

Clarke

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-029322-A-00007-0000

Fecha: 2012-11-09 15:24:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 29

1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 08.029.322 A ✓
Solicitud de patente a nombre de **INTERMUNE, INC.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **INTERMUNE, INC.**, solicitante de la patente de la referencia, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. 58101 del día 28 de septiembre de 2012, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

1. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

1.1 La indebida interpretación del artículo 18 de la Decisión 486/00.

De otra parte, como se evidencia más adelante, es deseo del solicitante presentar argumentos contra las declaraciones de esa Superintendencia indicando como primera medida que el examinador no realizó una adecuada interpretación del artículo 18 de la Decisión 486/00 y parte de premisas erradas, en cuanto a la supuesta obviedad de la materia objeto de la presente invención, y realiza un equivocado análisis del requisito en cuestión, para finalmente negar sin justificación la patente para la solicitud en comento.

En este sentido, volvemos sobre el particular que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *“una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

En vista de lo anterior, el solicitante desea se tengan en cuenta los siguientes argumentos así como los argumentos inicialmente presentados en respuesta al oficio No. 5592 de 11 de abril de 2012, los cuales dan soporte a los dichos siguientes argumentos y demuestran que la solicitud de la referencia cumple con el requisito de nivel inventivo:

De acuerdo con la citada resolución, se han rechazado las reivindicaciones como carentes de nivel inventivo sobre la publicación de solicitud de patente US 2004/004902 (D1) y en vista de D2, Remington Farmacia, Tomo 2 Editorial Medica Panamericana, 19a edición (D2).

El rechazo se basa en una denuncia del examinador de que no se espera aumento del AUC de pirfenidona proporcionado por los gránulos reivindicados, debido a que se conoce en la técnica anterior que elaborar compuestos de pirfenidona con excipientes resultaría en un aumento del AUC. Amablemente se pone de presente que el solicitante rechaza enérgicamente estos argumentos.

Como se menciona en la resolución objeto de este recurso, el examinador comentó, “modificar excipientes tales como tensoactivos, permiten la modificación de los parámetros farmacocinéticos de las formas farmacéuticas y la modificación y / o combinación con agentes tales como plastificantes, u otros excipientes conduce al aumento en el parámetro farmacocinético tal como AUC”. A este respecto consideramos que el examinador se equivoca cuando argumenta que incluir excipientes en una formulación farmacéutica, tales como tensoactivos, plastificantes, u otros excipientes, puede conducir en forma previsible a un aumento en el AUC. Esto no es cierto como principio general, y ciertamente no es cierto con respecto a lo que se conoce en la técnica al momento de la invención con respecto a la pirfenidona específicamente. **Consideramos que si el examinador hace tal afirmación, entonces debe estar soportada por pruebas en la técnica anterior.** En su lugar, el examinador no ha mencionado ninguna autoridad para estos argumentos. Por el contrario, el solicitante ha presentado la Declaración del inventor que contradice directamente el argumento hecho por el examinador, y adjuntamos evidencia adicional (Anexos I, II y III).

El fenómeno en cuestión se conoce generalmente en la técnica como “interacciones fármaco-excipiente”. Estas interacciones pueden tener efectos positivos, pero más a menudo tienen efectos negativos.

Independientemente del resultado final, es bien reconocido en la técnica que las interacciones de fármaco-excipientes in vivo generalmente no son predecibles. Por eso es que las agencias de los Ministerios de Salud de todo el mundo exigen pruebas farmacéuticas in vivo antes de la aprobación de un fármaco. Del mismo modo, es bien sabido que, incluso cuando se aprueba para venta una primera

forma de dosificación, se debe demostrar que un cambio en la formulación (por ejemplo, ingredientes, o tipo de dosificación) es bioequivalente antes de que sea aprobado - no hay ninguna previsibilidad razonable de bioequivalencia con base solo en los principios de formulación.

Normalmente los excipientes se consideran como inertes. Aunque pueden ocurrir interacciones entre excipientes y fármacos, se examinan dichas interacciones para estudios de preformulación, con el objetivo de seleccionar excipientes que sean compatibles con el componente de fármaco activo de la formulación - es decir, que no interactúan con el fármaco. Se evitan excipientes que interactúan con el ingrediente farmacéuticamente activo (API por sus siglas en inglés) que provocan degradación, y normalmente se puede encontrar y utilizar como reemplazo un ingrediente inerte en la misma clase de ingredientes (por ejemplo, tensoactivos, aglutinantes, etc.).

Después de pruebas de compatibilidad, el producto resultante candidato pasa a través de pruebas mecánicas e in vitro. Por ejemplo, frecuentemente se hacen granulaciones con el fin de superar los problemas de flujo del polvo del API, y para proporcionar un producto a granel adecuado que se puede comprimir en forma de tableta.

Después de la granulación y formación de comprimidos exitosa, se prueba el candidato producto resultante para asegurar que el API se libera adecuadamente a partir de la forma de dosificación.

Cuando se conoce algún efecto del excipiente sobre la estabilidad y liberación del fármaco, se esperaría que la forma de dosificación se realice in vivo. Por ejemplo, dos formas de dosificación que muestran el mismo perfil de liberación del fármaco luego de disolución se esperaría que resulte en la misma absorbancia in vivo.

Sin embargo, es completamente inesperado que la granulación de la invención pueda resultar en un aumento del AUC de al menos 45% con excipientes. La granulación reivindicada presenta un aumento del AUC no sólo en comparación con pirfenidona no formulada, sino también un aumento del AUC (aumento de 30%) en comparación con el comprimido de D1.

Es importante señalar que los autores de D1 no informan de resultados de pruebas de absorbancia (AUC). D1 no enseña que su formulación aumenta la absorbancia o que modifica de otro modo la farmacocinética, por ejemplo, al resultar en liberación prolongada. No hay enseñanza en D1 de que la elección del tipo y la cantidad de aglutinantes se pudieran utilizar para aumentar el AUC. Sin embargo, la presente invención debe ser vista como novedosa e inventiva.

Nuevamente se aclara que se allegan tres Anexos que contienen pruebas adicionales que demuestran la patentabilidad de la invención (Anexos I, II y III)

En primer lugar, como se mencionó anteriormente, el examinador se equivoca al argumentar que incluir excipientes en una formulación de fármaco, tal como tensoactivos, plastificantes, u otros excipientes, puede conducir predeciblemente a un aumento en el AUC. Si bien es ser cierto que se han encontrado ciertas correlaciones entre fármacos y excipientes particulares, no hay previsibilidad en general y ciertamente no hay ninguna enseñanza específica con respecto a la pirfenidona. Se adjunta aquí dos extractos de textos autorizados en el campo.

