron físicamente) de la matriz polimérica implantada es de entre 3 semanas y 1 mes.

REIVINDICACIONES

1.- Un precipitado que comprende por lo menos un componente polimérico aniónico, el cual es soluble en agua y un componente de tipo amonio anfifílico que comprende un agente tensoactivo catiónico, dicho precipitado se puede obtener a través de un procedimiento que incluye los siguientes pasos:

I. poner en contacto el componente polimérico aniónico y un componente de ciclodextrina en un medio acuoso, y

II. agregar a la mezcla obtenida en el paso 1 dicho componente de tipo amonio anfifílico,

en donde los componentes están presentes en cantidades efectivas para formar dicho precipitado.

2.- Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además el componente de ciclodextrina.

3.- Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende además uno o más de otros componentes seleccionado de agentes farmacéuticamente activos, pesticidas, agroquímicos, colorantes, de diagnóstico, enzimas y alimentos diferentes de ciclodextrina, que se agregan en el curso del paso 1 y/o 2 de dicho procedimiento.

4.- Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 3, en donde uno o más de los otros componentes se selecciona de agentes farmacéuticamente activos, pesticidas, agroquímicos, colorantes, diagnósticos, enzimas y productos alimenticios.

5.- Un precipitado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el componente polimérico aniónico es un miembro del grupo que consiste de ácido hialurónico, carboximetilcelulosa, almidón de carboximetilo, ácido algínico, componentes poliméricos de tipo de ácido poliacrílico, pectina, goma de xantana, goma de tragacanto, una sal soluble en agua de uno de los componentes y una mezcla de dos o más de estos miembros.

6.- Un precipitado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el componente de tipo amonio anfifílico se selecciona del grupo que consiste de cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, fosfato diácido de cetildimetil(2-hidroxietil)amonio (Luviquat® Mono CP), cocoamidopropil-N,N,N-trimetilglicina, acilcarnitinas, en particular palmitoil carnitina, cocoilglutamato de sodio y mezclas de uno o más miembros de este grupo.

7.- Un precipitado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el componente de tipo amonio anfifílico comprende un fosfolípido catiónico.

8.- Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el fosfolípido catiónico se selecciona de compuestos de lisofosfatidil-colina, compuestos de fosfatidilcolina, esfigomielina, derivados de esfingosina, y sus mezclas.

9.- Un precipitado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el componente de ciclodextrina se selecciona de alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gama-ciclodextrina, y mezclas de los mismos.

5

10.- Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 4, en donde uno o más componentes comprenden un agente farmacéuticamente activo.

10

11.- Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste de esteroides, prostanoides, profármacos de óxido nítrico, antihistaminas, antibióticos, agentes citostáticos, antivirales, hormonas de péptido, anestésicos locales, agentes anti-glaucoma, agentes anti-inflamatorios, anti-hipertensores, agentes anti-angiogénicos y sus combinaciones adecuadas.

15

12.- Un procedimiento para fabricación de un precipitado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde:

20

- el componente polimérico aniónico, el componente de ciclodextrina y otros componentes comprendidos en dicho precipitado, los cuales son solubles en agua se disuelven en un medio acuoso para formar una primera composición;

25

- el componente anfifílico y otros componentes comprendidos en dicho precipitado, los cuales son insolubles en agua, se mezclan con un vehículo o líquido adecuado, preferiblemente un medio acuoso, para formar una segunda

composición, y

• las primera y segunda composiciones se mezclan para formar dicho precipitado.

5 13.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el precipitado se lleva a una forma deseada.

10 14.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, que incluye un tratamiento de un vehículo que no es líquido para cubrirlo con la primera composición y un tratamiento subsecuente del vehículo así tratado o la segunda composición para formar un revestimiento de dicho precipitado sobre el vehículo.

15 15.- Una composición farmacéutica que comprende un precipitado de acuerdo con la reivindicación 10 u 11.

20 16.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, la cual es una formulación de depósito o almacén.

202 202

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO Radicación 04-107397
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio
 Folios 7 443

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP03/04076
Fecha de Presentación Internal. 17-04-2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 5 a 72 (como se radicó inicialmente)
 Folios: 135 a 197 (corrección)

Reivindicaciones: Folios 73 a 78 (como se radicó inicialmente)
 Folios 197 a 201 (modificación)

Prioridad: Folio: 1
 Fecha: 19-04-2002 ; país y número: EP 02008809.