Se reproduce en su totalidad el segundo anexo del texto fundamental Peligros de la Medicación por Martin (Anexo II). La sección "Absorción gastrointestinal", dentro del capítulo sobre los mecanismos farmacodinámicos. Martin explica docenas de "factores de absorción" que afectan un fármaco dado no absorbido, absorbido totalmente o parcialmente, lenta o rápidamente, etc. que incluye ciertos efectos excipientes. Mientras que se ha descubierto ciertas correlaciones conocidas, Martin repetidamente hace hincapié en que son pocas, mientras que una falta de interacción es la norma y el efecto sobre la absorción sería inesperado. Martin enseña que pueden producir "desviaciones inesperadas en los índices de absorción" (p. 252, columna derecha), y que "el índice de absorción puede variar por alguna razón que no es evidente sin un estudio cuidadoso" (p. 253, columna izquierda). Como se indicó anteriormente, este es el porqué se realizan pruebas farmacocinéticas en el desarrollo de fármacos modernos.

El tercer anexo es del Manual de Interacciones adversas de Fármacos por Griffin et al (Anexo III). De acuerdo con Martin, el texto de Griffin enseña que las interacciones in vivo pueden resultar en una serie de efectos: la mejora de la eficacia del fármaco, la reducción de la eficacia del fármaco, o el aumento de la toxicidad del fármaco, sin un resultado predecible. Griffin 1997 en 43. Por ejemplo, un brote de intoxicación por fenitoína en Australia durante 1968-69 fue provocado por un aumento inesperado en la biodisponibilidad debido a un simple cambio en la cápsula de relleno de sulfato de calcio a lactosa. Griffin en 43, citando a Tyrer et al., 1970. Si se pudieran predecir dichas interacciones in vivo, entonces no se hubiera podido haber hecho claramente el cambio en el excipiente. Una vez más, es esta incertidumbre en la técnica lo que hace que las autoridades reguladoras requieran pruebas farmacocinética modernas, que establecen el estándar en la técnica, entendiendo que aunque se seleccionan excipientes que sean inertes, pueden haber efectos de interacciones positivas o negativas impredecibles.

El Anexo I es otra Declaración del Inventor Ramachandran Radhakrishnan, Ph.D. El Dr. Radhakrishnan presenta los resultados de las pruebas de liberación de disolución comparando la formulación de granulación de la invención con el

comprimido de D1 y con el API de pirfenidona no formulado. El Dr. Radhakrishnan explica que la granulación de la invención y el comprimido de Shionogi tienen perfiles de disolución muy similares (ver Figura 1), lo que habría dado lugar a que uno esperaría que no hubiera diferencia en la absorbancia. Sin embargo, sorprendentemente, la granulación de la presente invención resulta en una absorbancia de pirfenidona mucho mayor (en comparación con la base de dosis normalizada). Este efecto in vivo no se hubiera podido conocer simplemente al inspeccionar la lista de ingredientes, pero sólo fue descubierto a través de pruebas empíricas reales.

La invención reivindicada se refiere a formulaciones granuladas de pirfenidona que incluyen pirfenidona y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una cantidad eficaz de aglutinante para aumentar el AUC de pirfenidona al menos 45% después de la administración oral, en comparación con una cápsula de pirfenidona sin excipientes.

D1 no describe ni sugiere una formulación granulada de pirfenidona que tiene el inesperado aumento en AUC, como se reivindica, y mucho menos reconoce cualquier relación entre aglutinantes y pirfenidona que conducirían al experto en la materia a esperar razonablemente que el aglutinante tenga un efecto sobre las propiedades farmacocinéticas de pirfenidona. Como se indica en la segunda Declaración (presentado anteriormente), en el momento de la invención, no había ningún efecto de los excipientes sobre la exposición a la pirfenidona. Véase la segunda declaración en el par. 4. Sin embargo, contrario a la afirmación del examinador, una persona con conocimientos ordinarios en la materia no tendría ninguna expectativa de que los excipientes pudieran influir en las propiedades farmacocinéticas de una formulación de pirfenidona. El examinador no proporciona ninguna base para esta afirmación, y dicha base no se proporciona ni en D1 ni en D2, que utilizan excipientes sólo para ayudar a proporcionar una formulación del ingrediente activo que se puede formar en una forma de dosificación adecuada, tal como un comprimido. D2 sólo se dirige en general a métodos de formación de formas de dosificación. D2 no describe ninguna formulación de pirfenidona, mucho menos sugiere que el aglutinante puede tener un efecto deseable sobre las propiedades farmacocinéticas de la pirfenidona.

En contraste, los inventores han descubierto que hacer compuestos de pirfenidona con aglutinantes particulares, tales como celulosa microcristalina y povidona, puede proporcionar un aumento sorprendente y beneficioso en la exposición de un paciente a pirfenidona total (medida por el AUC). Ver la primera y segunda declaración de los inventores (presentadas anteriormente). Se considera que los "aglutinantes, tales como celulosa microcristalina o povidona interactúan favorablemente con el grupo carbonil amida de pirfenidona formando un complejo transitorio que entonces puede disociarse, dando como

resultado una lenta acumulación de la concentración plasmática de la pirfenidona, o una disminución lenta o depuración de la concentración plasmática”. Especificación en las páginas 11-12, pfo. 52. Este beneficio inesperado de propiedades farmacocinéticas mejoradas no pueden ser caracterizado en forma adecuada como solo un resultado a ser alcanzado por el experto que alcanzaría fácilmente a través de pruebas de rutina y ensayo y error, y ciertamente no podría haber sido derivado de documentos de la técnica anterior porque no había un reconocimiento en el momento de la invención de ninguna relación entre aglutinantes y exposición a pirfenidona. Como se indica en la segunda declaración, en el momento de la invención, se habría esperado exposición de un paciente a pirfenidona total (medida por el AUC) de dosificación con una formulación de pirfenidona que tiene excipientes que son iguales que la pirfenidona que no tiene excipientes debido a que no hay un efecto conocido de los excipientes sobre la exposición a pirfenidona. Véase la segunda declaración en las páginas 1-2, par. 4. Sin embargo, la formulación granulada de la invención, sorprendentemente da como resultado un mayor AUC en comparación con pirfenidona sin excipientes. Id. en p, 1, pfo. 4, p. 3, pfo. 10 y en la Tabla 1.

Adicionalmente, se demostró que la formulación granulada reivindicada mostró propiedades farmacocinéticas beneficiosas inesperadas, cuando se compara con la formulación en comprimidos de D1. Véase la primera Declaración en el pfo. 11, 12, y 14 (a). Sin embargo, el examinador afirma, que debido a que D1 enseña una combinación del excipiente con el ingrediente activo pirfenidona en concentraciones similares a la invención reivindicada, la cantidad de ingrediente activo que se absorbe debe ser igual que la invención reivindicada. Hay datos comparativos proporcionados en la declaración, sin embargo, demuestra que esto es simplemente falso. En particular, como se muestra en la Tabla 1 de la primera Declaración, la formulación granulada de pirfenidona reivindicada, administrada por vía oral en una cubierta de cápsula dura, demostró un aumento mayor del 30% en la exposición total (AUC) en comparación con el comprimido de D1. Véase id. en pfo. 16. Al mismo tiempo, la formulación granulada reivindicada demostró valores Cmax sustancialmente similares en comparación con la tabla de D1. Véase id. La combinación de exposición de pirfenidona total incrementada sin aumento concomitante en la aparición de efectos adversos (efectos secundarios), por ejemplo. Id. Mientras que D1 proporciona diversos excipientes de ejemplo y rangos, no hay ninguna enseñanza ni sugerencia en D1 para seleccionar particularmente la cantidad de excipientes descritos e incluyen una cantidad eficaz de aglutinante para aumentar el AUC de la pirfenidona, como se reivindica, porque dicha relación entre la exposición a pirfenidona y aglutinante no se reconoce en D1 ni en la técnica en general. D1 simplemente selecciona un aglutinante adecuado y la cantidad necesaria para aglutinar los gránulos para producir la forma de dosificación de comprimido.

Los datos comparativos de las declaraciones demuestran que la invención

reivindicada exhibe propiedades farmacocinéticas inesperadas y significativamente ventajosas mejoradas, que no se alcanzan por el comprimido de D1, mucho de lo reconocido en D1 se puede alcanzar por la combinación de aglutinantes y pirfenidona. De lo expuesto anteriormente, antes del descubrimiento de los inventores, el experto no tendría ninguna expectativa de que las propiedades farmacocinéticas de una formulación de pirfenidona se pudieran mejorar mediante la modificación del aglutinante (ya sea la cantidad o tipo de aglutinante). Por lo tanto, en ausencia de la descripción de los inventores, el experto no tendría ninguna motivación para la selección o modificación de la cantidad o tipo de aglutinante para lograr un aumento en el AUC.

Una teoría de la obviedad basada en la “sola optimización” de la técnica anterior requiere conocimiento en la técnica anterior de una relación entre la variable que se está optimizando y el resultado que se va a alcanzar (por ejemplo, esto se requiere explícitamente en los EE.UU.). Simplemente, no hay relación conocida entre los aglutinantes y la cantidad de exposición a pirfenidona (medida por el AUC) y no hay indicación en la técnica anterior de que la optimización de aglutinantes tendría algún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas de pirfenidona. De acuerdo con lo anterior, no hay motivación proporcionada en la técnica anterior para intentar mejorar el AUC de pirfenidona al optimizar el aglutinante. De acuerdo con lo anterior, se indica respetuosamente que D1 no sugiere la formulación granulada reivindicada.

Respuesta a los comentarios de Examinador

Como se mencionó anteriormente, el argumento del examinador de que las respuestas farmacocinéticas reivindicadas (aumento del AUC) habría sido un “resultado esperado” simplemente es erróneo. D1 no proporciona ninguna expectativa de enseñanza, y los resultados de el solicitante muestra que el aumento reivindicado en el AUC no es inherente a la forma de dosificación enseñada en D1.

El examinador señala que la primera Declaración compara la invención con el comprimido de D1 y no con una cápsula que comprende la formulación de D1. Sin embargo, el examinador no ha proporcionado ningún motivo del porqué esta distinción se esperaría que resultara en una diferencia. El solicitante considera que, en ausencia de cualquier evidencia de lo contrario, la granulación de D1 proporcionaría el mismo resultado si se llenara en una cubierta de cápsula, y esto no caería aún dentro del alcance de las reivindicaciones, que mencionan una cantidad eficaz de aglutinante para aumentar el AUC de por lo menos 45%.

El examinador también argumenta que D1 enseña algunos rangos de concentración que abarcan los de la presente invención y que el aumento reivindicado en el AUC se esperaría y obtendría a partir de la extrapolación de la

técnica anterior. En respuesta, el solicitante indica que la granulación reivindicada, que tiene un aumento del AUC de al menos el 45%, no es inherente a todo lo enseñado en D1. En cuanto al nivel inventivo, D1 no proporciona ninguna enseñanza de una correlación entre excipientes específicos y efectos en la creciente absorbancia. Sin embargo, D1 no conduciría el experto en la técnica a variar la cantidad y el tipo de aglutinantes para resultar en una cantidad eficaz de aglutinante para aumentar el AUC por lo menos 45%. Sin esta enseñanza crítica, no se puede decir que la invención reivindicada es obvia en vista de D1.

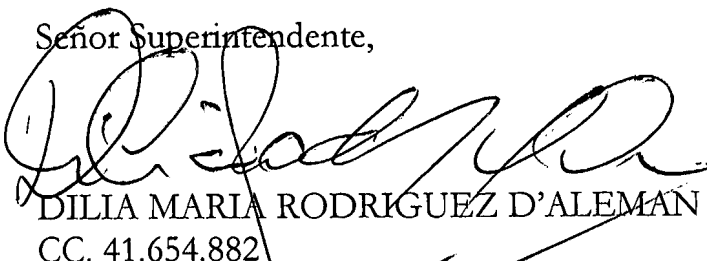
En vista de lo anterior, las reivindicaciones deben ser vistas como permisibles sobre D1 y D2.

En consecuencia, teniendo en cuenta los anteriores argumentos, es claro que las reivindicaciones de la presente invención cumplen a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

- a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan **TODOS** los argumentos y **TODAS** las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.
- b) Que se revoque la resolución No. 58101 del día 28 de Septiembre de 2012 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante.

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXO I

Solicitantes InterMune, Inc.
Inventores: R. Radhakrishnan et al.
Número de serie: PCT/08-029322 A
Título: Formulación de Cápsulas de Pirfenidona y
 Excipientes Farmacéuticamente Aceptables

DECLARACIÓN DE RAMACHANDRAN RADHAKRISHNAN, PH.D

Yo, Ramachandran Radhakrishnan, por la presente declaro que:

1. He revisado la solicitud de patente pendiente mencionada anteriormente, y estoy familiarizado con la materia objeto descrita en este documento.
2. Mis experiencias educativas y de empleo se exponen en el Anexo adjunto "A" de la Declaración del 16 de diciembre de 2009. Basado en estas experiencias, estoy calificado para emitir los comentarios que figuran en el presente documento en relación con la materia objeto de la solicitud pendiente.
3. Presento esta Declaración para describir con más detalle el estado de la técnica al momento de la invención, y las propiedades inesperadas y el beneficio de la formulación granulada de la invención.
4. En el momento de la invención, no había ningún efecto conocido de los excipientes en la absorción de pirfenidona. Se esperaría que las formulaciones que tienen similares perfiles de disolución resultarían en similares propiedades

de absorción, así como la cantidad de pirfenidona liberada por la formulación en un momento dado sería sustancialmente la misma. En contraste, como se demuestra adelante y en relación con mis anteriores declaraciones que comparan las propiedades farmacocinéticas de la formulación granulada reivindicada con el comprimido de Shionogi (es decir, el comprimido de D1), la formulación granulada reivindicada demuestra inesperadamente propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con el comprimido Shionogi a pesar de tener un perfil de disolución similar.

5. Como se describe en detalle en mi Declaración de fecha diciembre 16, 2009, la formulación granulada de la invención, administrada por vía oral en una cubierta de cápsula dura, demuestra propiedades farmacocinéticas inesperadas y beneficiosas en comparación con el comprimido pirfenidona de Shionogi con excipientes. (Estos comprimidos tienen la forma comercial de los comprimidos descritos en la referencia de Shionogi, D1). Específicamente, la formulación granulada de la invención demuestra un aumento mayor del 30% en el AUC y también resulta en un valor de Cmax inferior o sustancialmente similar en comparación con los comprimidos de Shionogi. La combinación de AUC incrementado y Cmax comparable o reducido también es beneficioso debido a que proporciona absorción total de pirfenidona incrementada sin un aumento en la ocurrencia de eventos adversos (efectos secundarios), por ejemplo.