Respuesta del solicitante: Folios 128 a 133.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "BIOMATERIALES QUE COMPRENDE UN COMPONENTE POLIMÉRICO ANIÓNICO Y UN COMPONENTE DE TIPO AMONIO ANFIFÍLICO" (folio 104).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de materiales de polímeros sintéticos que sean capaces de incorporar más componentes, y liberarlos en forma controlada y que se pueda reproducir.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona precipitado comprendido por lo menos aniónico y un componente de tipo amonio anfifílico.

La invención se catalogó según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.) como: A61K47/48; A61K9/00; A61K9/12, A61K 47/36.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 carece de concisión debido a que no se delimita la materia por el uso de las expresiones “componente polimérico aniónico”, “componente tipo amonio anfifílico” y “tensioactivo catiónico”, son propiedades que pueden tener muchos compuestos y no permiten establecer en forma clara y concisa la composición de dicho precipitado. El artículo 30 de la D 486 establece que “Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”. La forma como se encuentra reivindicada la invención no permite que se cumpla con el requisito de concisión.

La reivindicación 3 carece de concisión puesto que indica un número ilimitado de componentes adicionales que puede contener el precipitado.

Por lo anterior, las reivindicaciones mencionadas no cumplen con el requisito de concisión de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.y/o art.22 Tratado PCT.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 19-04-2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Journal of inclusión phenomena and molecular recognition in chemistry, Vol. 14, Number 1.	The properties and potential uses of cyclodextrin derivatives	Septiembre 1992
D2	WO99/11239	Method for preparing pharmaceutical formulations	11-03-1999

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Características Técnicas	D1	D2
Un precipitado que comprende un componente polimérico aniónico y un componente de tipo amonio anfifílico	NO	SI
El precipitado contiene un componente de ciclodextrina	NO	NO
El precipitado contiene agentes activos, pesticidas, agroquímicos etc.	NO	SI
Procedimiento: -Mezclar el polímero aniónico con la ciclodextrina -Formar una segunda composición con el componente anfifílico -Mezclar las dos composiciones para formar el precipitado.	NO	SI
El incremento de la solubilidad de un compuesto mediante el uso de ciclodextrinas	SI	NO

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D2 que enseña composiciones que contienen un ingrediente con limitada solubilidad en agua (Ver folios: 114), que son útiles como contenedores de compuestos y mejoran la biodisponibilidad de los mismos.

La única diferencia con D2 es que esta solicitud menciona el precipitado contiene una ciclodextrina. Pero esta diferencia no parecen conceder un efecto técnico inesperado porque las composiciones de D2 igualmente son útiles como sistemas de entrega de sustancias activas de baja solubilidad en agua, e igualmente se elaboran mediante la formación de una solución salina del ingrediente activo, luego se forma una dispersión con polímeros hidrofílicos y un agente viscosante, para posteriormente proceder a mezclar la solución salina y la suspensión acuosa obtener así un precipitado de micropartículas (folio 117). Por lo tanto, los precipitados y composiciones de la presente solicitud son tan solo una alternativa.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en una precipitado útil para lograr la liberación controlada de algunas formulaciones. Sin embargo no existe un efecto técnico sorprendente puesto que ya se habían divulgado composiciones poliméricas útiles como mejoradores de la biodisponibilidad de los compuestos que contienen. Adicionalmente, D1 (folio: 113) menciona el uso de ciclodextrinas en suspensiones acuosas estables para medicamentos con baja solubilidad en agua y también enseña que las ciclodextrinas utilizadas pueden ser tipo β . Igualmente D2 divulga que ingredientes como cloruro de benzalconio el cual es un preservante, es adicionado preferiblemente a la dispersión ácida (folios 117 y 120) y los agentes utilizados para incrementar la viscosidad pueden ser hidroximetilcelulosa o ácido hialurónico o mezclas de ambos y que dichos agentes permiten obtener cristales con morfología adecuada (folios: 118 y 119).

Por lo tanto, una persona conocedora de la materia motivada por las sugerencias contenidas en los documentos D1 y D2 lograría los precipitados y composiciones de esta solicitud, que son útiles para la entrega de compuestos; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio incorporar ciclodextrinas en el precipitado que enseña el documento D2 y mejorar la biodisponibilidad de los agentes activos. En conclusión el precipitado de las reivindicaciones 1-11, el procedimiento para obtener dicho precipitado de las reivindicaciones 12 a 14 y las composiciones de las reivindicaciones 15 a 16 carecen de Nivel Inventivo.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Journal of inclusion phenomena and molecular recognition in chemistry. Vol. 14, Number 1.	1-16	Nivel inventivo
D2	WO99/11239	1-16	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante.

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 198 a 201). Luego del estudio de este documento este despacho establece que el mismo no amplía la materia contenida en la solicitud inicialmente presentada y por lo tanto es aceptado para el estudio de Patentabilidad.

1. En cuanto al nivel inventivo, el solicitante argumenta que el estudio de la altura inventiva no se hace en base a una sola característica, sino en base a la totalidad de la solicitud. La invención debe ser analizada como un todo y no fraccionada a partir de los elementos diferenciante al estado de la técnica. La altura inventiva de una invención no está dada por las similitudes o diferencias respecto al arte previo, la altura inventiva está dada por la forma en que la información divulgada por el arte previo le permite al técnico con habilidad en la materia llegar a dicha invención. En otras palabras, el examinador debe demostrar que la anterioridad D2 en combinación con la anterioridad D1 y los conocimientos básicos del técnico permitirían derivar la misma de manera obvia.

Con respecto a los anteriores argumentos este despacho establece que tal y como se demostró en el numeral 5 del presente documento y en el concepto anterior, la anterioridad D2 en combinación con D1 le permiten al técnico medio lograr la materia aquí reclamada en forma obvia con base en los conceptos que contienen dichos documentos que en conjunto contienen toda la información para llegar al precipitado reclamado en la presente solicitud.

Adicionalmente, este despacho se permite hacer claridad sobre la combinación de documentos para la evaluación de la existencia de actividad inventiva, en donde es

claro que está permitido combinar los contenidos de dos o más documentos de referencia del estado de la técnica, pero únicamente en el caso en que esa combinación hubiera sido evidente para el experto en la materia, tal como en la presente situación.

La combinación, el reemplazo o la modificación de los contenidos de uno o varios elementos del estado de la técnica sólo pueden conducir a la falta de actividad inventiva si el estado de la técnica o los conocimientos generales propios del experto en la materia le hubieran motivado razonablemente a proceder a esa combinación, en este caso es evidente para el técnico medio con sus conocimientos básicos, utilizar una agente que incrementa la solubilidad de sustancias poco solubles, como una beta ciclodextrina divulgada en D1 para mejorar la biodisponibilidad de los agente que se adicionan a la composición divulgada por D2. Es por esto que la combinación de contenidos de D1 y D2 afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

2. El solicitante expresa que se esta haciendo un estudio retrospectivo de la solicitud. El objeto de la solicitud es proporcionar un sistema de polímeros novedosos que permite incorporar no solamente compuestos farmacéuticos, si no una gran variedad de compuestos caracterizados por su baja solubilidad.

Continúa el solicitante indicando que D2 divulga sistemas de entrega para productos farmacéuticos, en tanto que la presente solicitud reclama un sistema de entrega par una variedad de diferentes compuestos, como se puede apreciar en la reivindicación 3. El mismo técnico con habilidad ordinaria en la materia apreciará que no es lo mismo desarrollar una formulación para entregar compuestos farmacéuticos con baja solubilidad en agua que una formulación para entregar compuestos con baja solubilidad en agua, independiente del compuesto que se entrega.

Este despacho direcciona al solicitante al documentos D2 en donde se enseña que las composiciones allí divulgadas contienen ingredientes con limitada solubilidad en agua (Ver abstract), dichas composiciones son útiles como contenedores de dicho tipo de compuestos y mejoran la biodisponibilidad de los mismos. Si bien D2 menciona que las composiciones contienen medicamentos, es evidente que lo que el solicitante muestra es una aplicación adicional de una composición al integrar otro tipo de agentes poco solubles en agua tales como alimentos o pesticidas, sin embargo esto no le otorga nivel inventivo a la solicitud ya que se esta utilizando una composición sugerida por D2 y agentes que incrementan la solubilidad los cuales son ampliamente conocidos al igual que sus aplicaciones como lo enseña D1 (ver abstract), en donde se indica que en una solución acuosa DIMEB se logra incrementar la velocidad de disolución de compuestos insolubles y medicamentos tales como esteroides, vitamina D3, lidocaína e hidrocortisona. Igualmente, todos los ejemplos de formulación presentados por el solicitante a partir del folio 159 enseñan formulaciones para la entrega de compuestos farmacéuticos como fumarato ácido de cetotifen (folio 172 ejemplo 11), hidrocortisona (folio 179, ejemplo 17), fármaco esteroideal (folio 182 ejemplo 20), prostaglandina E₂ (folio 184 ejemplo 21), antibiótico (folio 187, ejemplo 25), yodo (folio 188 ejemplo 26), alantoína (folio 189 ejemplo 27) y un colorante curcumina (folio 181 ejemplo 19); no se divulga la forma como se pueden lograr matrices poliméricas que puedan contener otro tipo de compuestos como alimentos o cosméticos, en consecuencia no existe información que le permita al técnico medio lograr una formulación que contenga compuestos con