6. Como se describe en detalle en mi Declaración de fecha 5 de marzo de 2010, la formulación granulada de la invención, administrada por vía oral a través de una cubierta de cápsula dura, demuestra propiedades farmacocinéticas beneficiosas inesperadas, en comparación con pirfenidona sin excipientes, administrada de la misma manera (es decir, la cápsula de Schmidt). En el momento de la invención, uno esperaría que la exposición de un paciente a pirfenidona total (área bajo la curva de concentración-tiempo, AUC) de la dosificación con una formulación granulada de pirfenidona que tiene excipientes que son iguales que la pirfenidona que no tiene excipientes. En su lugar, una formulación granulada de acuerdo con la invención resulta sorprendentemente en una mayor exposición total de pirfenidona (AUC) en comparación con pirfenidona sin excipientes. La magnitud del aumento en AUC también es sorprendente. Específicamente, el AUC para la formulación granulada de la invención es por lo menos 60% mayor que el AUC de la cápsula de Schmidt.
7. Es bien conocido en la técnica que la adición de excipientes a un ingrediente activo puede llevar a interacciones químicas o físicas entre los excipientes y el ingrediente activo que puede afectar adversamente la forma de dosificación resultante, por ejemplo al provocar inestabilidad de la forma de dosificación o degradación del ingrediente activo. De acuerdo con lo anterior, se realizan normalmente estudios de compatibilidad para evaluar la

compatibilidad química y física de los excipientes y el ingrediente activo.

8. Una vez se seleccionan los excipientes compatibles, se fabrican normalmente una forma de dosificación y se somete a pruebas de disolución para confirmar que los excipientes no afectan adversamente la liberación del ingrediente activo.
9. El índice de disolución de una formulación granulada de acuerdo con las reivindicaciones se compara con los índices de disolución del comprimido de Shionogi y una cápsula de pirfenidona sin excipientes. La figura 1 ilustra los resultados del estudio de disolución.

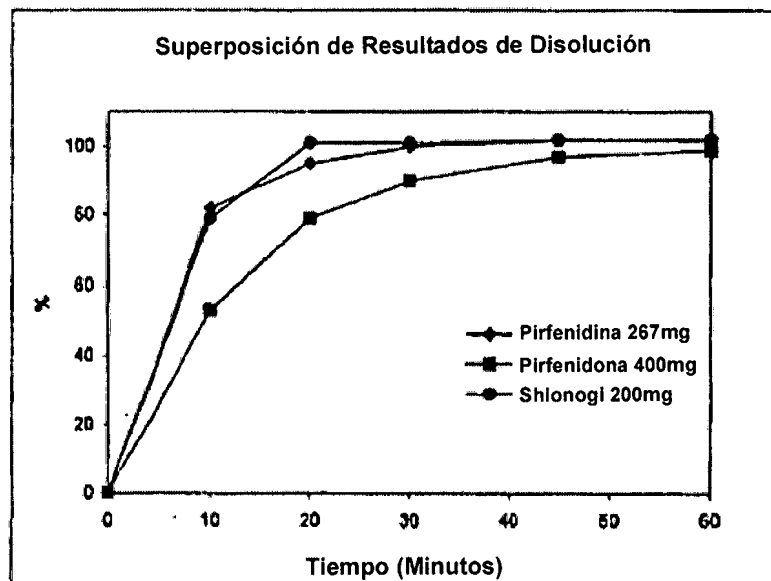


Figura 1

10. En la Figura 1, "Pirfenidona 267 mg" se refiere a la formulación granulada reivindicada administrada en una cubierta de cápsula dura, "Shionogi 200 mg" se refiere al comprimido de Shionogi, y "Pirfenidona 400 mg" se refiere a la cápsula de Schmidt que tiene pirfenidona sin excipientes.

11. Los resultados mostrados en la Figura 1 ilustran que la formulación granulada reivindicada y el comprimido de Shionogi tuvieron perfiles de disolución muy similares. Con base en similares perfiles de disolución y similar comportamiento fisicoquímico, una persona con experiencia común en la técnica esperaría que la formulación granulada reivindicada y el comprimido de Shionogi tuviera similares perfiles de absorción.
12. Sin embargo, como se demostró anteriormente en la Declaración del 16 de diciembre de 2009, la formulación reivindicada granulada, administrada por vía oral a través de una cubierta de cápsula dura, demostró una mejora de las propiedades farmacocinéticas y, específicamente, un aumento inesperado en el AUC con una disminución del Cmax. Estas propiedades farmacocinéticas mejoradas son un resultado sorprendente e inesperado, ya que no habría reconocimiento en el momento de la invención que los excipientes tales como aglutinantes tendrían algún efecto sobre la absorción de pirfenidona en ausencia de un efecto sobre la disolución / liberación de pirfenidona de la forma de dosificación. En el presente caso, tanto el comprimido de Shionogi y la formulación granulada reivindicada tuvieron perfiles de disolución similares y, por lo tanto, se habría esperado que tuviera similares propiedades farmacocinéticas.

Fechado el: 05 de Noviembre de 2012

Por: (aparece firma ilegible)

Ramachandran Radhakrishnan, Ph.D.

Nombre impreso

Applicants: INTERMUNE, Inc.

Inventors: R. Radhakrishnan et al.

Serial No.: PCT/08-029322 A

Title: Capsule Formulation of Pirfenidone and Pharmaceutically Acceptable Excipients

DECLARATION OF RAMACHANDRAN RADHAKRISHNAN, PH.D

I, Ramachandran Radhakrishnan, hereby declare that:

1. I have reviewed the above-captioned pending patent application, and am familiar with the subject matter disclosed therein.
2. My educational and employment experiences are set forth in attached Appendix "A" of the December 16, 2009, Declaration. Based on these experiences, I am qualified to provide the comments set forth herein regarding the subject matter of the pending application.
3. I submit this Declaration to further describe the state of the art at the time of the invention, and the unexpected properties and benefit of the inventive granulate formulation.
4. At the time of the invention, there was no known effect of excipients on pirfenidone absorption. It would have been expected that formulations having similar dissolution profiles would result in similar absorption properties, as the amount of pirfenidone released by the formulation at given time would be substantially the same. In contrast, as demonstrated below and in connection with my previous declarations comparing the pharmacokinetic properties of the claimed granulate formulation with the Shionogi tablet (i.e., the tablet of D1), the claimed granulate formulation demonstrates unexpectedly improved pharmacokinetic properties as compared to the Shionogi tablet despite having a similar dissolution profile.
5. As described in detail in my Declaration dated December 16, 2009, the granulate formulation the invention, administered orally in a hard capsule shell, demonstrates unexpected, beneficial pharmacokinetic properties as compared to the Shionogi pirfenidone tablet with excipients. (These tablets are the commercial form of the tablets disclosed in the Shionogi reference, D1). Specifically, the granulate formulation of the invention demonstrated a greater than 30% increase in AUC and also resulted in a lower or substantially similar Cmax value as compared to the Shionogi tablets. The combination of increased AUC and decreased or comparable Cmax is also beneficial because it provides for increased total absorption of pirfenidone without an increase in the occurrence of adverse events (side effects), for example.

6. As described in detail in my Declaration dated March 5, 2010, the granulate formulation of the invention, administered orally via a hard capsule shell, demonstrates unexpected, beneficial pharmacokinetic properties as compared to pirfenidone without excipients, administered the same way (i.e., the Schmidt capsule). At the time of the invention, one would have expected a patient's total pirfenidone exposure (area under the concentration-time curve, AUC) from dosing with a pirfenidone granulate formulation having excipients to be the same as pirfenidone having no excipients. Instead, a granulate formulation according to the invention surprisingly results in a higher total exposure of pirfenidone (AUC) compared to pirfenidone without excipients. The extent of the increase in AUC is also surprising. Specifically, the AUC for the inventive granulate formulation is at least 60% greater than the AUC for the Schmidt capsule.
7. It is well known in the art that the addition of excipients to an active ingredient can lead to chemical or physical interactions between the excipients and the active ingredient that can adversely affect the resulting dosage form, for example by causing instability of the dosage form or degradation of the active ingredient. Accordingly, compatibility studies are typically done to evaluate the chemical and physical compatibility of the excipients and the active ingredient.
8. Once compatible excipients are selected, a dosage form is typically manufactured and subjected to dissolution testing to confirm that the excipients do not adversely affect the release of the active ingredient.
9. The dissolution rate of a granulate formulation in accordance with the claims was compared with the dissolution rates of the Shionogi tablet and a capsule of pirfenidone without excipients. Figure 1 below illustrates the results of the dissolution study.

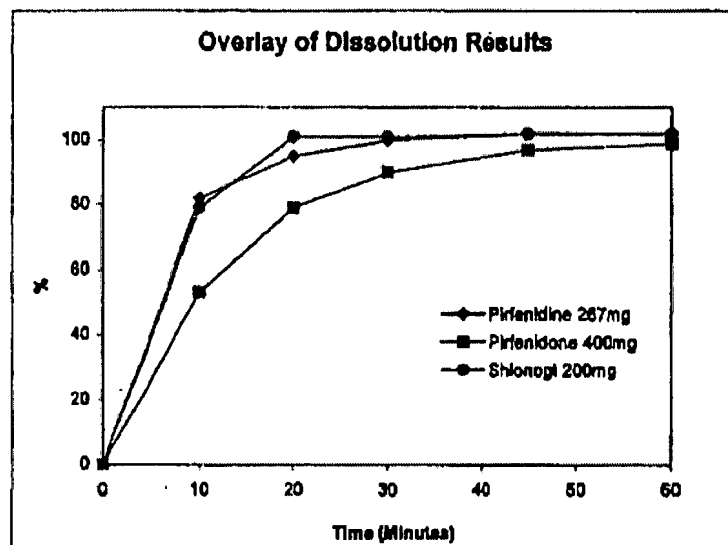


Figure 1

10. In Figure 1, "Pirfenidone 267 mg" refers to the claimed granulate formulation administered in a hard capsule shell, "Shionogi 200 mg" refers to the Shionogi tablet, and "Pirfenidone 400 mg" refers to the Schmidt capsule having pirfenidone without excipients.
11. The results shown in Figure 1 illustrate that the claimed granulate formulation and the Shionogi tablet had very similar dissolution profiles. Based on the similar dissolution profiles and similar physicochemical behavior, a person having ordinary skill in the art would expect the claimed granulate formulation and the Shionogi tablet to have similar absorption profiles.
12. However, as previously demonstrated in the December 16, 2009, Declaration, the claimed granulate formulation, orally administered via a hard capsule shell, demonstrated significantly improved pharmacokinetic properties and specifically an unexpected increase in AUC with a decrease in C_{max} . These improved pharmacokinetic properties are a surprising and unexpected result, as there was no recognition at the time of the invention that excipients such as binders would have any effect on the absorption of pirfenidone absent an effect on the dissolution/release of pirfenidone from the dosage form. In the present case, both the Shionogi tablet and the claimed granulate formulation had similar dissolution profiles and, therefore, would have been expected to have similar pharmacokinetic properties.

Dated: 05 November 2012

By: Ramachandran Radhakrishnan

Signature

Ramachandran Radhakrishnan, Ph.D.

Printed name

ANEXO II

SECOND EDITION

HAZARDS OF MEDICATION

A Manual on
Drug Interactions, Contraindications, and Adverse Reactions
with Other Prescribing and Drug Information

ERIC W. MARTIN, PhD

Medical Editor
Arthur Ruskin, MD

Drug Reaction Editor
Edward Napke, MD

Patient Response Editor
Stewart F. Alexander, MD

Clinical Research Editor
Frances O. Kelsey, MD, PhD

Medicolegal Editors
Donald J. Farage, LL.D
Don Harper Mills, MD, JD

Pharmaceutical Editor
Robert W. Elkas, PhD

Associate Editor

Ruth D. Martin, DSc



J. B. Lippincott Company

Philadelphia and Toronto

Se
H
n
A
Co
wi
an
By
Dir
and
Ed
Me
Dru
Pat
Cll
F
Me
Ph
Ass
He
OF
on
gu
mo
on
a
len
of
and
nte
dili
iol
af
of
as
ne
va
ru
er
er
il
e
to
il
n
c

Copyright © 1978 by Eric W. Martin and Ruth D. Martin
Copyright © 1971 by Eric W. Martin and Ruth D. Martin

ISBN-0-397-50389-x

Library of Congress Catalog Card No. 78-14265

Printed in the United States of America

3 5 7 8 6 4 2

This book is fully protected by copyright, and, with the exception of brief excerpts for review, no part of it may be reproduced in any form, by print, photoprint, microfilm, or any other means, without written permission from the copyright owners.

Library of Congress Cataloging in Publication Data

Martin, Eric Wentworth.
Hazards of medication.

Bibliography: p.
Includes index.

1. Drug interactions. 2. Drugs—Toxicology.

I. Ruskin, Arthur. II. Title.

RM302.M36 1978b

615'.1

78-14265

ISBN 0-397-50389-X

This book was written by Eric W. Martin in his private capacity. No official support or endorsement by the Food and Drug Administration or the Department of Health, Education, and Welfare is intended or should be inferred.

(>250 μ diameter) to 13.5 mcg. per ml. with fine particles (<75 μ) in either suspensions or tablets. As the fineness increased so also did the central nervous system effects.^{298,299}

Intake Routes and Rates

Rates (pharmacokinetics) of drug release, intake, distribution, receptor binding, metabolism, and excretion are influenced strongly by the *route* of medication. Each of the three main routes (dermatomucosal, gastrointestinal, and parenteral) has its own characteristic absorption and diffusion patterns.