baja solubilidad en agua que no sean medicamentos ya que la solicitud se centra en la formulación de medicamentos. En conclusión las anterioridades ya resolvían el problema de incorporar compuestos de baja solubilidad mediante un sistema de polímeros.

3. El solicitante agrega que D1 se relaciona con ciclodextrinas modificadas, no con α , β o γ - ciclodextrinas como la presente solicitud. El arte previo debe estudiarse en contexto de la solicitud y no solo citarlos porque menciona la palabra clave "ciclodextrina". Así mismo, el técnico con habilidad ordinaria en la materia observará, a partir de la lectura simple de la anterioridad D1, que los autores anotan los diferentes efectos que las ciclodextrinas modificadas tienen sobre la solubilidad de algunos compuestos activos, el cual no siempre es beneficioso.

Este despacho invita al solicitante a leer con atención la reivindicación 1 (folio 198), de la presente solicitud en donde se establece en el numeral I "poner en contacto el componente polimérico aniónico y un componente de ciclodextrina en un medio acuoso", en ningún momento se hace limitación alguna al tipo de ciclodextrina, lo que incluye a las ciclodextrinas modificadas, de hecho el solicitante no limita ninguno de los constituyentes del precipitado por lo que la reivindicación es una generalidad que carece de concisión y por lo tanto, el argumento del solicitante no es aceptado. Igualmente se aclara al solicitante que este despacho siempre estudia el arte previo en contexto con la solicitud y no de manera arbitraria como lo señala el mismo; por ello se seleccionó el documento D1 que enseña claramente como el uso de ciclodextrinas contribuye a mejorar la solubilidad de compuestos activos poco solubles obviamente deben establecerse el tipo de ciclodextrina mas adecuada dependiendo del principio activo a utilizar lo cual también es divulgado por D1 y es por ello que el solicitante selecciona este tipo de compuestos para ser utilizados en la formulación.

4. Argumenta el solicitante que una persona versada en la materia que contara con la información de D1 no tendría razones para reemplazar una ciclodextrina modificada por una no modificada por una no modificada y dado que ciertas ciclodextrinas modificadas tienen efectos adversos sobre la solubilidad, no era factible afirmar que todas las ciclodextrinas mejoran la solubilidad y menos prever que el uso de unas dextrinas no modificadas tendrían algún efecto positivo sobre la solubilidad de otros compuestos.

La presente solicitud propone un sistema que se puede emplear con una gran variedad de sustancias, no es claro como el técnico con habilidad en la materia puede partir de una anterioridad que enseña ciclodextrinas modificadas que presentan diferentes efectos sobre la solubilidad de ciertos medicamentos, combinarlo con un documento que enseña sistemas de entrega para medicamentos con baja solubilidad en agua que no incluye ciclodextrina, para llegar a lo divulgado en la presente solicitud.

Como ya lo aclaró anteriormente este despacho, la reivindicación 1 abarca cualquier tipo de ciclodextrina, de hecho el solicitante no tiene en cuenta una diferenciación del tipo de ciclodextrinas utilizadas en la invención dentro de la descripción y en ningún momento excluye en la descripción el uso de ciclodextrinas modificadas las cuales se incluyen dentro del grupo general de ciclodextrinas. También se aclaró que los ejemplos presentados por el solicitante se basan esencialmente en la entrega de

medicamentos, por lo tanto es evidente que se reunió la información de los sistemas de entrega para medicamentos de D2 con las enseñanzas de D1 sobre la forma de mejorar la solubilidad mediante el uso de ciclodextrinas, llegando a la presente solicitud.

En conclusión este despacho mantiene su objeción frente a la carencia de concisión y nivel inventivo de la presente solicitud.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


JESUS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ 15 JUL 2001

CONCEPTO TÉCNICO N0. 49	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
-----------------------------------	--