Dermatomucosal Intake. Dermal and mucosal medications, since they are primarily applied to obtain local rather than systemic effects, are usually not considered in the context of absorption, distribution, drug action, metabolism, and excretion. Notable exceptions are medications that can be absorbed through the eye, mouth, nose, rectum, respiratory tract, urethra, and vagina. Their rate and extent of absorption are governed by concentration of drug, pH, amount of friction, vehicle, condition of the tissues, and many other factors operating at the site of absorption. The amount of drug absorbed through these external surfaces can be an important factor in the appearance of unexpected systemic effects and drug interactions. See Chapter 10.

Since the late 1970s drug manufacturers have been developing special dosage forms that permit drugs to be introduced into the body percutaneously and transmucosally. Progestasert intrauterine contraceptive devices (IUDs) provide progesterone over a prolonged period. Ocusert Pilo-20 and 40 are clear oval devices containing pilocarpine. They are inserted into the upper or lower cul-de-sac of the eye where the drug diffuses into the membranes and exerts its miotic, anti-glaucomatous action for 2 to 7 days. Nitro-Bid Ointment containing nitroglycerin 2 percent in a special lanolin base is spread over the chest, abdomen or anterior thighs where the drug is absorbed through the skin and promptly exerts its prolonged vasodilator effect for the relief or prevention of anginal attacks. Other products of this general type are being developed.¹¹⁴

Gastrointestinal Intake. Oral medication must overcome many hurdles to produce the

desired patient response. Each dose must be swallowed and carried to the specific site of absorption for the given drug, dissolved, absorbed across membranes, and distributed to the site where it can exert its action. There are appreciable time lags at each step and therefore oral medication may not elicit maximum response in a patient for many minutes or even hours after it is swallowed.

If for some reason the patient is unable or unwilling to swallow, the oral route is eliminated. If, however, the medication is swallowed and it enters the stomach, the drug must still be released from the dosage form before it becomes available for absorption into the body. In a liquid preparation such as a flavored syrup or elixir, the drug is already in solution or suspension and is immediately available for absorption if the vehicle is miscible with the gastric fluid. But in a solid preparation such as a tablet or capsule, the drug is released for absorption only after the product disintegrates and deaggregates in the ambient fluid and the drug is leached from the adjuvants and dissolved.

Dissolution may be complete or incomplete or it may not occur in the stomach at all, depending on the characteristics of the specific formulation, and the contents and functional status of the stomach. A tablet that is compressed too tightly, or made too hard through improper formulation and thereby rendered highly insoluble, or purposely enteric coated to prevent it from disintegrating in the stomach, or formulated to prolong its rate of drug release, may pass from the stomach into the intestinal tract essentially unaltered. If improperly formulated it may pass through the entire gastrointestinal tract with little or no absorption and be eliminated practically intact in the feces. The time lag between swallowing and complete passage into the intestines varies with the activity and age of the patient, the environmental situations, the motility of the patient's stomach, the viscosity, volume and composition of its contents, emotional influences, timing with respect to food intake, posture, influence of concomitant medication, and other factors.

Both gastric emptying time and the stability of drugs in the gastric fluid have a marked effect on drug absorption. But even if the ingested drugs dissolve in the gastric fluids, and even if they are stable in the gastric contents,

they may or may not be readily absorbed in the highly acidic stomach. Its low pH inhibits absorption of many medications, particularly basic ones, and thus delays their absorption. Furthermore, onset of action may be unduly delayed if they are not absorbed in the stomach, if gastric emptying time is prolonged, and if they are only slowly absorbed in the intestine because of pH, problems with pancreatic or biliary secretion, or the composition of the medication.

Gastrointestinal absorption of a drug is accomplished largely by means of passive transport across its epithelial lining. This lining varies from stomach to small intestine to large intestine macroscopically, but microscopically the external covering of the gastric rugae or the intestinal circular folds with their millions of villi is a thin monacellular layer of columnar epithelial cells. These are covered by thin lipoprotein membranes that contain pores filled with aqueous fluid. The rate of absorption is controlled by the rate of transport through the cells of the membrane. And this rate is governed by the intake factors listed below, basically by electrochemical and osmotic gradients and the other key mechanisms discussed under Transport (page 254).

Lipid-soluble drugs diffuse across the lipid layer of the membranes from the tract into the cell and from the cell into the lamina propria of the mucosa at a rate proportional to the relative concentrations of drug on each side of the membrane. If the concentrations become equal, the passive transport ceases. But the flow of vascular fluids as well as drug binding, storage, metabolism, and excretion remove the drug from the site of absorption and the process continues until the drug is all absorbed, degraded in the intestines, or fecally eliminated.⁸²

Water-soluble drugs filter in solution through the pores in biological membranes at a rate proportional to the relative electrochemical, hydrostatic, osmotic and pH gradients on either side of the membrane. Most inorganic ions and small water-soluble molecules with diameters less than 4Å and molecular weights below 200 can be transported via this route.* But highly ionized, lipid-insoluble drugs, with higher molecular weights

are largely or totally unabsorbed. Drugs like magnesium sulfate that have only very slightly absorbable ions are almost completely unabsorbed, and drugs like cholestyramine and barium sulfate, that are insoluble in both lipids and water, are completely unabsorbed.

Absorption of certain polar drug molecules and certain organic ions is accomplished by *active* transport mechanisms. Thus specialized processes transport amino acids, bile salts, certain antimetabolites, glucose, pyrimidines, sugars, tyrosine, certain cardiotonics, 5-substituted uracils, and various other compounds. Such processes have limited capacities, they are highly specialized, they require energy to function, and they transport with the aid of carrier complex formation. See Transport (page 254).

Whether a given drug is nonabsorbed, or absorbed completely or partially, slowly or rapidly, intact or modified, by one mechanism or another, depends on a host of intake factors.

Some of the more important gastrointestinal intake factors to be considered are the following: active transport mechanisms; amount of fluid and food in the tract; adjuvants that prolong action or influence absorption; agglomeration tendency; anion or cation combined with the drug base or acid; blood supply to the villi and the gastric mucosa; buffer capacity of the medication; capability of the absorbing membrane to transport the given drug molecules; chemical or physical interaction; coating characteristics of capsules, pills, and tablets; coating of the absorption site with lipoids or mucoids; complexation; composition of the vehicle, including carriers; concentration of the drug at the site of absorption; deaggregation rate; degree of ionization; diffusion characteristics and constants; disintegration rate; dissolution rate; energies of solvation; extent of vascularization, vasodilation, or vasoconstriction; flow rates of blood and lymph; gradients across absorption membrane (electrochemical, hydrostatic, osmotic); ionic charge and its strength; lipid-water partition coefficient; local tissue irritation and tolerance; molecular structure including shape, size, and steric configuration of the drug molecules; morphology of absorbing membranes (cells or surfaces); motility of the gastrointestinal

* The diameters of the pores range up to 40Å in the capillary epithelium.

tract; pH at the site of absorption; pK_a of the drugs; particle size; polarity, shape, size, and stability of the ionized and non-ionized forms of the drug; porosity of the absorbing membrane; polymorphic form; rate of release of drug molecules from the crystalline matrix; rate of removal of drug after it has been absorbed; size and nature of crystals and particles (amorphous, microcrystalline, micronized, etc.); solubilizing agents; solvent drag; solvolyzing rate; stability of the drug; surface area of both drug particles and absorption site; surface activity of the drug; surface tension of dissolution fluid; thermodynamic stability of the crystalline form; thickness of the absorbing membrane; viscosity of liquid medications, viscosity of the ambient fluid; wettability of the drug; width of intercellular channels; and numerous other formulation and physiological factors influencing the patient-drug intake relationship.^{7, 15, 16, 40, 43, 82, 122, 124, 127, 132, 151, 161-163}

Absorption from the tract may be enhanced by (1) removing interfering molecules or ions (tripalmitin enhances tetracycline absorption by removing Ca ions), (2) introducing carriers to facilitate diffusion (phosphatopeptide is a carrier for quaternary ammonium drugs), (3) depressing motility (anticholinergics thereby tend to prolong contact with absorbing membranes), (4) altering secretory function (reserpine increases secretion of gastric acid), (5) enhancing blood supply to the villi and gastric mucosa (ethanol thereby enhances gastric absorption of barbiturates), and (6) producing many other types of enhancing drug interactions (see Chapter 10).

Enhanced absorption, however, does not necessarily translate into enhanced therapeutic efficacy. Chelation of iron with ethylenediaminetetraacetic acid considerably enhances absorption of the metallic ions but these are so firmly held after absorption that they are not readily released for utilization by the body. The potential value of complexation for improving the absorption, solubility, and stability of medications requires further investigation.⁸²

Absorption from the tract may be hindered by (1) drug binding with mucin (quaternary ammonium drugs plus mucopolysaccharides), (2) elevating or lowering pH (weakly acidic drugs tend to diffuse across

membranes to regions of higher pH, whereas weakly basic drugs tend to do the opposite, (3) complexation with other drugs or other chemicals (tetracycline forms complexes with aluminum, magnesium, calcium, etc.), (4) increasing gastrointestinal motility (cholinergic stimulants accelerate emptying time), (5) biotransformations in the absorbing mucosa, and (6) many other drug interactions (see Chapter 10).¹¹⁹

The rate of absorption may be strongly influenced by the pH produced by the medication at its site of absorption. However, diminishing the pain of injection or of application to sensitive tissues such as those of the eye, ear, nose, and throat, and increasing the stability of the medication by using an appropriate pH may also be important considerations. Therefore a drug product may have to be designed so that its pH is an optimum compromise of the pHs that provide optimum activity, maximum stability, and least amount of pain.

Unexpected deviations in absorption rates may occur. Although we might expect the weak acids, pentobarbital and phenobarbital, and also alcohol, the absorption of which is independent of pH, to be absorbed largely in the stomach, before reaching the intestine, this does not take place. Because the absorbing surface of the intestinal mucosa is so vastly greater than that of the stomach, the rate of absorption is 10 to 20 times that of the stomach. Although the rate per unit area is greater in the stomach than in the intestine, more of these drugs are absorbed in the intestines than in the stomach.⁸²

Many drug biotransformations take place in the intestinal mucosa. Thus, intestinal glucuronide conjugation, hydrolytic cleavage of amides, esters, glycosides, and other compounds, and various other metabolic processes may be accelerated or decelerated by inducers or inhibitors of the specific drug metabolizing enzymes. Any such changes in rates of biotransformation during absorption may have a significant impact on absorption rates and patient response to drugs, especially if they are administered in small doses, or if they are slowly released from formulations and slowly absorbed. Also any alterations of the active transport of amino acids, glucose, sodium ions, water, and other substances may influence drug absorption and therefore

response. Tetracycline, for example, is more rapidly absorbed in isotonic sodium chloride solution than in water and this potentiating effect is decreased by inhibitors of sodium ion transport such as ouabain and possibly by certain other cardiac glycosides, cathartics, diuretics, and hormones.⁸²

Sometimes the reasons for modification of absorption rates are not readily identified. Thus, the absorption rate of a medication is sometimes purposely prolonged with various adjuvants such as gelatin and carboxymethylcellulose. But the rate may be markedly increased and overdosage result from the crumbling or chipping of these medications by rough handling during transportation. Also, the rate of absorption may vary for some reason that is not obvious without careful study. For example, the rate of absorption may depend on the rate of gastrointestinal solution, which may depend on the polymorphic form. A sequential dependency of this type was demonstrated for chloromycetin palmitate.¹²⁴ And finally, different areas of the gastrointestinal tract absorb different drugs at different rates. Thus atropine sulfate, chloral hydrate, methylene blue, morphine sulfate, and sodium salicylate are absorbed more rapidly rectally than orally.

When too many of the absorption factors enumerated above are unfavorable for a given orally administered drug, it will not be adequately absorbed. It may then require parenteral administration for the production of systemic effects or it may simply be used topically in the gastrointestinal tract. Thus, mercurial diuretics are given parenterally because they are poorly absorbed when given orally. Unabsorbable antimicrobials like furazolidone and succinylsulfathiazole may serve as intestinal disinfectants. And sensitive drugs like penicillin G, N-nitrosoureas, and streptozotocin that are highly unstable at the pH of the tract require special handling. Enteric coating or appropriate timing with respect to food intake may help prevent destruction in the stomach and facilitate their oral administration. But parenteral administration is usually the most appropriate remedy for faulty absorption.⁴³

Parenteral Intake. Injection of a medication directly into the body circumvents all the above problems of absorption. Only bio-

pharmaceutical considerations and the problems of distribution to sites of action, excretion, and metabolism, remain.⁷ The major hazard to the patient is damage to bones, muscles, nerves and vessels that may be sustained by improper placement of the hypodermic needle (see page 211).

Additives may markedly alter response to parenteral medications by altering rates of absorption from the tissues into the capillary bed. Estrogenic hormones tend to reduce the spreading of injected medication by decreasing the permeability of connective tissue, and thus to decrease the rate of capillary absorption. This effect is produced either by administered estrogens or by increased endogenous estrogen such as occurs during pregnancy. The practical value of epinephrine when used with local anesthetics is well known. By locally restricting the terminal capillary bed, arteries, arterioles, and venules the drug depresses the flow of blood through the absorbing area and thereby slows absorption and prolongs local contact and action of the local anesthetics.¹³²

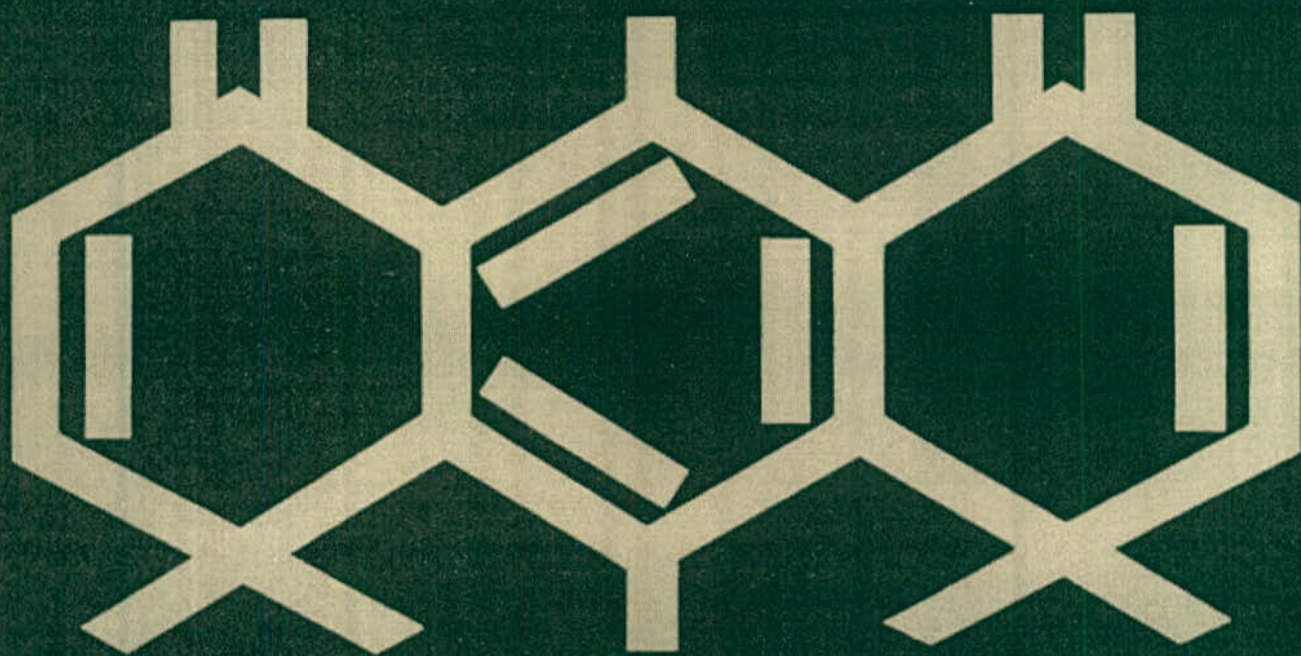
The enzyme hyaluronidase, although its chemical composition is not well defined and its exact mechanisms of action are still in doubt, is widely used for increasing the fluidity of the ground substance of connective tissue, and thus increasing permeability and spread of injected medication. Because a larger total area of capillaries is then exposed to the medication, its rate of absorption is increased. Apparently the enzyme depolymerizes the hyaluronic acid which normally swells in the interstitial fluid to form the viscous gel that fills the spaces between the cells and the network of fibrils and chains of protein molecules that comprise the connective tissue. The enzyme may also increase capillary permeability, although this effect may be due to impurities like histamine. Increased permeability caused by such impurities would tend to cause edema and offset its absorption-promoting effect.¹³²

Various hormones (cortisone, prednisone, and other adrenal glucocorticoids) increase the rate of subcutaneous absorption and enhance blood levels of parenteral medications. This effect is possibly the result of the anti-inflammatory and anti-edematous effects that reduce the production of edema fluid and accelerate its absorption. Also the content of

ANEXO III

A Manual of
**Adverse
Drug
Interactions**
Fifth Edition

J.P. GRIFFIN
P.F. D'ARCY



Elsevier

© 1997 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior written permission of the Publisher, Elsevier Science B.V., Copyright and Permissions Department, P.O. Box 521, 1000 AM Amsterdam, The Netherlands.

No responsibility is assumed by the Publisher for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein. Because of the rapid advances in the medical sciences, the Publisher recommends that independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.

Special regulations for readers in the USA This publication has been registered with the Copyright Clearance Center Inc. (CCC), 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923. Information can be obtained from the CCC about conditions under which the photocopying of parts of this publication may be made in the USA. All other copyright questions, including photocopying outside the USA, should be referred to the copyright owner, Elsevier Science B.V. unless otherwise specified.

This book is printed on acid free paper.

First Edition (Wright, Bristol), 1975
Japanese Edition, 1978
Second Edition (Wright, Bristol), 1979
German Edition, 1981
Third Edition (Wright, Bristol), 1984
German Second Edition, 1987
Fourth Edition (Wright, Bristol), 1988

ISBN: 0 444 82406 5

Griffin, J. P. (John Parry)
A manual of adverse drug interactions / J.P. Griffin, P.F. D'Arcy.
-- 5th ed.
p. cm.
Includes bibliographical references and index.
ISBN 0-444-82406-5
1. Drugs--Side effects--Handbooks, manuals, etc. I. D'Arcy, P.
F. (Patrick Francis) II. Title.
[DNLN: 1. Drug Interactions--handbooks. 2. Drug Therapy--adverse
effects--handbooks. QV 39 C851a 1997]
R4302.5.Q74 1997
615'.7045--dc21
DNLN/DLC
For Library of Congress

97-8346
CIP

Published by:
Elsevier Science B.V.
P.O. Box 211
1000 AE Amsterdam
The Netherlands

Printed in The Netherlands

6. DRUG INTERACTIONS *IN VITRO*

Currently much information is appearing in the literature usually from pharmaceutical research sources on drug interactions *in vitro*. Much of this information in the past has been interactions between drug and drug, and drug and fluid in intravenous infusions. More recent work has concentrated on interactions between specific drugs, notably chloroquine, cyclosporin, insulin and vasodilator nitrates, and pharmaceutical packaging materials (glass and plastics), and the mechanisms by which these *in vitro* interactions occur.

Within this category are drug interactions with contact lens materials and importantly drug-excipient interactions. In the past, it has not always been appreciated that the so-called 'inactive' excipients used in product formulations are physico-chemically active substances which are often quite capable of interacting or producing complexes with drug substances in the formulation. They can cause changed absorption and altered bioavailability. The often quoted outbreak of phenytoin intoxication in Australia during 1968-9 was caused by increased bioavailability due to a simple change in capsule filler from calcium sulphate to lactose (Tyrer *et al.*, 1970).

For some time now, a great deal of effort has been given to the complexing of drug substances to a variety of polymers with the object of producing sustained-release products. Some of this research has been done with proteins, the ultimate goal being the production of an orally effective insulin.

In vitro interactions may be defined as those interactions which occur outside the body. Therefore this category includes interactions between drugs due to incompatibility (e.g. drug-drug interactions in an intravenous infusion), due to interaction of a drug with its container or packaging (e.g. drug binding to an infusion bag), due to loss of drugs during laboratory analyses (e.g. drug binding to laboratory equipment) or due to changes in the bioavailability of drugs when the formulation is altered (McElnay and D'Arcy, 1980). This topic has been recently reviewed by McElnay and Hughes (1996).

The sequelae of these types of interaction differ from that of the *in vivo* interactions; the *in vivo* interaction usually results in enhancement or reduction of drug efficacy or increase in drug toxicity, whereas *in vitro* interactions invariably result in reduced bioavailability (drug efficacy) during dosage. The present chapter is intended to give a general overview of these types of drug interactions which may be associated with: