

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

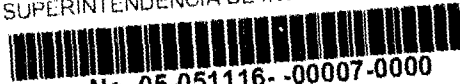
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-051116-00007-0000

Fecha: 2010-08-30 16:18:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 18

Re: P1.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN COMPUESTO FARMACOLÓGICO BÁSICO O ÁCIDO, UN SURFACTANTE Y UN ÁCIDO O UNA BASE HIDROSOLUBLE FISIOLÓGICAMENTE TOLERABLE, RESPECTIVAMENTE".-Clase A61K 9/48.-Expediente número 05-051.116.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 4 de Junio de 2010.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1311**, en relación con el cumplimiento de los requisitos de Claridad de las Reivindicaciones y el de Nivel Inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

En vista de las objeciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1311** con respecto a la Claridad del Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de forma tal que no se amplía el alcance de la presente solicitud y se superan todas las objeciones presentadas con respecto a la claridad del mismo.

De conformidad con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las siguientes modificaciones, por medio de los cuales se señalan cuales han sido las modificaciones realizadas:

(a) *En la reivindicación 1 se modificó el texto "de por lo menos 1:1 en peso" por el texto "de por lo menos 1:1 a 100:1 en peso", esto con la finalidad de introducir un límite superior a dicho rango que permita identificar claramente cuales son las proporciones que hacen parte de las composiciones de la presente solicitud. Dicha*

modificación tiene sustento en la página 15, líneas 9-10 de la memoria descriptiva de la solicitud en cuestión.

(b) De otra parte, es preciso señalar que la reivindicación 10 que se encuentra presentada actualmente ante ese Despacho ha sido cancelada.

(c) Ahora bien, con relación a la reivindicación 22 (nueva reivindicación 21) es preciso resaltar que se ha eliminado cualquier referencia a la vía de administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención. En su lugar, la reivindicación 22 (nueva reivindicación 21) ahora reclama las formas de dosificación definidas en la página 165, líneas 8 a 11 de la solicitud en cuestión.

(d) Finalmente, es preciso resaltar que los procesos reclamados en las reivindicaciones 24 y 40 (nuevas reivindicaciones 23 y 42) han sido modificados. En este sentido, las etapas opcionales de cada proceso se han eliminado y se han introducido nuevas reivindicaciones en las que se reclaman dichos pasos opcionales. Cabe aclarar que dichas modificaciones tienen sustento en las reivindicaciones 24 y 40 que se encuentran presentadas actualmente ante ese Despacho.

Vistas las anteriores modificaciones, me permito dirigir ahora la atención de ese Despacho a los siguientes argumentos, en los cuales se responde a las objeciones de claridad presentadas por el señor Examinador:

(i) En primer lugar, manifiesta el señor Examinador en su Concepto Técnico que:

"La reivindicación 1, menciona la expresión "por lo menos", la cual hace que la reivindicación adolezca de concisión"

Frente a este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a la modificación realizada a la reivindicación 1 de la presente solicitud en donde la relación base : compuesto farmacológico o ácido : compuesto farmacológico **ahora presenta un límite inferior y un límite superior (1:1 a 100:1) el cual tiene sustento en la página 15 (líneas 9-10)**, tal como se mencionó en el numeral (a) de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio.

En este sentido, es evidente que la presente objeción se entiende plenamente superada, toda vez que **dicha relación ahora se encuentra dentro de un intervalo, lo cual hace que sea aún más concisa la proporción de las composiciones reivindicadas.**

(ii) Ahora bien, con relación a la reivindicación 1 el señor Examinador también objeta que:

"además la opción: "ó caracterizada porque la composición comprende un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable y porque la relación de base : compuesto farmacológico es de por lo menos 1:1 en peso"; no tiene sustento en la descripción, ya que la única composición que sustenta la presente reivindicación es la composición 10 (folio 213, pg 174 descripción), que comprende un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable en donde la relación de base : compuesto farmacológico, es de por lo menos 1:1 en peso. "

Frente a este particular, es preciso señalar que en efecto la composición 10 revelada en la memoria descriptiva de la presente solicitud hace referencia a un medicamento de carácter básico como el 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (R278474) en combinación con ácido cítrico monohidrato y Methocel ®. Sin embargo, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las enseñanzas reveladas desde la página 6, línea 14 hasta la página 7, línea 7 del capítulo descriptivo de la solicitud que actualmente se encuentra en trámite **se enseña que las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse a partir de un medicamento de carácter básico, así como también para un medicamento de carácter ácido.**

En este sentido, el solicitante en dicho aparte señala que:

"Si bien no se desea limitarse a la teoría, se piensa que el perfil de disolución del compuesto farmacológico ventajoso para las composiciones de la invención se logra como resultado de una combinación de los efectos de los componentes de la composición frente a la exposición al agua o a fluidos corporales acuosos.

En este caso, la composición comprende un compuesto farmacológico básico y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, el agua y el ácido proveen frente a la exposición al agua o a fluidos corporales acuosos un microambiente ácido en el cual la solubilidad del compuesto farmacológico básico es aumentada. La presencia del surfactante causa un incremento adicional en la solubilidad del compuesto farmacológico produciendo de ese modo una solución supersaturada del compuesto farmacológico.

En este caso, la composición comprende un compuesto farmacológico ácido y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable, el agua y la base proveen luego de la administración un microambiente alcalino en el cual la solubilidad del compuesto farmacológico ácido es aumentada. El

283

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

surfactante, según lo descrito anteriormente, causa la producción de una solución supersaturada del compuesto farmacológico.

La solución supersaturada que es creada luego de la administración de las presentes composiciones provee una mayor biodisponibilidad del compuesto farmacológico." (el resaltado es mío)

Por lo tanto, es claro que la memoria descriptiva de la solicitud que actualmente se encuentra en trámite **si contempla la posibilidad de formular la composición a partir de bien sea un compuesto farmacológico de carácter ácido o a partir de un compuesto farmacológico de carácter básico**, como se evidencia a partir de los numerosos ejemplos revelados en la memoria descriptiva de la presente invención. En este sentido, es preciso señalar que la solicitud que actualmente se encuentra en trámite contempla el uso de compuestos de carácter ya sea básico o ácido que sean hidrosolubles y fisiológicamente tolerables **con la intención de generar un microambiente que favorezca la formación de una solución supersaturada y así aumentar la biodisponibilidad del compuesto farmacológicamente activo.**

Visto lo anterior, me permito dirigir respetuosamente la atención del señor Examinador a las directrices de la Oficina Europea de Patentes para realizar el examen de patentabilidad de una solicitud, específicamente a la Parte C (Directrices para el Examen de Fondo), en donde en el capítulo II, numeral 4.9 señala con relación a la suficiencia de la descripción que:

*"Existen ciertos casos donde incluso un alcance amplio es completamente ejemplificado por un número limitado de ejemplos o incluso por un solo ejemplo. En estos casos, la solicitud debe contener, adicional a los ejemplos, **información suficiente que permita a la persona versada en la materia, utilizar su conocimiento general común, para desarrollar la invención sobre la materia reivindicada sin realizar un esfuerzo excesivo y sin necesidad de habilidades inventivas.**"¹ (resaltado fuera del texto)*

Por lo tanto, es claro que la memoria descriptiva de la solicitud que se encuentra actualmente en trámite sustenta adecuadamente la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio de la misma, toda vez que **los ejemplos reportados se describen con suficiente detalle para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir sin problema alguno la invención y adicionalmente la memoria descriptiva contiene suficientes detalles técnicos para que todas las realizaciones que están comprendidas dentro del alcance**

¹ Guidelines for the Examination in the European Patent Office. Part C. Chapter II-4.9. Pg. 5. April 2010. Munich.

de las reivindicaciones se puedan obtener sin problema. Así las cosas, la objeción presentada por ese Despacho relacionada con la falta de soporte en la descripción se entiende plenamente superada.

(iii) De otra parte, manifiesta el señor Examinador que:

"La reivindicación 10 está caracterizada por un resultado a alcanzar."

Frente a este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al numeral (b) de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio. Allí se señala que **la reivindicación 10 presentada actualmente ante ese Despacho ha sido cancelada**, por lo tanto la objeción presentada por el señor Examinador ya no es procedente.

(iv) Con relación a otros aspectos, señala el señor Examinador que:

"La reivindicación 22, esta caracterizada por un uso ó forma de administrar."

Sobre este particular, es preciso resaltar que la reivindicación 22 (nueva reivindicación 21) ha sido modificada como ya se señaló en el numeral (c) de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio. En este sentido, el texto de la reivindicación 22 (nueva reivindicación 21) se lee como sigue a continuación:

"21. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 20, en forma de parches, tabletas, tabletas bucales, pastillas, tapones de oído, tapones de nariz, tabletas revestidas, cápsulas, supositorios, chicle, geles, polvos, gránulos, jarabes y dispersiones."

Así las cosas, es claro que la objeción presentada se entiende plenamente superada, toda vez que la nueva reivindicación no hace referencia a las vías de administración sino a las formas de presentación de la composición, característica que en efecto sí corresponde a una característica técnica de la presente invención.

(v) De otra parte, el señor Examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 24 y 40 argumentando que:

"La reivindicación 24, reclama un proceso para preparar la composición de acuerdo a las reivindicaciones 1-20 que comprende: "ó disolver un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; remover el solvente de la solución resultante; formar opcionalmente el producto resultante en formas deseadas; y opcionalmente revestir

el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable". Esta segunda opción del proceso de fabricación de la composición no se encuentra sustentada mediante una composición que contenga los componentes mencionados, ya que la única composición que sustenta la presente reivindicación es la composición 10 (folio 213, pg 174 descripción).

Además el término opcionalmente quiere decir que el proceso realmente consiste en disolver el compuesto farmacológico básico, con la vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y remover el solvente de la solución resultante.

La reivindicación 40, reclama un proceso para preparar la composición de acuerdo a las reivindicaciones 1-20 que comprende: "ó co-fundir un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; opcionalmente conformar el producto resultante en formas deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable". Esta segunda opción del proceso de fabricación de la composición no se encuentra sustentada mediante una composición que contenga los componentes mencionados, ya que la única composición que sustenta la presente reivindicación es la composición 10 (folio 213, pg 174 descripción).

Además el término opcionalmente quiere decir que el proceso realmente consiste en co-fundir el compuesto farmacológico básico, con la vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable. "

Frente a las anteriores objeciones, es preciso resaltar que como ya se ha señalado en el numeral (ii) del presente memorial, la inclusión de ejemplos dentro de la memoria descriptiva de la solicitud debe ser suficiente para que la persona medianamente versada en el campo técnico pueda reproducir la materia de la invención sin requerir de ningún tipo de habilidad inventiva.

En este orden de ideas y como ya se ha mencionado, la invención contempla dentro de los componentes de la formulación un compuesto farmacológicamente activo **de carácter ácido o básico**, que es combinado **con un componente hidrosoluble de carácter básico o ácido fisiológicamente tolerable el cual es adicionado con el fin de generar un microambiente que aumente la solubilidad del compuesto farmacológicamente activo y mejore su biodisponibilidad.**

De conformidad con lo anterior, resulta a todas luces evidente que la presente invención **si presenta adecuado sustento para los procesos de las reivindicaciones 24 y 40 (nuevas reivindicaciones 23 y 42)**, toda vez que: 1) dentro de las enseñanzas de las páginas 6 (línea 14) y 7 (línea 7) del capítulo descriptivo se revela **explícitamente** la posibilidad de que el **compuesto farmacológicamente activo sea de carácter ácido** y que el componente hidrosoluble fisiológicamente tolerable sea de naturaleza básica y 2) los ejemplos reportados en la misma memoria descriptiva permiten que la persona medianamente versada en la materia pueda formular una composición farmacéutica que incluya un activo de cualquier naturaleza (ácida o básica) bajo los mismos fundamentos señalados previamente en dicho fragmento de la descripción. Por lo tanto la objeción planteada a este respecto se entiende plenamente superada.

Ahora bien, con relación a los pasos opcionales en los procesos de las reivindicaciones 24 y 40 (nuevas reivindicaciones 23 y 42) es preciso señalar que el contenido de dichas reivindicaciones ha sido modificado de la siguiente manera. El contenido de la reivindicación 24 (nueva reivindicación 23) ahora se encuentra en el grupo de reivindicaciones 23 a 26 que se leen como sigue a continuación:

"23. Un proceso para preparar una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde dicho proceso comprende: disolver un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS, y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; y luego remover el solvente de la solución resultante; ó disolver un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; y luego remover el solvente de la solución resultante.

24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, que además comprende un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23 o 24, que además comprende conformar el producto resultante en formas deseadas.

26. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, que además comprende revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable. "

Por su parte, el contenido de la reivindicación 40 (nueva reivindicación 42) ahora se encuentra en las reivindicaciones 42 a 45 de la siguiente manera:

"42. Un proceso para preparar una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde dicho método comprende co-fundir un compuesto

farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable;

ó comprende co-fusionar un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

43. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 42, que además comprende un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

44. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 42 o 43, que además comprende conformar el producto resultante en formas deseadas.

45. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, que además comprende revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable. "

De lo anterior resulta evidente que con la modificación realizada al capítulo reivindicatorio es claro cuales son los procesos principales y cuales etapas opcionales pueden incluir.

Así las cosas, la objeción planteada por el señor Examinador se entiende plenamente superada, toda vez que **ahora se diferencia claramente cuales etapas corresponden al proceso principal y aquellas etapas que son opcionales. En este punto, es preciso señalar que la inclusión de las nuevas reivindicaciones está debidamente sustentada en las reivindicaciones 24 y 40 presentadas actualmente ante ese Despacho.**

De conformidad con lo anterior, me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso al reclamar la materia objeto de la presente solicitud y cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. ESTRUCTURA DEL NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En vista de las modificaciones presentadas, me permito presentar a ese Despacho un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 51 reivindicaciones que se describen a continuación:

Nueva Reivindicación 1: Corresponde a la reivindicación 1 presentada actualmente ante ese Despacho. Adicionalmente se introdujo un límite superior a la relación entre el componente hidrosoluble fisiológicamente tolerable ácido o básico y el compuesto farmacológico ácido o básico (por lo menos 1:1 a 100:1). Dicha

modificación tiene sustento en la página 15 (líneas 9 y 10) de la memoria descriptiva de la presente invención.

Nuevas Reivindicaciones 2 a 9: Corresponden a las reivindicaciones 2 a 9 presentadas actualmente ante ese Despacho.

Nuevas Reivindicaciones 10 a 20: Corresponden a las reivindicaciones 11 a 21 presentadas actualmente ante esa oficina.

Nueva Reivindicación 21: Esta reivindicación está dirigida a proteger las formas de dosificación de las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud. Dicha reivindicación tiene sustento en la página 165 (líneas 8-11) de la memoria descriptiva.

Nueva Reivindicación 22: Corresponde a la reivindicación 21 actualmente presentada ante esa oficina.

Nuevas Reivindicaciones 23 a 26: Estas reivindicaciones describen claramente uno de los procesos para la obtención de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, así como también las etapas que son opcionales en dicho proceso. Tienen sustento en la reivindicación 24 presentada actualmente ante ese Despacho.

Nuevas Reivindicaciones 27 a 41: Corresponden a las reivindicaciones 25 a 39 que se encuentran actualmente bajo evaluación en esa oficina.

Nuevas reivindicaciones 42 a 45: Estas reivindicaciones reclaman el segundo proceso para la obtención de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, al igual que los pasos que son opcionales en dicho proceso. En este sentido, es preciso aclarar que estas reivindicaciones tienen sustento en la reivindicación 40 que se encuentra presentada actualmente ante esa oficina.

Nuevas Reivindicaciones 46 a 51: Corresponden a las reivindicaciones 41 a 46 presentadas actualmente ante ese Despacho.

Consecuentemente, el capítulo reivindicatorio modificado es claro y conciso al reclamar las composiciones farmacéuticas que son objeto de la presente solicitud, y por lo tanto cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **OBJECCIÓN DE FALTA DE NIVEL INVENTIVO**

Sobre este particular, el señor Examinador señala nuevamente en el Concepto Técnico No. **1311** que la presente solicitud carece de nivel inventivo con base en las enseñanzas de los documentos WO 01/22938 "Antiviral Compositions" (**D2**), WO 99/26607 "Drug delivery systems utilizing liquid cristal structures" (**D3**) y el texto "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (**D4**).

En este sentido, el señor Examinador señala que:

"La reivindicación 1 consiste en: Una composición farmacéutica sólida o semisólida caracterizada porque comprende un compuesto farmacológico básico, Vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

El Estado de la Técnica más cercano es D2 (WO 01/22938) que da a conocer una composición antiviral (dispersión sólida, folios 266-267, pgs 34-35) que comprende: Un compuesto activo básico (compuesto 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenil-oxi)-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo, reclamado en la reivindicación 14, divulgada en el (folio 265, pg 17, líneas 8-9), un ácido hidrosoluble (ácido cítrico, folio 264, pg 10, líneas 5-6).

La composición objeto de esta solicitud se diferencia de las composiciones de D2, en que la primera, contiene Vitamina E TPGS (un tensoactivo), en diferentes proporciones.

El hecho de incluir vitamina E TPGS en las composiciones que se daban a conocer en D2, causa que las composiciones aumenten su solubilidad y como consecuencia presenten una mejor biodisponibilidad.

El Problema Técnico Objetivo esa "como obtener composiciones con mayor solubilidad y como consecuencia, que presenten una mejor biodisponibilidad".

D3 (WO 99/26607) describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante una composición antiviral que contiene vitamina E TPGS, como tensoactivo, para mejorar la solubilidad del compuesto activo y su biodisponibilidad (folio 269, pg 10 y folio 270, pg 14).

Utilizar diferentes proporciones del ingrediente activo (un compuesto activo básico (compuesto 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfeniloxi)-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo)) y del excipiente ácido cítrico, es una labor de optimización de composiciones que corresponde a la labor diaria del experto en la materia.

Por tanto, la reivindicación 1, tal como se reivindica, es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "cómo obtener composiciones con mayor solubilidad y como consecuencia una mejor biodisponibilidad", incluiría vitamina E TPGS, ya revelada en D3, dentro de las composiciones que se enseñan en D2, logrando de ésta forma la composición objeto de esta solicitud.

La reivindicación 8, de acuerdo con la reivindicación 1, agrega un polímero orgánico, la hidroxipropilmetil celulosa; en el folio 267, pg 35, línea 21 de D2, se divulga este polímero.

Entonces las reivindicaciones 1 y sus dependientes 2-23, no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 24, reclama un proceso para preparar la composición de acuerdo a las reivindicaciones 1-20 que comprende: disolver un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; remover el solvente de la solución resultante; formar opcionalmente el producto resultante en formas deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable. Dado que se da la opción de "opcionalmente" el proceso realmente consiste en:

Disolver el compuesto farmacológico básico, con la vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y remover el solvente de la solución resultante.

Disolver tres ingredientes (juntos) para formar una solución, es un proceso que no demuestra ninguna altura inventiva.

Las reivindicaciones 25 a 39 mencionan diferentes métodos de secado para remover el solvente de la solución obtenida en la reivindicación 24, los cuales son muy conocidos en la técnica (Farmacia práctica de Remington), por lo tanto estas reivindicaciones, tampoco son inventivas.

La reivindicación 40, reclama un proceso para preparar la composición de acuerdo a las reivindicaciones 1-20 que comprende: "ó co-fundir un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable; opcionalmente conformar el producto resultante en formas deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable". Dado que se da la opción de "opcionalmente" el proceso, realmente consiste en:

Co-fundir el compuesto farmacológico básico, con la vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

Co-fundir tres ingredientes por un método conocido como la extrusión por fusión no hace que esta reivindicación sea inventiva.

Las reivindicaciones 41-46 mencionan diferentes métodos como: el granulado, pulverizado, revestido, y portadores como: celulosa microcristalina o SiO₂ pirógena (espesante universal) y que el método de granulado se realiza en un equipo granulador de alto corte; los anteriores métodos son muy conocidos en el arte, así como los materiales que sirven de portadores (Farmacia practica de Remington, granulado, pg 2501; revestido capítulo 93, pgs 2520-2534; pulverizado, capítulo 91, pgs 2446-2469), por lo tanto estas reivindicaciones, tampoco son inventivas. "

Con respecto a la anterior objeción, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos a través de los cuales se demuestra que la presente invención es inventiva a la luz de las enseñanzas de los documentos **D2**, **D3** y **D4**:

5.1 Consideraciones relativas al documento WO 01/22938 (D2)

En primer lugar, es preciso señalar a ese Despacho que el citado documento D2, revela composiciones farmacéuticas de compuestos antivirales que pueden ser administrados a mamíferos, particularmente a seres humanos, que sufren de alguna infección de carácter viral. Según los autores de la anterioridad, dichas composiciones comprenden partículas que pueden ser obtenidas al extruir por fusión una mezcla que comprende uno o más compuestos antivirales y uno o más polímeros adecuados solubles en agua y subsecuentemente moler dicha mezcla extruida.

En primer lugar, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las enseñanzas de la anterioridad D2 citada donde de la atenta lectura, notará que **los autores de dicho documento no sugieren ni motivan a la persona medianamente versada en la materia a incluir explícitamente el ácido cítrico dentro de las formulaciones reveladas**, por lo tanto para la persona medianamente versada en la materia no resultaría obvia la selección arbitraria de dicho ácido, más aún cuando la anterioridad menciona por lo menos 26 ácidos diferentes (página 10, líneas 1-8) **que tienen utilidad en la formación de las sales terapéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas (I-A), (I-B) o (I-C) y no como aditivos de carácter ya sea ácido o básico que formen un microambiente que mejore la solubilidad en agua del compuesto farmacológicamente activo**, por lo tanto la selección específica de una sustancia (ácida o básica) que tenga la utilidad deseada por el solicitante, no resulta obvia ni

evidente para la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas del documento D2.

De otra parte, considero de gran importancia señalar que dentro de las enseñanzas del citado documento D2 **no se menciona ni se sugiere que un compuesto como la Vitamina E TPGS mejore la solubilidad y aumente la biodisponibilidad de las sustancias farmacológicamente activas (ácidas o básicas)**, por lo tanto la información contenida en el citado documento D2 no afecta el nivel inventivo de la solicitud que actualmente se encuentra en trámite.

En este orden de ideas, con relación a la inclusión específica de Vitamina E TPGS dentro de todas las realizaciones de la presente invención, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las enseñanzas del capítulo descriptivo de la solicitud que se encuentra actualmente en trámite (página 6, línea 14; página 7, línea 7), donde se menciona la importancia fundamental de la Vitamina E TPGS en el desarrollo de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención.

Allí se señala que:

"Si bien no se desea limitarse a la teoría, se piensa que el perfil de disolución del compuesto farmacológico ventajoso para las composiciones de la invención se logra como resultado de una combinación de los efectos de los componentes de la composición frente a la exposición al agua o a fluidos corporales acuosos.

*En este caso, la composición comprende un compuesto farmacológico básico y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, el agua y el ácido proveen frente a la exposición al agua o a fluidos corporales acuosos un microambiente ácido en el cual la solubilidad del compuesto farmacológico básico es aumentada. **La presencia del surfactante causa un incremento adicional en la solubilidad del compuesto farmacológico produciendo de ese modo una solución supersaturada del compuesto farmacológico.***

*En este caso, la composición comprende un compuesto farmacológico ácido y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable, el agua y la base proveen luego de la administración un microambiente alcalino en el cual la solubilidad del compuesto farmacológico ácido es aumentada. **El surfactante, según lo descrito anteriormente, causa la producción de una solución supersaturada del compuesto farmacológico.***

La solución supersaturada que es creada luego de la administración de las presentes composiciones provee una mayor biodisponibilidad del compuesto farmacológico." (resaltado fuera del texto)

293

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

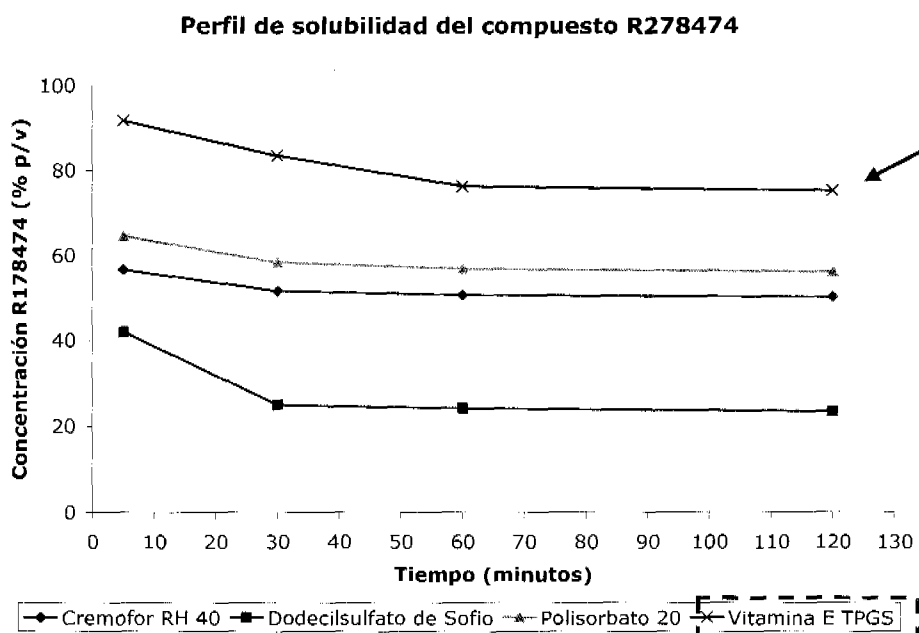
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Siendo evidente de lo anterior que la presencia de dicho surfactante permite alcanzar concentraciones más altas en solución del componente farmacológicamente activo. **Ahora bien, es preciso señalar que la selección de Vitamina E TPGS obedece a los sorprendentes e inesperados resultados obtenidos en las formulaciones en las cuales se incluyó.**

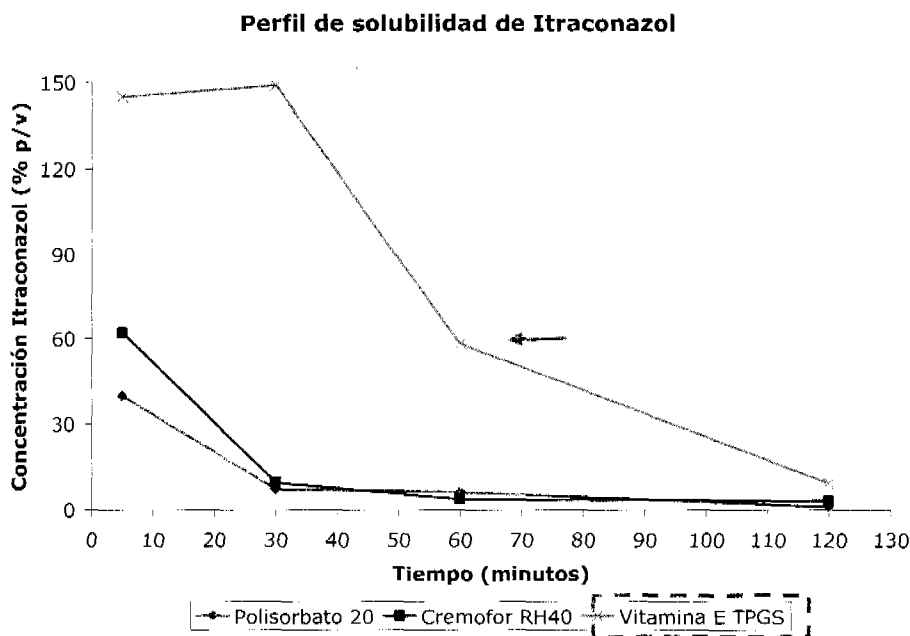
De conformidad con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes resultados de ensayos de determinación del porcentaje de activo en solución en función del tiempo de dos diferentes compuestos farmacológicamente activos (R278474 e Itraconazol), a través de los cuales se demuestra el sorprendente efecto técnico de supersaturación que se presenta al utilizar Vitamina E TPGS como agente surfactante. En este punto es preciso resaltar que el compuesto R278474 corresponde a una de las moléculas con actividad farmacológica incluidas dentro de las realizaciones preferidas de la presente invención.

En primer lugar, se evaluó el porcentaje de activo en solución en función del tiempo del compuesto **R278474** (dicho compuesto es el 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo) utilizando como sustancia ácida fisiológicamente tolerable ácido clorhídrico 0,01N, una temperatura de 37°C y una concentración de surfactante de 2,5% (los surfactantes evaluados fueron Cremofor RH40, Dodecilsulfato de Sodio, Polisorbato 20, y vitamina E TPGS).

Los resultados obtenidos de concentración (%p/v) del compuesto (R278474) farmacológicamente activo en función del tiempo fueron:



De igual manera, se evaluó también el porcentaje de activo en solución en función del tiempo del compuesto **Itraconazol**, utilizando como sustancia ácida fisiológicamente tolerable ácido clorhídrico 0,01N, una temperatura de 37°C y una concentración de surfactante de 2,5% (los surfactantes evaluados fueron Polisorbato 20, Cremofor RH40 y vitamina E TPGS). Los resultados obtenidos de concentración (%p/v) del compuesto farmacológicamente activo en función del tiempo fueron:



De los resultados anteriores es posible concluir que la **vitamina E TPGS**, en efecto, permite alcanzar niveles muy altos de supersaturación comparados con otros surfactantes de uso común dentro del estado de la técnica y por lo tanto es el preferido para las formulaciones de la presente solicitud. En este punto, es preciso señalar que de la información revelada por el documento D2 no resulta obvia ni evidente la elección de vitamina E TPGS, máxime cuando dentro de las enseñanzas de dicho documento **no se menciona la inclusión de ningún surfactante dentro de las formulaciones, por lo tanto, D2 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.**

Visto lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que la materia objeto de la presente solicitud es inventiva a la luz de las enseñanzas del documento D2 y cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5.2 Consideraciones relativas al documento WO 99/26607 (D3)

Por su parte, el documento D3 enseña una matriz de vitamina E TPGS/fármaco que tiene la capacidad de disolverse muy lentamente proporcionando una liberación

controlada de dicho fármaco. A este respecto, los autores del citado documento D3 (página 16, líneas 8-19) señalan que:

"Adicionalmente, el nuevo sistema de transporte TPGS/medicamento de la presente invención proporciona una matriz que se disuelve lentamente que se absorbe en el fluido gastrointestinal en la matriz TPGS, donde un cristal líquido similar a un gel se forma. Este frente de gel forma un cristal líquido límite de una cierta viscosidad en la región donde la disolución del medicamento es la más alta. Este límite establecido entre el cristal líquido/fluido gastrointestinal tiene lugar cuando la velocidad de formación del cristal líquido iguala la velocidad de disolución del cristal en la interfase acuosa, por consiguiente se obtiene una liberación controlada del medicamento en el tracto gastrointestinal. De esta forma, la velocidad de disolución es controlada por la velocidad de disolución del cristal líquido de TPGS y la geometría de la forma de dosificación. Esto permite la liberación controlada de los medicamentos disueltos, que por lo general son lipofílicos o de medicamentos dispersos que son generalmente hidrofílicos." (resaltado fuera del texto)

En este sentido, considero de gran importancia señalar que la presente solicitud **no puede derivarse de forma obvia de las enseñanzas de la anterioridad citada, toda vez que allí no se hace mención a una sustancia de naturaleza hidrosoluble fisiológicamente tolerable bien sea de naturaleza ácida o básica** que genere un microambiente que aumente la solubilidad de los compuestos farmacológicamente activos y por ende su biodisponibilidad.

En este orden de ideas, cabe aquí preguntarse **que motivación encontraría la persona medianamente versada en la materia en las enseñanzas del citado documento D3 para incluir dentro de las formulaciones farmacéuticas de la presente solicitud una combinación que incluyera además de Vitamina E TPGS y el componente farmacológicamente activo, una sustancia hidrosoluble fisiológicamente tolerable de carácter ácido o básico que genere en la solución un microambiente que aumente la solubilidad y biodisponibilidad del medicamento, máxime cuando el problema técnico que resuelven los autores de la anterioridad citada está relacionado con la liberación controlada de medicamentos que usualmente son de administración inmediata como la ciclosporina y no está relacionado con aumentar la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos farmacológicamente activos.**

Así las cosas, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las enseñanzas del Manual Andino del Examinador, relevante publicación preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, que con relación al estudio del Nivel Inventivo de una solicitud de patente señala que:

"Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo cuyos resultados no se deducen del estado de la técnica en forma evidente para un técnico con conocimientos medios en la materia, en la fecha de presentación de la solicitud o de la prioridad reconocida. "

Y habiendo demostrado que la materia objeto de la presente invención no es obvia ni evidente a partir de las enseñanzas del documento D2, es válido concluir que **la solicitud en cuestión tiene Nivel Inventivo a la luz de las enseñanzas del documento D3 y cumple con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

5.3 Consideraciones relativas a la combinación de los documentos D2 y D3

Visto lo anterior, me permito ahora dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos mediante los cuales se demuestra que los ya referenciados documentos D2 y D3, ni aún en combinación sugieren o motivan al técnico medianamente versado en la materia a obtener la materia objeto de la presente solicitud.

En primer lugar, señala el señor Examinador que la persona medianamente versada en la materia tomaría las enseñanzas de las composiciones farmacéuticas reveladas en el documento D2 e incluiría la vitamina E TPGS, guiándose por la información revelada en D3. Por lo tanto, la invención sería obvia a partir de las enseñanzas resultantes de la combinación de los documentos D2 y D3.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes hechos que demuestran que la solicitud en cuestión es novedosa e inventiva:

i) el documento D2 no sugiere el uso de compuestos hidrosolubles fisiológicamente aceptables que sean capaces de aumentar la solubilidad. Por el contrario, la anterioridad citada menciona por lo menos 26 diferentes tipos de ácidos **a partir de los cuales las moléculas allí reveladas pueden formar sales terapéuticamente aceptables**, siendo evidente que dicho documento no motiva a la persona medianamente versada en la materia a la inclusión de ninguna sustancia que mejore la solubilidad ni la biodisponibilidad de los compuestos farmacológicamente activos.

ii) por otra parte, a pesar que el citado documento D3 menciona dentro del estado de la técnica el uso conocido de la vitamina E TPGS como surfactante, **el uso que se le da dentro de las formulaciones farmacéuticas allí reveladas está relacionado con garantizar una liberación controlada del medicamento.** En este sentido, es preciso señalar que dicho documento no sugiere ni motiva a la persona medianamente versada en la materia a incluir un componente como la vitamina E TPGS **con la intención que dicho aditivo aumente de forma drástica**

la solubilidad y la biodisponibilidad del componente farmacológicamente activo, toda vez que el uso para el cual la vitamina E TPGS está destinada dentro de las formulaciones farmacéuticas reveladas en el documento D3 está relacionado con la liberación lenta y controlada del componente farmacológicamente activo.

En este orden de ideas, es claro que el técnico con conocimiento medio en la materia no encontraría ninguna sugerencia en las enseñanzas del documento D3 para incluir la vitamina E TPGS dentro de las enseñanzas reveladas en el citado documento D2, máxime cuando el efecto técnico alcanzado por el uso de la vitamina E TPGS en el documento D3 es el contrario al obtenido por los autores de la presente solicitud. Por lo tanto, la combinación de las enseñanzas reveladas de los documentos D2 y D3 no conduce de forma obvia ni evidente a la materia de la presente invención.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador a las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, relevante publicación preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina; la cual con relación al estudio del nivel inventivo de las solicitudes de patente señala que:

*"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación** que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)."*² (Resaltado fuera de texto)

Siendo claro que, ha quedado completamente demostrado que **los ya mencionados documentos D2 y D3 no pueden afectar la altura inventiva de la presente solicitud, toda vez que dichos documentos no sugieren y no motivan al técnico medianamente versado en la materia a obtener la materia objeto de la invención en cuestión. Por lo tanto, la misma cumple a cabalidad con lo establecido en el artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

5.4 Consideraciones relativas al documento "Remington: The science and practice of the pharmacy" (D4)

De otra parte, manifiesta el señor Examinador que los procesos reclamados en las reivindicaciones 24 a 26 no tienen nivel inventivo, toda vez que dichos procesos de disolución y evaporación, granulado, extrusión, entre otros son ampliamente conocidos por la persona con conocimientos medios en formulaciones farmacéuticas.

² Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, Perú 2004. Página 77

En este orden de ideas y habiendo demostrado el indudable nivel inventivo de las composiciones farmacéuticas de la solicitud en cuestión, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador a las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, relevante publicación preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, que con relación al nivel inventivo de un proceso señala que:

*"Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, **si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones de producto.**"*

³(resaltado fuera del texto)

Y siendo pues evidente el nivel inventivo de la composición farmacéutica reivindicada, es claro también que el método para producir la composición es novedoso e inventivo también.

En vista de todo lo anterior, **es claro que la composición farmacéutica que es objeto de la presente solicitud es inventiva a la luz de las enseñanzas de los documentos D2, D3 y D4, por lo tanto cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

6. CONCLUSIÓN

En primer lugar, es necesario resaltar que a través de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, se hace completamente claro cual es el alcance de la materia reclamada en la presente solicitud, razón por la cual se superan las objeciones presentadas a este respecto por el señor Examinador.

De otra parte, es preciso señalar que a través de los argumentos presentados se demostró que las composiciones farmacéuticas que comprenden la materia objeto de la presente solicitud presentan la altura inventiva exigida por la Ley, toda vez que las enseñanzas de los documentos WO 01/22938 (D2), WO 99/26607 (D3) y el texto *"Remington: The science and practice of pharmacy"*, no sugieren ni motivan a la persona medianamente versada en la materia a obtener las composiciones farmacéuticas que son objeto de la solicitud en cuestión.

7. Anexo me permito presentar copia de las páginas 180 a 187 que corresponden al nuevo Capítulo Reivindicatorio que consta de 51 nuevas reivindicaciones, **que reemplaza al actualmente presentado** y en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente;

³ Secretaría General De La Comunidad Andina. "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina"; Lima, 2004; página 80.

249

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

BOGOTÁ, D.C. 25 AGO. 2010

El Notario 41 del Distrito de Bogotá, D.C. en su calidad de Notario Público, ha otorgado el presente documento a favor de la Sra. *Alicia Lloreda Ricaurte*, identificada con C.C. No. *39.690.713*, quien en virtud de la presente escritura pública, ha otorgado el privilegio de patente solicitado.

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

2017
200

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida o semi-sólida caracterizada porque comprende un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, y porque la relación de ácido:compuesto farmacológico es de por lo menos 1:1 a 100:1 en peso; ó caracterizada porque la composición comprende un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable, y porque la relación de base:compuesto farmacológico es de por lo menos 1:1 a 100:1 en peso.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, y porque la relación de ácido:compuesto farmacológico es de por lo menos 1:1 en peso.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto farmacológico básico, la vitamina E TPGS y el ácido están íntimamente mezclados, ó en donde el compuesto farmacológico ácido, la vitamina E TPGS y la base están íntimamente mezclados.

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto farmacológico básico, la vitamina E TPGS y el ácido están íntimamente mezclados.

5. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el estado físico de dicha composición es una dispersión sólida.

6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el ácido se selecciona entre ácido cítrico, fumárico, tartárico, maleico, málico, succínico, oxálico, malónico, benzoico, mandélico y ascórbico.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, donde el ácido es ácido cítrico.

8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, la cual comprende adicionalmente un polímero orgánico.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, donde el polímero se selecciona entre:

- alquilcelulosas tales como metilcelulosa;
- hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa;
- hidroxialquilalquilcelulosas tales como hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa;
- carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa;
- sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa de sodio;
- carboxialquilalquilcelulosas tales como carboximetiletilcelulosa;
- ésteres de carboxialquilcelulosa;
- almidones;
- pectinas tales como carboximetilamilopectina de sodio;
- derivados de quitina tales como quitosán;
- heparina y heparinoides;
- polisacáridos tales como ácido algínico, sus sales de metales alcalinos y de amonio;
- carrageeninas, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma de guar y goma de xantano;
- ácidos poliacrílicos y las sales de los mismos;
- ácidos polimetacrílicos y las sales de los mismos, copolímeros de metacrilato;
- polivinilalcohol; y,
- polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, óxidos de polialquileo tales como óxido de polietileno y óxido de

polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo poloxámeros y poloxaminas.

10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, donde el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, la cual provee liberación sostenida del fármaco, caracterizada porque comprende un polímero hidrosoluble que tiene una viscosidad aparente de más de 1.000 mPa.s cuando se disuelve en una solución acuosa al 2% a 20°C.

12. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto farmacológico no es más que escasamente soluble en agua.

13. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto farmacológico se selecciona entre:

4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;

4-[[2-[(cianofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrilo;

4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;

4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfeniloxi)-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;

ó un N-óxido, una sal de adición, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

14. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la vitamina E TPGS está presente en una concentración entre 1% y 70% en peso relativo al peso total de vitamina E TPGS, ácido y fármaco.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la vitamina E TPGS está presente en una concentración entre 5% y 55% en peso relativo al peso total de vitamina E TPGS, ácido y fármaco.

c99
303

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la vitamina E TPGS está presente en una concentración entre el 10% y el 50% en peso relativo al peso total de vitamina E TPGS, ácido y fármaco.

17. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la razón peso a peso de vitamina E TPGS a fármaco está en el rango entre 100:1 y 1:5.

18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la razón peso a peso de vitamina E TPGS a fármaco está en el rango entre 50:1 y 1:2.

19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la razón peso a peso de vitamina E TPGS a fármaco está en el rango entre 10:1 a 1:1.

20. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

21. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 20, en forma de parches, tabletas, tabletas bucales, pastillas, tapones de oído, tapones de nariz, tabletas revestidas, cápsulas, supositorios, chicle, geles, polvos, gránulos, jarabes y dispersiones.

22. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 20, donde dicha composición es cargada en una cápsula estándar, o alternativamente se mezcla con agentes de volumen y se comprime en tabletas.

23. Un proceso para preparar una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde dicho proceso comprende: disolver un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS, y un ácido

25 304

hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; y luego remover el solvente de la solución resultante;

ó disolver un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; y luego remover el solvente de la solución resultante.

24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, que además comprende un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23 o 24, que además comprende conformar el producto resultante en formas deseadas.

26. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, que además comprende revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable.

27. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en donde el solvente es removido mediante secado por pulverización.

28. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en donde el solvente es removido mediante secado por congelación.

29. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en donde el solvente es un fluido supercrítico.

30. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el fluido supercrítico es removido mediante descompresión.

31. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 29 o 30, en donde la tecnología de fluido supercrítico es RESS (rápida expansión de soluciones supercríticas) ó PGSS (partículas de soluciones saturadas con gas).

32. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en donde adicionalmente al solvente se incluye un fluido supercrítico.

33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la tecnología de fluido supercrítico es GAS (gas antidisolvente), SEDS (dispersión intensificada en solución por fluidos supercríticos), ASES (sistema de extracción de disolvente en aerosol), SAS (antidisolvente supercrítico) ó PCA (precipitación con antidisolvente comprimido).

34. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en donde la solución es recubierta, pulverizada o granulada sobre un portador apropiado, seguido por la evaporación del solvente.

35. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34, en donde la solución es granulada sobre un portador apropiado, seguido por la evaporación del solvente.

36. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34 o 35, en donde el solvente es evaporado mediante secado a temperaturas elevadas y/o bajo vacío ó mediante la aplicación de microondas.

37. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34 o 35, en donde el portador es celulosa microcristalina, SiO_2 humeado ó un núcleo inerte.

38. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 37, en donde el portador es SiO_2 humeado.

39. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, en donde el proceso es llevado a cabo en un granulador de alto corte.

40. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en donde el proceso es realizado en una extrusora.

41. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la solución de los componentes de la composición es granulada sobre un portador apropiado y el polvo húmedo es extruído.

42. Un proceso para preparar una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde dicho método comprende co-fundir un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable;

ó comprende co-fusionar un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

43. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 42, que además comprende un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

44. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 42 o 43, que además comprende conformar el producto resultante en formas deseadas.

45. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, que además comprende revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable.

46. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45, en donde la co-fundición es desarrollada mediante extrusión por fusión.

47. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45, en donde el material fundido es granulado, pulverizado o recubierto sobre un portador apropiado.

48. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 47, en donde el material fundido es granulado sobre un portador apropiado.

49. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 47 o 48, en donde el portador es celulosa microcristalina, SiO_2 humeante ó un núcleo inerte.

50. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 49, en donde el portador es SiO_2 humeante.

248
307

51. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 50, en donde el proceso es llevado a cabo en un granulador de alto corte.

ANTIVIRAL COMPOSITIONS

- 5 The present invention concerns pharmaceutical compositions of antiviral compounds which can be administered to a mammal, in particular a human, suffering from a viral infection. These compositions comprise particles obtainable by melt-extruding a mixture comprising one or more antiviral compounds and one or more appropriate water-soluble polymers and subsequently milling said melt-extruded mixture.
- 10 The antiviral compounds constituting the pharmaceutical compositions of the present invention are dispersed in a carrier by melt-extrusion to obtain a solid dispersion in order to improve their bio-availability.
- 15 Compounds structurally related to the present antiviral compounds are disclosed in the prior art.
- Pharmazie (1990), 45(4), p 284 discloses trisubstituted derivatives of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine having anti-bacterial activity.
- 20 Chem. Abstr. (1990), 112, no. 1 concerns synthesis of fluorinated derivatives of 1,3,5-triazine as potential bactericidal agents.
- Chem. Abstr. (1988), 108, no. 15 describes 2,4,6-mixed functional substituted 1,3,5-triazines as anti-convulsives.
- Chem. Abstr. (1983), 98, no. 11 concerns the preparation of *p*-(2,4-diarylamino-6-*S*-triazinylamino)-benzaldehyde/acetophenone thiosemicarbazones as potential
- 25 tuberculostatic agents.
- Chem. Abstr. (1981), 95, no. 4 describes the preparation of polypyromellitimides containing dialkylamino-type melamine units.
- Chem. Abstr. (1975), 83, no. 23 describes optically active *S*-triazine derivatives.
- 30 FR-A-2099730 concerns diamino-, and dinitro-*S*-triazines, which can be used for the preparation of polymeric material and colorants.
- EP-A-0795549 discloses bis-aryloxy(amino)-triazinyl-oxy(amino)aryl derivatives as antiviral agents.
- Ashley et al. (J. Chem. Soc. (1960), January 1, pp 4525-4532) describes
- 35 amidinoanilino-1,3,5-triazines having potential trypanocidal activity.
- WO 91/18887 discloses diaminopyrimidines as gastric acid secretion inhibitors.
- EP-A-0588762 concerns the use of *N*-phenyl-2-pyrimidinamine derivatives as proteinkinase C-inhibitors and anticancer agents.

300
305

-39-

However, the friction of the material within the extruder may also provide a substantial amount of energy to the mixture and aid in the formation of a homogenous melt of the components.

- 5 A person skilled in the art will easily recognize the most appropriate extruder, such as, for example, a single screw, a twin screw extruder or a multi-screw extruder, for the preparation of the subject-matter of the present invention.

- 10 Spray-drying of a solution of the components also yields a solid dispersion of said components and may be a useful alternative to the melt-extrusion process, particularly in those cases where the water-soluble polymer is not sufficiently stable to withstand the extrusion conditions and where residual solvent can effectively be removed from the solid dispersion. Yet another possible preparation consists of preparing a solution of the components, pouring said solution onto a large surface so as to form a thin film,
15 and evaporating the solvent therefrom.

- The solid dispersion product is milled or ground to particles having a particle size of less than 1500 μm , preferably less than 400 μm , more preferably less than 250 μm , and most preferably less than 125 μm . The particle size proves to be an important factor
20 determining the speed with which a particular dosage form can be manufactured on a large scale. For instance, for capsules, the particle size may range preferably from 100 to 1500 μm ; for tablets the particle size is preferably less than 250 μm . The smaller the particles, the faster the tableting speed can be without detrimental effects on their quality. The particle size distribution is such that more than 70% of the particles
25 (measured by weight) have a diameter ranging from about 50 μm to about 1400 μm , in particular from about 50 μm to about 200 μm , more in particular from about 50 μm to about 150, and most in particular from about 50 μm to about 125 μm . Particles of the dimensions mentioned herein can be obtained by sieving them through nominal standard test sieves as described in the CRC Handbook, 64th ed., page F-114. Nominal
30 standard sieves are characterized by the mesh/hole width (μm), DIN 4188 (mm), ASTM E 11-70 (No), Tyler® (mesh) or BS 410 (mesh) values. Throughout this description, and in the claims hereinafter, particle sizes are designated by reference to the mesh/hole width in μm and to the corresponding Sieve No. in the ASTM E11-70 standard.

35

Preferred are particles wherein the compound of formula (I-A), (I-B) or (I-C) is in a non-crystalline phase as these have an intrinsically faster dissolution rate than those

301
2/00

-40-

wherein part or all of the compound of formula (I-A), (I-B) or (I-C) is in a microcrystalline or crystalline form.

Preferably, the solid dispersion is in the form of a solid solution comprising (a) and (b).

- 5 Alternatively, it may be in the form of a dispersion wherein amorphous or microcrystalline (a) or amorphous or microcrystalline (b) is dispersed more or less evenly in a solid solution comprising (a) and (b).

- 10 Preferred particles are those obtainable by melt-extrusion of the components and grinding, and optionally sieving. More in particular, the present invention concerns particles consisting of a solid solution comprising two parts by weight of a compound of formula (I-A), (I-B) or (I-C) and three parts by weight of hydroxypropyl methylcellulose HPMC 2910 5 mPa.s, obtainable by blending said components, melt-extruding the blend at a temperature in the range of 20°C - 300°C, grinding the
- 15 extrudate, and optionally sieving the thus obtained particles. The preparation is easy to perform and yields particles of a compound of formula (I-A), (I-B) or (I-C) that are free of organic solvent.

- The particle as described hereinabove may further comprise one or more
- 20 pharmaceutically acceptable excipients such as, for example, plasticizers, flavors, colorants, preservatives and the like. Said excipients should not be heat-sensitive, in other words, they should not show any appreciable degradation or decomposition at the working temperature of the melt-extruder.

- 25 In the current formulations (compound of formula (I-A), (I-B) or (I-C):HPMC 2910 5 mPa.s), the amount of plasticizer is preferably small, in the order of 0 % to 15 % (w/w), preferably less than 5 % (w/w). With other water-soluble polymers though, plasticizers may be employed in much different, often higher amounts because plasticizers as mentioned hereinbelow lower the temperature at which a melt of (a), (b) and plasticizer
- 30 is formed, and this lowering of the melting point is advantageous where the polymer has limited thermal stability. Suitable plasticizers are pharmaceutically acceptable and include low molecular weight polyalcohols such as ethylene glycol, propylene glycol, 1,2 butylene glycol, 2,3-butylene glycol, styrene glycol; polyethylene glycols such as diethylene glycol, triethylene glycol, tetraethylene glycol; other polyethylene glycols
- 35 having a molecular weight lower than 1,000 g/mol; polypropylene glycols having a molecular weight lower than 200 g/mol; glycol ethers such as monopropylene glycol monoisopropyl ether; propylene glycol monoethyl ether; diethylene glycol monoethyl ether; ester type plasticizers such as sorbitol lactate, ethyl lactate, butyl lactate, ethyl

302
341

-41-

glycolate, allyl glycollate; and amines such as monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, monoisopropanolamine; triethylenetetramine, 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol and the like. Of these, the low molecular weight polyethylene glycols, ethylene glycol, low molecular weight polypropylene glycols and especially propylene glycol are preferred.

Once the extrudate is obtained, it can be milled and sieved, and it can be used as ingredient to make pharmaceutical dosage forms.

- 10 The particles of the present invention can be formulated into pharmaceutical dosage forms comprising a therapeutically effective amount of particles. Although, at first instance, pharmaceutical dosage forms for oral administration such as tablets and capsules are envisaged, the particles of the present invention can also be used to prepare pharmaceutical dosage forms e.g. for rectal administration. Preferred dosage
- 15 forms are those adapted for oral administration shaped as a tablet. They can be produced by conventional tableting techniques with conventional ingredients or excipients and with conventional tableting machines. As mentioned above, an effective antiviral dose of a compound of formula (I-A), (I-B) or (I-C) ranges from about 1 mg to about 1000 mg per unit dosage form, and preferably is about 200 to 400
- 20 mg or 5 to 200 mg per unit dosage form depending on the particular compound being used. When one considers that the weight-by-weight ratio of (a) : (b) is maximally about 1 : 1, then it follows that one dosage form will weigh at least 10 to 800mg. In order to facilitate the swallowing of such a dosage form by a mammal, it is advantageous to give the dosage form, in particular tablets, an appropriate shape.
- 25 Tablets that can be swallowed comfortably are therefore preferably elongated rather than round in shape. Especially preferred are biconvex oblate tablets. As discussed hereunder in more detail, a film coat on the tablet further contributes to the ease with which it can be swallowed.
- 30 Tablets that give an immediate release of a compound of formula (I-A), (I-B) or (I-C) upon oral ingestion and that have good bioavailability are designed in such a manner that the tablets disintegrate rapidly in the stomach (immediate release) and that the particles which are liberated thereby are kept away from one another so that they do not coalesce, give local high concentrations of a compound of formula (I-A), (I-B) or (I-C)
- 35 and the chance that the drug precipitates (bioavailability). The desired effect can be obtained by distributing said particles homogeneously throughout a mixture of a disintegrant and a diluent.

503
312

-43-

present invention, but when used the coloring agent can be present in an amount up to 3.5 % based on the total tablet weight.

5 Flavors are optional in the composition and may be chosen from synthetic flavor oils and flavoring aromatics or natural oils, extracts from plants leaves, flowers, fruits and so forth and combinations thereof. These may include cinnamon oil, oil of wintergreen, peppermint oils, bay oil, anise oil, eucalyptus, thyme oil. Also useful as flavors are vanilla, citrus oil, including lemon, orange, grape, lime and grapefruit, and fruit essences, including apple, banana, pear, peach, strawberry, raspberry, cherry,
10 plum, pineapple, apricot and so forth. The amount of flavor may depend on a number of factors including the organoleptic effect desired. Generally the flavor will be present in an amount from about 0 % to about 3 % (w/w).

As known in the art, tablet blends may be dry-granulated or wet-granulated before
15 tableting. The tableting process itself is otherwise standard and readily practised by forming a tablet from desired blend or mixture of ingredients into the appropriate shape using a conventional tablet press.

Tablets of the present invention may further be film-coated to improve taste, to provide
20 ease of swallowing and an elegant appearance. Many suitable polymeric film-coating materials are known in the art. A preferred film-coating material is hydroxypropyl methylcellulose HPMC, especially HPMC 2910 5 mPa.s. Other suitable film-forming polymers also may be used herein, including, hydroxypropylcellulose, and acrylate-methacrylate copolymers. Besides a film-forming polymer, the film coat may further
25 comprise a plasticizer (e.g. propylene glycol) and optionally a pigment (e.g. titanium dioxide). The film-coating suspension also may contain talc as an anti-adhesive. In immediate release tablets according to the invention, the film coat is small and in terms of weight accounts for less than about 3 % (w/w) of the total tablet weight.

30 Preferred dosage forms are those wherein the weight of the particles is at least 40 % of the total weight of the total dosage form, that of the diluent ranges from 20 to 40 %, and that of the disintegrant ranges from 3 to 10 %, the remainder being accounted for by one or more of the excipients described hereinabove.

35 The present invention further concerns a process of preparing particles as described hereinbefore, characterized by blending the components, extruding said blend at a temperature in the range of 20 - 300 °C, grinding the extrudate, and optionally sieving the particles.

30A
3/13

DRUG DELIVERY SYSTEMS
UTILIZING LIQUID CRYSTAL STRUCTURES

5 I. FIELD OF THE INVENTION.

This invention relates to the field of pharmaceutical drug compositions and delivery devices, and particularly to the use of substances and devices that form liquid crystal structures to enhance the solubility and control the release of active drug compounds in the patient. The present invention solves solubility and toxic side effect problems associated with prior art immediate release formulations of certain highly insoluble drugs, e.g., cyclosporine. In particular, the present invention utilizes the ability of Vitamin E TPGS to form liquid crystal structures with gastric fluid to enhance drug solubility, and further employs dosage forms with impermeable or semi-permeable barriers to control drug release over time, thereby providing a means for lowering dose within the therapeutic window.

15 II. BACKGROUND OF THE INVENTION

A. Technical Background.

1. Drugs.

A drug is broadly defined as a chemical agent or medicinal substance that therapeutically affects the living processes of a patient. To perform its characteristic therapeutic activity, a therapeutic amount of a drug compound must be made bioavailable, i.e., it must be able to get to its site of action in the patient, via the blood stream, in the case of an oral or parenteral drug formulation. With respect to oral drug formulations (e.g., tablets, caplets, and capsules), a therapeutic amount of the drug must be first released from the dosage form over a given time in the gut, and, must be solubilized and absorbed in the gastrointestinal tract. After absorption, the active drug compound is metabolized, passes through the liver, and then it (and/or one or more of its metabolites) enters the general circulatory system towards the site of action. Thus, proper drug release from the dosage form, and solubilization of the active drug compound in the GI tract, are the critical first steps in the development of oral drug therapies.

305
2/14

The present invention relates to drug delivery systems that utilize liquid crystal structures and other means to dissolve and control the rate of dissolution of drug compounds, e.g., cyclosporine and nifedipine, that are poorly soluble in the gastrointestinal tract.

5 Medicinal substances which can be used in the present invention are varied and include, but are not limited to, antitussives, antihistamines, decongestants, alkaloids, mineral supplements, laxatives, vitamins, antacids, ion exchange resins, anti-cholesterolemics, anti-lipid agents, antiarrhythmics, antipyretics, analgesics, appetite suppressants, expectorants, anti-anxiety agents, 10 anti-ulcer agents, anti-inflammatory substances, coronary dilators, cerebral dilators, peripheral vasodilators, anti-infectives, psycho-tropics, antimanics, stimulants, gastrointestinal agents, sedatives, antidiarrheal preparations, anti-anginal drugs, vasodilators, anti-hypertensive drugs, vasoconstrictors, migraine treatments, antibiotics, tranquilizers, anti-psychotics, antitumor drugs, anticoagulants, 15 antithrombotic drugs, hypnotics, anti-emetics, anti-nauseants, anti-convulsants, neuromuscular drugs, hyper- and hypoglycemic agents, thyroid and antithyroid preparations, diuretics, antispasmodics, uterine relaxants, mineral and nutritional additives, anti-obesity drugs, anabolic drugs, erythropoietic drugs, anti-asthmatics, cough suppressants, mucolytics, anti-uricemic drugs and mixtures thereof. Popular 20 H₂-antagonists which are contemplated for use in the present invention include cimetidine, ranitidine hydrochloride, famotidine, nizatidine, ebrotidine, mifentidine, roxatidine, pisatidine and aceroxatidine. Analgesics include aspirin, acetaminophen, and acetaminophen plus caffeine, ibuprofen. Other preferred active drugs for use in this invention include anti-diarrheals such as immodium AD. Also contemplated for 25 use herein are anxiolytics such as Xanax; antipsychotics such as clozaril and Haldol; non-steroidal anti-inflammatories (NSAIDs) such as Voltaren and Lodine; anti-histamines such as terfenadine, Hismanal, Relafen, and Tavist; antiemetics such as Kytril and Cesamet; bronchodilators such as Bentolin, Proventil; antidepressants such as Prozac, Zoloft, Paxil and Buspar; antimigraines such as Imigran, ACE-inhibitors such as Vasotec, Capoten and Zestril; Anti-Alzheimers agents, such as 30 Nicergoline; and Ca^H-Antagonists such as Procardia, Adalat, and Calan, and salts thereof.

Especially preferred drugs for use in this invention are the immunosuppressants, e.g., the cyclosporins, and calcium antagonists, e.g., nifedipine and

380 315

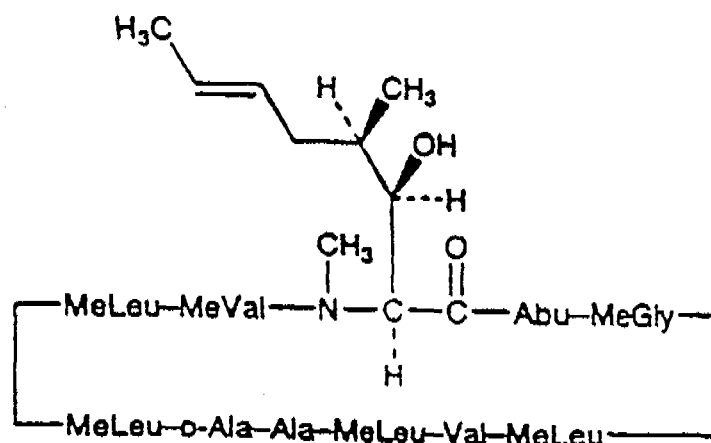
Diltiazem-HCL. As discussed below, the present invention can be used for both hydrophilic and lipophilic drugs.

2. Cyclosporine, Nifedipine and Diltiazem-HCL.

5 The cyclosporins comprise class of structurally distinctive, cyclic, poly-N-methylated endecapeptides, possessing pharmacological activity, including, immunosuppressive, anti-inflammatory and/or anti-parasitic activity. Cyclosporine, also known as Cyclosporin A (see chemical structure shown below), was one of the first Cyclosporins to be isolated. See U.S. Pat. No. 5,342,625 to Birgit *et al.*

10 Cyclosporine is a cyclic polypeptide immunosuppressant agent consisting of 11 amino acids, and is produced in nature as a metabolite by the fungus species *Beauveria nivea*. See PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, 51st Ed. (1997), p. 2405.

The chemical structure of cyclosporine is:



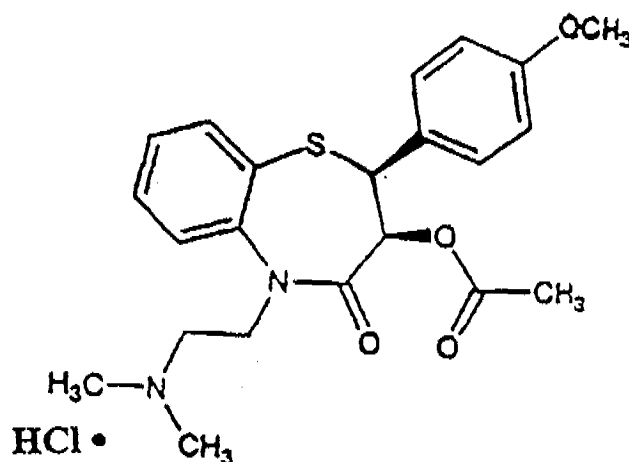
25 The present invention is intended to cover compositions of and methods employing the use of the cyclosporin class, which can be described as a group of nonpolar cyclic oligopeptides with immunosuppressant activity. This include Cyclosporins A, B, C, D and G. Cyclosporins are practically water-insoluble substances formed from neutral, hydrophobic amino acids. As a consequence of

30 their high molecular weight (over 1000), poor water solubility, the cyclosporins are absorbed only to an insignificant extent from the gastrointestinal tract when administered orally. See U.S. Patent No. 5,430,017 to Antalné *et al.* After oral administration, the bioavailability of cyclosporine or cyclosporin A is markedly poor

30x
3/26

Diltiazem Hydrochloride, or benzothiazepin-4(5H)-one, 3-(acetyloxy)-5[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-, (+)-*cis*-, monohydrochloride (see chemical structure below), is a potent coronary vasodilator. Diltiazem·HCl is freely soluble in water. It is 80% absorbed orally, but only 40 to 60% of an oral dose reaches the systemic circulation because of first-pass metabolism.

The chemical structure of diltiazem hydrochloride is:



Diltiazem·HCl is metabolized extensively to several metabolites, some of which have weak coronary vasodilator activity. Less than 4% of the drug appears unchanged in the urine, and plasma half-life is about 4 hours. Diltiazem may reach saturation kinetics after single doses of greater than 60 mg. For these reasons, it is desirable to provide a one to two per day controlled release form of diltiazem hydrochloride. Diltiazem side effects include hypotension, itching, burning, flushing, arrhythmia, and atrial flutter. Diltiazem forms a solid dispersion with Vitamin E TPGS.

3. Drug Formulations.

Once pharmacologic activity for a drug compound becomes known, the next objectives are to design drug product systems and/or devices that will effectively and efficiently deliver the compound to its active site. Moreover, after a system is developed and used, skilled drug formulators will often seek to improve or completely re-design it with the goal of optimizing drug delivery.

Broadly speaking, drug delivery systems include those that deliver the active drug compound by topical, aerosol, oral, injectable or rectal means. The oral

308
317

dosage forms include tablets, capsules, gel capsules, syrups, suspensions, emulsions, micro-emulsions, pre-emulsion concentrates, and similar systems.

5 The development of an oral dosage form for an active drug is often driven by solubility concerns. The drug formulation, *i.e.*, the combining of the active drug compound together with other inactive compounds and ingredients, will affect the amount or concentration of the drug compound that gets to the active site over the course of a given time period. The composition of the drug formulation directly affects the solubilization of the drug compound in the gastrointestinal tract, and consequently the extent and rate of the absorption of the active drug compound into the blood stream. In addition, the therapeutic value of a drug is also affected by the rate in which the drug dose is released from the delivery system itself, which in turn affects the rate and extent of solubilization of the active compound in the gastrointestinal tract prior to absorption.

10 The formulation of an acceptable dosage form for the delivery of a drug compound to the active site in the human body is a complex process involving trial and error. The development of an oral formulation for an insoluble or poorly soluble drug often involves the designing of a system that will affect the pH of the micro-environment surrounding the drug form in the gastrointestinal tract after ingestion.

15 In particular, the formulation may contain disintegrants and/or other agents that work to increase or decrease the pH of the micro- environment, and thus enhance drug dissolution. In addition, the drug may also be granulated to reduce its particle size and/or increase the surface area that is exposed to the gastric fluid. The amount of exposed surface area will affect the rate of drug dissolution and thus the amount of active drug that will be absorbed by the patient.

20 With respect to drug compounds of very poor or limited solubility, like cyclosporine, skilled formulators have used co-solvents, surfactants or wetting agents to reduce the surface tension of the liquid environment of the gastric fluid in which the active drug is to be dissolved. These agents wet the active drug more quickly so that more of the drug is exposed to the gastric fluid in a shorter time, and may enhance its dissolution. Common types of surfactants and co-solvents that can be used include the cationic, anionic (*e.g.*, sodium lauryl sulfate and gelatin), and nonionic (*e.g.*, MYRG) types, as well as such co-solvents as the polyethylene glycols ("PEGs").

309
118

given time, usually within a few hours after dosing. The design of conventional oral drug delivery systems, including the cyclosporine formulations of the prior art, is generally based on getting the fastest possible rate of drug dissolution, often at the risk of creating undesirable, dose related side effects.

5 The goal of a controlled release formulation is to improve the therapeutic value of the active drug component by reducing the ratio of the maximum and minimum plasma drug combination (C_{max}/C_{min}) while maintaining drug plasma levels within the therapeutic window. The controlled release form seeks to give a drug with sufficient frequency and dose so that the ratio C_{max}/C_{min} in plasma at
10 steady state is less than the therapeutic index, and to maintain drug levels at constant effective concentrations. In principle, in order to keep a constant plasma drug level, the drug formulation should be designed to provide an input rate into the body that is or approaches zero order, although *in vivo* profiles rarely match zero order kinetics based on *in vitro* models. The dosage forms of the present invention
15 can be constructed along zero order, first order, or conventional release systems.

 The type of controlled release systems that involve continuous or controlled release of the active drug employ dissolution control, diffusion control, a combination of dissolution and diffusion control, ion-exchange resins, osmotically controlled devices, slow dissolving salts or complexes, and pH independent
20 formulations. These systems include tablet or similar formulations impregnated with water insoluble waxes, such as fatty acids, caruba wax, and bees wax, or polymers, such as polyethylene, polypropylene, methacrylates, silicones, and PVC. When gastric fluid penetrates the surface of a polymer-impregnated tablet, the drug dissolves and diffuses through the polymer network. Other systems in these
25 categories employ the encapsulation or microencapsulation of the drug particles with a slowly dissolving material prior to tablet compression. See Gupta and Robinson, *supra*; EUDRAGIT brochure: "EUDRAGIT Powders for Direct Compression," Hüls America Inc, Somerset, New Jersey; and UNION CARBIDE brochure: "SENTRY POLYOX, Water-Soluble Resins, NF In Sustained-Release Oral Pharmaceutical
30 Applications," Union Carbide, Danbury CT (1995).

 Other controlled release formulations are comprised of hydrophilic systems wherein a preparation of hydrophilic polymers, such as hydroxy propyl methyl cellulose, methyl cellulose, sodium carboxy methyl cellulose, polyethylene oxide polymers, natural gums and starches, is dispersed together with the drug and

316

other excipients. These hydrophilic systems work by the uptake of the gastric fluid by the polymer, which is followed by swelling, dissolution of the drug, and diffusion through the swollen complex. Alternatively, they may work by the swelling of the complex and then erosion or dissolution of the polymer complex. See Gupta and Robinson, *supra*.

Generally, controlled delivery of lipophilic drugs requires techniques different than those employed with hydrophilic drugs. Lipophilic drugs must be solubilized and are, preferably, released in a controlled fashion, whereas hydrophilic drugs tend naturally to increase the rate at which water absorption and drug diffusion occurs. Consequently, a hydrophilic drug form must be modified to slow down the delivery.

The present invention, however, does not depend on the lipophilicity or hydrophilicity of the drug component because it functions by gradual surface dissolution of liquid crystal structures. As discussed below, the Vitamin E TPGS component of formulations within the scope of the present invention serves not only to solubilize lipophilic drugs and to disperse hydrophilic drugs, but also establishes a viscous liquid crystal gel structure at the dosage form/water interface, at which the dosage form slowly erodes as it goes into solution. See e.g. Figure [3]. Thus, controlled diffusion of both hydrophilic and lipophilic drugs formulated in accordance with the present invention can be achieved.

In general, the advantages of controlled release systems may include reduced dosing frequency, better patient convenience and compliance, reduced gastrointestinal side effects and/or toxic side effects, fewer fluctuating plasma drug levels, more uniform drug effect, and lesser total dose.

It is particularly desirable to employ a controlled release system for cyclosporine as an alternative to the immediate release cyclosporine drug products of the prior art, e.g., NEORAL and SANDIMMUNE. The prior art cyclosporine products can result in toxic side effects, including nephrotoxic effects, due to the rapid release and absorption of high blood concentrations of the drug. See PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, 51st Ed. (1997), p. 2405 (black box warning). Nephrotoxicity is believed to be a serious side effect caused by cyclosporine, and is dose related. When the dose is reduced, or another immunosuppressive agent is substituted, renal function improves. See e.g., Valentine HA, Shroeder IS, N. Engl. J. Med. 1995; 333: 660-661.

37
370

a solid mass was obtained. A small amount, approximately 500 mg of the solid mixture was scraped from the vial and then added to 5 ml of water at 35°C.

It was first observed that the TPGS/cyclosporine/water mixture produced a hazy suspension of the TPGS and cyclosporine in the water, and it was not at first believed that a clear solution was achieved. However, the mixture was left intact over night. Upon observation of the vial the next day, the water/TPGS/cyclosporine mixture was clear, and without precipitate, indicating that the cyclosporine was either in a true molecular solution, or in a colloidal solution where the particle size of the cyclosporine was below the human visible range, i.e., below 100 nm, as defined by *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., pp. 207, 272 (Mack Publishing Co., Easton, PA).

Example 2

The objective of this experiment was to see if that of Example 1 could be repeated with the same results.

The materials, percentages, and methods were the same as those in Example 1. The same results were achieved. Initially, addition of the solid to warm water produced a hazy solution indicating a visible particle size. After 24 hours the hazy suspension was clear and therefore solubilized as in Example 1.

Example 3

The objective of this experiment was to search for the approximate upper and lower limits of solubility of cyclosporine in TPGS when added to water at 35°C.

The materials were the same as in Example 1. Two samples were prepared: Sample A contained 10% cyclosporine in 90% TPGS; Sample B contained 20% cyclosporine in 80% TPGS.

Samples A and B were added to separate 3 gram vials and heated to about 45° to 50°C, and held within that temperature range until a clear solution resulted. Both samples were then cooled in ice until they solidified. 500 mg. from each vial were added to separate vials containing 5 ml of water at 37°C.

The results were that Sample A resulted in a clear solution within one hour with no visible particles when magnified 500X under a light microscope.

312 321

However, Sample B was still very hazy with unsolubilized drug even after 24 hours. Based on these observations, the upper limit of solubility of a cyclosporine/TPGS melt mixture in water at 37°C, without the use of any co-solvents, surfactants, or other solubility enhancers, appears to be approximately 20 percent. For relatively
5 instant solubility, the concentration of the cyclosporine/TPGS melt mixture in water at 37°C appears to lie between ten percent and 15 percent, again without the combination of any co-solvents, surfactants, or other solubility enhancers.

Example 4

The objective of this experiment was to determine if the rate of
10 solubility of cyclosporine/TPGS solid solution, containing 90 percent by weight of TPGS, and 10 percent by weight cyclosporine, could be controlled by containing the solid matrix inside a water impermeable cylinder open at both ends.

The materials used were the same as those in Example 1. In addition,
15 Silicon tubing, 7 mm wide and 17 mm in length, was used to serve as non-permeable cylinder. 0.1N HCL was also used.

A cyclosporine/TPGS with a 100 mg cyclosporine dosage was made as follows: 10 percent by weight cyclosporine was melt dissolved in 90 percent by weight TPGS at 50°C until a clear solution was obtained. This solution was poured, while hot, into the silicone tubing which was stoppered at one end. The stopper was
20 removed after the contents crystallized.

The cylinder, shown in Fig 1., contained 1 gram of material, i.e., 100 mg of cyclosporine. The cylinder was added to 900 ml. of 0.1N HCL without stirring. The cylinder was observed in the 0.1N HCL over several hours. As shown in Fig. 1, the results showed that dissolution of the solid cyclosporine/TPGS matrix took place
25 over approximately 8 hours and proceeded equally from both ends of the cylinder, indicating that a sustained controlled release of cyclosporine using TPGS alone as the carrier excipient for poorly soluble materials was feasible.

Example 5

The objective of this experiment was to examine if coating the inside
30 and part of the outside of a capsule with Ethocell, without coating the top outside of the cap will permit release of cyclosporine from the TPGS matrix.

The materials used were the same as those in Example 1. In addition, 000 capsules from Capsugel, a Division of Warner Lambert, ethyl cellulose (Ethocell

Handbook of Pharmaceutical Excipients

Sixth edition

Edited by
Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn

(PP)
h
Pharmaceutical Press





Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate

1 Nonproprietary Names

USP-NF: Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate

2 Synonyms

Speziol TPGS Pharma; tocopherolan; tocophersolan; tocopherol polyethylene glycol succinate; D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate; TPGS; vitamin E polyethylene glycol 1000 succinate; vitamin E TPGS; VEGS.

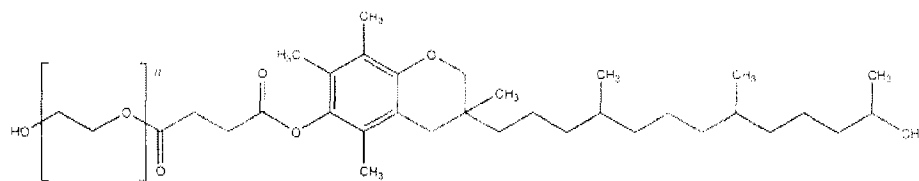
3 Chemical Name and CAS Registry Number

4-O-(2-Hydroxyethyl)-1-O-[2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-3,4-dihydrochromen-6-yl]butanedioate [9002-96-4] and [30999-06-5]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

$C_{33}O_5H_{54}(CH_2CH_2O)_{20-22}$ ≈ 1513

5 Structural Formula



$n = 20-22$

6 Functional Category

Absorption enhancer; antioxidant; emulsifying agent; granulation aid; ointment base; solubilizing agent; surfactant; suspending agent; tablet binder.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Vitamin E polyethylene glycol succinate is an esterified vitamin E (tocopherol) derivative primarily used as a solubilizer or emulsifying agent because of its surfactant properties.⁽¹⁾ Structurally, it is amphipathic and hydrophilic, unlike the tocopherols, and therefore it is a water-soluble derivative that can be used in pharmaceutical formulations such as capsules,⁽²⁾ tablets,⁽³⁾ hot-melt extrusion,⁽⁴⁾ microemulsions,⁽⁵⁾ topical products,⁽⁶⁾ and parenterals.⁽⁷⁾ One of the most important applications is its use as a vehicle for lipid-based drug delivery formulations. It can also be used as a source of vitamin E.⁽¹⁾

Vitamin E polyethylene glycol succinate has been characterized with respect to its mechanism of action and studied as a P-glycoprotein inhibitor.⁽⁸⁻¹¹⁾

8 Description

Vitamin E polyethylene glycol succinate is a synthetic product. It is available as a white to light-brown, waxy solid and is practically tasteless. Chemically, it is a mixture composed principally of monoesterified polyethylene glycol 1000, the diesterified polyethylene glycol 1000, free polyethylene glycol 1000, and free tocopherol.⁽¹²⁾

9 Pharmacopeial Specifications

See Table I.

Table I: Pharmacopeial specifications for vitamin E polyethylene glycol succinate.

Test	USP32-NF27
Identification	+
Solubility in water	—
Acid value	+
Specific rotation	$\geq -24.0^\circ$
Assay (α -tocopherol)	$\geq 25.0\%$

10 Typical Properties

Acid value $\leq 1.5^{(1)}$

Critical micelle concentration 0.02% by weight (37°C)⁽¹⁾

HLB value $\approx 13.2^{(1)}$

Melting point 37–41°C⁽¹⁾

Solubility Miscible in water in all parts.⁽¹⁾

Specific gravity 1.06 (at 45°C)⁽¹⁾

11 Stability and Storage Conditions

Vitamin E polyethylene glycol succinate is stable at ambient room temperature for up to 4 years. It reacts with alkalis and acids. Aqueous solutions of vitamin E polyethylene glycol succinate are stable over a pH range of 4.5–7.5 and can be further stabilized with propylene glycol.⁽¹⁾

12 Incompatibilities

Vitamin E polyethylene glycol succinate is incompatible with strong acids and strong alkalis.

13 Method of Manufacture

Vitamin E polyethylene glycol succinate is prepared by esterification of the acid group of crystalline D- α -tocopheryl acid succinate by polyethylene glycol 1000.

14 Safety

Vitamin E polyethylene glycol succinate has been used at levels of 280 mg/capsule in the product *Agenerase* (amprenavir), which was

312 201

Published by the Pharmaceutical Press
An imprint of RPS Publishing

1 Lambeth High Street, London SE1 7JN, UK
100 South Atkinson Road, Suite 200, Grayslake, IL 60030 7820, USA

and the American Pharmacists Association
2215 Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20037-2985, USA

© Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009

(PP) is a trade mark of RPS Publishing

RPS Publishing is the publishing organisation of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

First published 1986
Second edition published 1994
Third edition published 2000
Fourth edition published 2003
Fifth edition published 2006
Sixth edition published 2009

Typeset by Data Standards Ltd, Frome, Somerset
Printed in Italy by L.F.G.O. S.p.A.

ISBN 978 0 85369 792 3 (UK)
ISBN 978 1 58212 135 2 (USA)

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, without the prior written permission of the copyright holder.

The publisher makes no representation, express or implied, with regard to the accuracy of the information contained in this book and cannot accept any legal responsibility or liability for any errors or omissions that may be made.

A catalogue record for this book is available from the British Library

Cuadro 83-2. Sales aprobadas por la FDA para su comercialización

Anión	Porcentaje*	Anión	Porcentaje*
Acetato	1,26	Hidroxinaftoato	0,25
Benzenosulfonato	0,25	Isotionato	0,88
Benzoato	0,51	Lactato	0,76
Bicarbonato	0,13	Lactobionato	0,13
Bitartrato	0,63	Malato	0,13
Bromhidrato	1,90	Maleato	3,03
Bromuro	4,68	Mandelato	0,38
Camisilato ^b	0,25	Mesilato	2,02
Carbonato	0,38	Metilbromuro	0,76
Citrato	3,03	Metilnitrato	0,38
Clorhidrato	42,98	Metilsulfato	0,88
Cloruro	4,17	Mucato	0,13
Diclorhidrato	0,51	Napsilato	0,25
Edetato	0,25	Nitrato	0,64
Edetato de calcio	0,25	Pamoato (embonato)	1,01
Edisilato ^c	0,38	Pantotenato	0,25
Esilato ^c	0,13	Poligalacturonato	0,13
Estearato	0,25	Salicilato	0,88
Estolato ^d	0,13	Subacetato	0,38
Fosfato/difosfato	3,16	Succinato	0,38
Fumarato	0,25	Sulfato	7,46
Gluceptato ^e	0,18	Tamato	0,88
Glucolirarsanilato ^f	0,13	Tartrato	3,54
Gluconato	0,51	Teocolato ^g	0,13
Glutamato	0,25	Trietioduro	0,13
Hexilresorcinato	0,13	Yoduro	2,02
Hidrabansina ^h	0,25		

Catión	Porcentaje*	Catión	Porcentaje
Orgánico:		Metálico:	
Benzatina ⁱ	0,66	Aluminio	0,66
Cloroprocaina	0,33	Calcio	10,49
Colina	0,33	Cinc	2,95
Dietanolamina	0,98	Litio	1,64
Etilenediamina	0,66	Magnesio	1,31
Meglumina ^j	2,29	Potasio	10,82
Procaina	0,66	Sodio	61,97

* El porcentaje se basa en la cantidad total de sales aniónicas o catiónicas en uso durante el año de 1974. ^b Canforsulfonato. ^c 1,2-Etanodisulfonato. ^d Lauril sulfato. ^e Etanosulfonato. ^f Glucoheptonato. ^g *p*-Glucolirarsanilato. ^h *N,N'*-Di(deshidroabietil)etilendiamina. ⁱ 2-Hidroxi-etanosulfonato. ^j 8-Clorotofilinato. ^k *N,N'*-Dibenciletilendiamina. ^l Metilglucamina.

ciones exageradas de calor y luz en presencia y en ausencia de humedad, y ulteriormente se analizan para determinar el grado de descomposición. En muchos casos puede no disponerse de métodos analíticos que indiquen la estabilidad. En estos casos es necesario recurrir a la cromatografía en capa delgada para establecer una evaluación cualitativa de la estabilidad. Simultáneamente, las muestras se colocan en condiciones de elevada humedad y son pesadas en forma periódica para determinar el grado de higroscopicidad de los compuestos. Los compuestos con tendencia a absorber o adsorber humedad pueden presentar problemas de flujo durante la encapsulación.

También se evalúan las características de solubilidad; cuando una forma dada de sal posee una muy buena solubilidad (mayor del 10%) a veces es difícil preparar un granulado apropiado con un líquido de

granulación acuoso, sobre todo para las dosis altas. Los granulados preparados con estos métodos no secan en forma satisfactoria o no fluirán uniformemente del recipiente alimentador, lo que conducirá a amplias variaciones del peso durante la etapa de compresión. Una evaluación crítica de este tipo con diferentes formas de sales demostró ser considerablemente efectiva para permitir al preformulador adoptar la decisión acerca de la forma de sal elegida para el desarrollo ulterior.

Compresión y compactación

Los comprimidos siguen siendo la forma farmacéutica preferida, la información obtenida durante los estudios de preformulación acerca de las posibilidades de comprimir y compactar las drogas en polvo puede ser muy útil para los formuladores. Las posibilidades de compresión y compactación se relacionan directamente con la composición de los comprimidos. La compresión puede definirse como la posibilidad de que un polvo disminuya de volumen bajo presión, mientras que la compactación puede definirse como la posibilidad de que un polvo sea comprimido en un comprimido de una cierta fuerza o dureza. Aun cuando las drogas en polvo generalmente se combinan con excipientes para modificar las propiedades de compresión y compactación, las propiedades de la droga en polvo propiamente dichas pueden ser el principal determinante de su capacidad de ser manufacturado en un comprimido. A menudo pueden observarse diferencias significativas del grado de compresión y compactación en distintos lotes de la misma droga. Por ejemplo, cambios de los procedimientos de cristalización o trituración pueden conducir a diferencias del comportamiento de la droga.

La compresión y la compactación se evalúan con mayor frecuencia midiendo la fuerza tensional y la dureza de la droga compactada. La fuerza tensional comúnmente es medida por la compresión diametral de comprimidos redondos, en donde el análisis de la fuerza determina la dimensión del comprimido.¹¹ La compresión transversal de las drogas en compactos cuadrados entre placas más estrechas que la droga compactada arrojaría resultados más reproducibles con una variedad más amplia de polvos.

La dureza puede definirse como la resistencia de un sólido a la deformación local permanente. Las pruebas de dureza con deformación generalmente se basan en métodos de impresión estáticos o dinámicos. El método estático se basa en la formación de una muesca permanente sobre una superficie sólida mediante una carga de fuerza gradual y regularmente creciente. La dureza se determina por la carga aplicada y el tamaño de la muestra y se expresa como fuerza por unidad de superficie. En la prueba dinámica, la superficie sólida se expone a un impacto brusco, por ejemplo con un péndulo ondulado o un indentador que cae sobre la superficie por fuerza de gravedad.

Luego se determina la dureza por la altura de rebote del péndulo o el volumen de la muesca resultante.

Hiestand utilizó adaptaciones de una prueba de compresión y una prueba de dureza para obtener indicadores que se utilizan para formular parámetros o índices no tridimensionales.¹² Los índices se usan para caracterizar el comportamiento relativo de los componentes individuales o las mezclas en los comprimidos. El *Índice de tensión* es la relación entre la muesca dinámica y el módulo de Young reducido. El *Índice de rebote* es la relación entre la fuerza tensional y la dureza de indentación. El *Índice de fractura* se obtiene comparando las fuerzas tensionales de las drogas en compactos cuadrados con un orificio en sus centros y sin él. Los índices propiamente dichos no miden las propiedades intrínsecas de un compuesto químico sino los rasgos que afectan la formación de comprimidos con un lote específico de sustancia química. Es necesario conocer la magnitud de los tres índices para poder predecir la variedad de propiedades de formación posible de comprimidos. Esta información puede utilizarse como guía en la selección de excipientes a fin de contrarrestar problemas relacionados con las propiedades de un componente del producto farmacéutico.

Propiedades químicas

La evaluación de la estabilidad física y química de una nueva droga es una función importante del grupo de preformulación. El trabajo inicial debe tener por finalidad identificar aquellos factores que puedan conducir a una alteración de la droga en estudio. El farmacéutico físico puede anticipar el tipo posible de degradación al cual estará sujeto un compuesto mediante el análisis de su estructura química. Por ejemplo, los ésteres y las amidas son sensibles a la degradación hidrolítica, mientras que los acridanos y las catecolaminas son susceptibles a la degradación oxidativa. Con este conocimiento preliminar es posible planificar estudios más eficientes para identificar los problemas en una fase temprana. En este punto la preocupación principal no es la vía ni el mecanismo de degradación. Por lo general no se dispone de un método de análisis indicador de la estabilidad en una fase preliminar de la preformulación. Puede recurrirse a diversas técnicas, tales como la cromatografía en capa delgada, la reflectancia difusa y el análisis térmico, para obtener datos que permitan evaluar la estabilidad preliminar. A veces, la evaluación preliminar se complica por la presencia de impurezas. Es esencial que el droga en estudio sea puro antes de iniciar las pruebas de estabilidad. La presencia de impurezas puede conducir a conclusiones erróneas en la evaluación de preformulación.

Estabilidad de la droga. Es sumamente importante determinar la estabilidad de la sustancia química a granel con la mayor rapidez posible. No se puede preparar formas farmacéuticas estables con una

sustancia química que no era estable en su estado puro. Las muestras de la sustancia química generalmente son expuestas a distintas condiciones de luz, calor y humedad en presencia y en ausencia de oxígeno. La sustancia química se coloca en frascos sellados con humedad y sin ella, y se la almacena a temperaturas elevadas diversas que pueden variar en cierto grado entre los distintos laboratorios. La sensibilidad a la luz se mide por exposición de la superficie del compuesto a la luz. A veces se utilizan lámparas solares para exagerar las condiciones lumínicas. La higroscopicidad se evalúa colocando la sustancia química en placas de Petri abiertas en condiciones de humedad relativa entre el 30 y el 100%. Las muestras se monitorean regularmente para detectar posibles cambios físicos, la captación de humedad y la degradación química.

La mayoría de las drogas son estables en todas las condiciones: estables bajo condiciones especiales de manipulación, inestables con condiciones especiales de manipulación o completamente inestables. Cuando se detectan problemas de estabilidad en una droga puede ser importante determinar la vía de degradación e iniciar estudios para estabilizar el compuesto con aditivos apropiados.

En este punto puede ser aconsejable considerar algunas de las reacciones principales responsables de la inestabilidad de nuevas drogas. Evidentemente, algunos compuestos no experimentarán descomposición apreciable si se mantienen secos y protegidos del aire en un recipiente hermético. Siempre debe presumirse que la nueva droga se encuentra en un medio ambiente de formulación que conduzca a problemas de inestabilidad.

Degradación hidrolítica. La hidrólisis probablemente represente el proceso de degradación observado con mayor frecuencia en la formulación de nuevas drogas. Puede presumirse que la mayoría de las drogas nuevas estarán expuestas al agua durante su procesamiento o su conservación, en consecuencia existe el riesgo de hidrólisis a menos que las condiciones sean óptimas. La hidrólisis tiene lugar con ésteres, amidas, sales de ácidos débiles y bases fuertes y tioésteres, entre otros compuestos. Algunas drogas que experimentan una degradación hidrolítica son la procaina, la penicilina, la aspirina y la clorotiazida.

Desde el punto de vista cinético, las reacciones hidrolíticas se consideran reacciones secundarias, dado que su velocidad es proporcional a la concentración de los dos reactivos. Sin embargo, en soluciones acuosas, considerando que el agua generalmente se encuentra presente en exceso y en una concentración relativamente constante, estas reacciones son consideradas experimentalmente como reacciones monomoleculares o de primer orden. Esta simplificación permite calcular el grado de descomposición en condiciones de experimentación precisas mediante métodos menos complicados. La extrapolación de las velocidades exageradas bajo condiciones de temperatura ambiente permite establecer con mayor rapidez la

326 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 0551116

Clasificación Internacional (IPC): IPC: A61K9/48.

Concepto Técnico No. 136

Patente de Invención ☒

Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐

No. Sol. Internacional

Fecha de Presentación Internal.

Cap. I ☐

PCT/

EP2003/050890

Cap. II ☐

25 de Noviembre de 2003.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:

Folios: 40 a 218

como se radicó inicialmente

Reivindicaciones:

Folios: 219 a 223

como se radicó inicialmente

Folios: 257 a 263

2009/02/11.

Folios: 300 a 307

2010/08/30

Rta. del Solicitante:

Folios: 280 a 307

Prioridad:

29/11/2002; EP; PCT/EP02/13558

1 Objeto de la invención

Objeto: Se refiere a novedosas composiciones farmacéuticas, y formas de dosificación que proveen liberación de fármaco mejorada y captación en la administración en cavidades corporales de evacuación externa ó en la administración tópica, especialmente par compuestos farmacológicos solubilizados con ácido.

Título de la solicitud: COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN UN COMPUESTO FARMACOLOGICO BASICO Ó ACIDO, UN SURFACTANTE Y UN ACIDO O UN ABASE HIDROSOLUBLE FISIOLÓGICAMENTE TOLERABLE, RESPECTIVAMENTE.

Problema Técnico Planteado: Necesidad de composiciones de un compuesto farmacológico con solubilidad mejorada y como consecuencia mayor biodisponibilidad (folio 41, pg2).

Solución: La solicitud proporciona una composición de acuerdo a la reivindicación 1 y su proceso de fabricación; dichas composiciones proveen un perfil de disolución más rápido del compuesto farmacológico, en el sentido de que son capaces de proporcionar una mayor solubilidad para dicho compuesto (folios 43-44, pg 4 y 5).

IPC: A61K9/48.

2 De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1, menciona las expresiones: "por lo menos", "un compuesto farmacológico ácido", "un compuesto farmacológico básico", las cuales hacen que la reivindicación no sea concisa.

Además la opción: " o caracterizada porque la composición comprende un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable y porque la relación de base: compuesto farmacológico es de por lo menos 1:1 en peso"; no tiene sustento en la descripción, ya que la única composición que sustenta la presente reivindicación es la es la composición 10 (folio 213,pg 174 descripción), que comprende: un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

La reivindicación 23, reclama un proceso para preparar la composición de acuerdo a las reivindicaciones 1-19 que comprende: disolver un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; y luego remover el solvente de la solución resultante;

o disolver un compuesto farmacológicamente ácido, vitamina E TPGS, y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; y luego remover el solvente de la solución resultante.

La segunda opción del proceso de fabricación de la composición: "o disolver un compuesto farmacológicamente ácido...", no se encuentra sustentada mediante una composición que contenga los componentes mencionados, ya que la única composición que sustenta la presente reivindicación es la composición 10 (folio 213,pg 174 descripción).

La reivindicación 42, reclama un proceso para preparar la composición de acuerdo a las reivindicaciones 1-19 que comprende: co-fundir un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable;

o comprende: co-fusionar un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS, y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

Esta segunda opción del proceso de fabricación de la composición: o comprende: co-fusionar un compuesto farmacológico ácido..., no se encuentra sustentada mediante una composición que contenga los componentes mencionados, ya que la única composición que sustenta la presente reivindicación es la composición 10 (folio 213, pg 174 descripción).

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 29/11/2002.

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 con fecha de publicación anterior a la de la solicitud.

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D2	WO0122938	Antiviral compositions	Abril 5 de 2001
D3	WO 9926607	Drug delivery systems utilizing liquid crystal structures	Junio 3 de 1999
D4	*Libro	Encyclopedia of Pharmaceutical Technology volumen 20	2001

D2 (folios: 263-267): Divulga una composición antiviral en forma de dispersión sólida, tabletas y capsulas, que comprende: Un compuesto activo básico (compuesto 4-[[4-amino -5- bromo -6-(4- ciano-2, 6- dimetilfeniloxi) - 2- pirimidinil] amino]- benzonitrilo.

D3 (folios: 268-270): describe una composición antiviral que contiene vitamina E TPGS, como tenso activo, para mejorar la solubilidad del compuesto activo y su biodisponibilidad.

D4 (folios: 271-274): Se divulga los métodos de granulado, revestido; pulverizado.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante, en su respuesta afirma que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio con el fin de dar cumplimiento a las objeciones de claridad hechas, por esta oficina, en el concepto técnico 1311. Se acepta el nuevo capítulo y se hacen las siguientes observaciones:

➤ Del nuevo capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folio 300-307), en donde modifica el texto "de por lo menos 1:1 en peso" por el texto "de por lo menos 1:1 a 100:1 en peso".

Se aclara que el requerimiento hecho respecto a la expresión "por lo menos" es que, dicha expresión, le quita concisión a la reivindicación 1, ya que la relación de base o ácido: compuesto farmacológico de por lo menos 1:1 a 100:1 en peso, no permite definir una composición concreta por sus constituyentes y sus proporciones; como tampoco con la expresión compuesto farmacológico básico o ácido, no es posible definir la composición que se reclama. Por el contrario, lo que se observa es que en la nueva reivindicación 1, solo se introduce un límite superior al rango, esto, acompañado con lo ya requerido, respecto a que la reivindicación 1, solo tiene sustento con la composición 10 de la descripción; no soporta enteramente la materia reclamada en esta reivindicación y sus dependientes. Por lo tanto, persiste la falta de concisión.

El solicitante argumenta (folio 281, pg2 de la respuesta) que:

"La reivindicación 1, menciona la expresión "por lo menos", la cual hace que la reivindicación adolezca de concisión"

*"Frente a este particular, me permito dirigir la atención del señor examinador a la modificación realizada a la reivindicación 1 de la presente solicitud en donde la relación base: compuesto farmacológico o ácido: compuesto farmacológico **ahora presenta un límite inferior y un límite superior (1:1 a 100:1) el cual tiene sustento en la página 15 (líneas 9-10), tal como se mencionó en el numeral (a) de las reivindicaciones realizadas al capítulo reivindicatorio.***

*En este sentido, es evidente que la presente objeción se entiende plenamente superada, toda vez que **dicha relación ahora se encuentra dentro de un intervalo, lo cual hace que sea aún más concisa la proporción de las composiciones reivindicadas**".*

Se aclara que la expresión "por lo menos" no es concisa como se explicó antes, ya que también permitiría incluir cualquier otra proporción que no este contemplada en el rango presentado ahora (por debajo o por encima). Además en la página 15, se menciona una relación peso a peso de ácido: fármaco lo cual esta de acuerdo con lo requerido en cuanto a que en la descripción existe sustento para la reivindicación 1, con la composición 10 ((folio 213,pg 174).

El solicitante argumenta (folio 282, pg respuesta). Ahora bien, con relación a la reivindicación 1 el señor examinador también objeta que:

"además la opción: " o caracterizada porque la composición comprende un compuesto farmacológico ácido, vitamina E TPGS y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable y porque la relación de base: compuesto farmacológico es de por lo menos 1:1 en peso"; no tiene sustento en la descripción, ya que la única composición que sustenta la presente reivindicación es la es la composición 10 (folio 213,pg 174 descripción), que comprende: un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable en donde la relación de base: compuesto farmacológico, es de por lo menos 1:1 en peso"

*"Frente a este particular, es preciso señalar que en efecto la composición 10 revelada en la memoria descriptiva de la presente solicitud hace referencia a un medicamento de carácter básico como el 4-[[4-amino -5- bromo -6-(4- ciano-2, 6-dimetilfeniloxi) -2- pirimidinil] amino]- benzonitrilo (R278474) en combinación con ácido cítrico monohidrato y Methocel ®. Sin embargo, me permito dirigir la atención del señor examinador a las enseñanzas reveladas desde la página 6, línea 14 hasta la página 7, línea 7 del capítulo descriptivo de la solicitud que actualmente se encuentra en trámite **se enseña que las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse a partir de un medicamento de carácter básico, así como también para un medicamento de carácter ácido**".*

Se aclara que lo mencionado en las páginas citadas, es una teoría que no esta enteramente sustentada, de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda llevarla a cabo; o sea que en estas páginas no se encuentra la mejor manera de llevar a cabo la presente solicitud de invención, en donde se evidencie una ventaja o efecto técnico sorprendente, que permita reproducirla, con éxito.

Continúa argumentando el solicitante:

*"Por lo tanto, es claro que la memoria descriptiva de la solicitud que actualmente se encuentra en trámite **si contempla la posibilidad de formular la composición a partir de bien sea un compuesto farmacológico de carácter ácido o a partir de un compuesto farmacológico de carácter básico**, como se evidencia a partir de los numerosos ejemplos revelados en la memoria descriptiva de la presente invención. En este sentido, es preciso señalar que la solicitud que actualmente se encuentra en trámite contempla el uso de compuestos de carácter ya sea básico o ácido que sean hidrosolubles y fisiológicamente tolerables **con la intención de generar un microambiente que favorezca la formación de una solución supersaturada y así aumentar la biodisponibilidad del compuesto farmacológicamente activo**".*

Se aclara que los numerosos ejemplos revelados en la memoria descriptiva de la presente invención, se refieren a compuestos (folios 115-187, pgs 76-148) y no a ejemplos de la materia reclamada, que es una composición farmacéutica; y que la composición con Vitamina E TPGS, un fármaco de carácter básico (R278474) y un ácido, reivindicada, solo tiene sustento en la composición 10, del folio 213, pg 174. Se advierte que las composiciones de 1-9, no contienen la Vitamina E TPGS, por lo tanto no corresponden a la presente solicitud de invención y se tomaron como composiciones de comparación, con la composición 10. Se concluye no permite hacer una generalización, como se presenta la solicitud.

Argumenta el solicitante, (folio 283, pg4 respuesta), en cuanto a la suficiencia de la descripción según la oficina Europea, lo siguiente:

"existen ciertos casos donde incluso un alcance amplio es completamente ejemplificado por un número limitado de ejemplos o incluso por un solo ejemplo. En estos casos, la solicitud debe contener, adicional a los ejemplos, información suficiente que permita a la persona versada en la materia, utilizar su conocimiento general común, para desarrollar la invención sobre la materia reivindicada sin realizar un esfuerzo excesivo y sin necesidad de habilidades inventivas.

*Por lo tanto, es claro que la memoria descriptiva de la solicitud que se encuentra en trámite setenta adecuadamente la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio de la misma, toda vez que **los ejemplos reportados describen con suficiente detalle para que la persona medianamente versada en la***

materia pueda reproducir sin problema alguno la invención y adicionalmente la memoria descriptiva contiene suficientes detalles técnicos para que todas las realizaciones que están comprendidas dentro del alcance de las realizaciones se puedan obtener sin problema. Así las cosas, la objeción presentada por ese Despacho relacionada con falta de soporte en la descripción se entiende plenamente superada”.

Esta oficina responde lo siguiente: La memoria descriptiva contempla un gran número de ejemplos que no corresponden al objeto que se reclama, ya que son ejemplos de la preparación de compuestos de fórmula (I), mencionado en el folio (82, pg43). El único ejemplo que corresponde a la materia reclamada es la composición 10, pero a partir de los resultados (comparativos) de las tablas 13, 14 y 15; obtenidos con la composición 10 y la de referencia 9, no se puede hacer la generalización que se observa en la reivindicación 1, ya que no existe la información suficiente que permita a la persona versada en la materia, utilizar su conocimiento general común, para desarrollar la invención sobre la materia reivindicada sin realizar un esfuerzo excesivo y sin necesidad de habilidades inventivas.

Por lo tanto con el solo ejemplo descrito no es suficiente para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir sin problema alguno la invención, ni tampoco se logren obtener con éxito todas las realizaciones que están comprendidas dentro del alcance del capítulo reivindicatorio.

Continúa el solicitante (folio 284, pg5 respuesta):

“De otra parte el señor examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 24 y 40 argumentando que: La reivindicación 24, reclama un proceso para preparar la composición de acuerdo a las reivindicaciones 1-20 que comprende: “ ó disolver un compuesto farmacológico ácido, vitamina ETPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; remover el solvente de la solución resultante; formar opcionalmente el producto resultante en formas deseadas , y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable. Esta segunda opción del proceso de fabricación de la composición no se encuentra sustentada mediante una composición que contenga los componentes mencionados, ya que la única composición que sustenta la presente reivindicación es la composición 10 (folio 213, pg 174 descripción)”. Además el término opcionalmente quiere decir que el proceso realmente consiste en disolver el compuesto farmacológico básico, con la vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y remover el solvente de la solución resultante.

La reivindicación 40, reclama un proceso para preparar la composición de acuerdo a las reivindicaciones 1-20 que comprende: “ ó co-fundir un compuesto farmacológico ácido, vitamina ETPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; remover el solvente de la solución resultante; formar opcionalmente el producto resultante en formas deseadas , y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable. Esta segunda opción del proceso de fabricación de la composición no se encuentra sustentada mediante una composición que contenga los componentes mencionados, ya que la única composición que sustenta la presente reivindicación es la composición 10 (folio 213, pg 174 descripción). Además el término opcionalmente quiere decir que el proceso realmente consiste en co-fundir el compuesto farmacológico básico, con la vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y remover el solvente de la solución resultante”.

Frente a las anteriores objeciones, es preciso resaltar que como ya se ha señalado en el numeral (ii) del presente memorial, la inclusión de ejemplos dentro de la memoria descriptiva de la solicitud debe ser suficiente para que la persona

527

medianamente versada en el campo técnico pueda reproducir la materia de la invención sin requerir de ningún tipo de habilidad inventiva”.

“En este orden de ideas y como ya se ha mencionado, la invención contempla dentro de los componentes de la formulación un compuesto farmacológicamente activo **de carácter ácido o básico**, que es combinado **con un componente hidrosoluble de carácter básico o ácido fisiológicamente tolerable el cual es adicionado con el fin de generar un microambiente que aumente la solubilidad del compuesto farmacológicamente activo y mejore su biodisponibilidad**.”

De conformidad con lo anterior, resulta a todas luces evidente que la presente invención **si presenta adecuado sustento para los procesos de las reivindicaciones 24 y 40 (nuevas reivindicaciones 23 y 42)**, toda vez que: 1) dentro de las enseñanzas de las páginas 6 (línea 14) y 7 (línea 7) del capítulo descriptivo se revela **explícitamente** la posibilidad de que el **compuesto farmacológicamente activo sea de carácter ácido** y que el **componente hidrosoluble fisiológicamente tolerable sea de naturaleza básica** y 2) los ejemplos reportados en la misma memoria descriptiva permiten que la persona medianamente versada en la materia pueda formular una composición farmacéutica que incluya un activo de cualquier naturaleza (ácida o básica) bajo los mismos fundamentos señalados previamente a dicho fragmento de la descripción. Por lo tanto la objeción planteada a este respecto se entiende plenamente superada”.

Se responde que, tal como se explico antes, dado que la composición de las reivindicaciones 1 y sus dependientes no son concisas y solo están sustentadas, en el capítulo descriptivo, mediante la composición 10, el proceso, tal como se reclama, para preparar la composición, tampoco es conciso y no tiene suficiente sustento en el capítulo descriptivo.

OBJECIÓN DE FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Consideraciones relativas al documento WO01/22938 (D2)

“En primer lugar me permito dirigir la atención del señor Examinador a las enseñanzas de la anterioridad D2 citada donde de la atenta lectura, notará que **los autores de dicho documento no sugieren ni motivan a la persona medianamente versada en la materia a incluir explícitamente el ácido cítrico dentro de las formulaciones revelada**, por lo tanto para la persona medianamente versada en la materia no resaltaría obvia la selección arbitraria de dicho ácido, más aún cuando la anterioridad menciona por lo menos 26 ácidos diferentes (página 10, líneas 1-8) **que tienen utilidad en al formación de las sales terapéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B) o (I-C) y no como aditivos de carácter ya sea ácido o básico que formen un microambiente que mejore la solubilidad en agua del compuesto farmacológicamente activo**, por lo tanto la selección específica de una sustancia (ácida o básica) que tenga utilidad deseada por el solicitante, no resulta obvia ni evidente para la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas del documento D2”.

Se responde que, en la descripción (folio 53, pg 149, líneas 9-14), al igual que en el documento D2, se menciona una lista de ácidos que pueden ser utilizados indistintamente en las composiciones de la invención y que además es de conocimiento del experto que después de las sales de clorhidrato, los ácidos cítrico y tartárico, son los más utilizados para formar sales farmacéuticamente aceptables y ser usadas en la preparación de una composición farmacéutica (Farmacia práctica de Remington Edición 19ª, tomo 2, 1998, folio 325, pg 2234).

"De otra parte, considero de gran importancia señalar que dentro de las enseñanzas del citado documento D2 **no se menciona ni se sugiere que un compuesto como la vitamina E TPGS mejore la solubilidad y aumente la biodisponibilidad de las sustancias farmacológicamente activas (ácidas o básicas)**, por lo tanto la información contenida en el citado documento D2 no afecta el nivel inventivo de la solicitud que actualmente se encuentra en trámite. En este orden de ideas, con relación a la inclusión específica de la vitamina E TPGS dentro de todas las realizaciones de la presente invención, me permito dirigir la atención del señor examinador a las enseñanzas del capítulo descriptivo de la solicitud que se encuentra actualmente en trámite (página 6, línea 14; página 7, línea 7), donde se menciona la importancia fundamental de la vitamina E TPGS en el desarrollo de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención".

Se acepta que efectivamente el documento D2, no sugiere utilizar la vitamina E TPGS para mejorar la solubilidad y aumentar la biodisponibilidad de las sustancias farmacológicamente activas (ácidas o básicas, ej como el compuesto 4-[[4-amino -5- bromo -6-(4- ciano-2, 6- dimetilfeniloxi) -2- pirimidinil] amino]- benzonitrilo), ya que este efecto (que es un objeto de las composiciones de D2) lo lograba, de otra manera, con la obtención de las composiciones por extrusión. Así mismo se aclara que este documento se utilizo para demostrar la falta de Nivel inventivo; y que es el documento D3, el que sugiere el uso de vitamina E TPGS en sus composiciones como un buen surfactante para solubilizar agentes activos con pobre solubilidad.

"Siendo evidente de lo anterior que la presencia de dicho surfactante permite alcanzar concentraciones más altas en solución del componente farmacológicamente activo. **Ahora bien, es preciso señalar que la selección de Vitamina E TPGS obedece a los sorprendentes e inesperados resultados obtenidos en las formulaciones en las cuales se incluyó.**

De conformidad con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes resultados de ensayos de determinación del porcentaje de activo en solución en función del tiempo de os diferentes compuestos farmacológicamente activos (R278474 e Itraconazol), a través de los cuales se demuestra el sorprendente efecto técnico de supersaturación que se presenta al utilizar Vitamina E TPGS como agente surfactante. En este punto es preciso resaltar que el compuesto R278474 corresponde a una de las moléculas con actividad farmacológica incluidas dentro de las realizaciones preferidas de la presente invención.

En primer lugar, se evaluó el porcentaje de activo en solución en función del tiempo del compuesto C (dicho compuesto es 4-[[4-amino -5- bromo -6-(4- ciano-2, 6- dimetilfeniloxi) -2- pirimidinil] amino]- benzonitrilo) utilizando como sustancia ácida fisiológicamente tolerable ácido clorhídrico 0,01N, un a temperatura de 37°C y una concentración de surfactante de 2,5% (los surfactantes evaluados fueron Cremofor RH40, Dodecilsulfato de sodio, Polisorbato 20 y Vitamina E TPGS).

Los resultados obtenidos de concentración (% P/V) de los compuestos (R278474) e Itraconazol, farmacológicamente activos en función del tiempo fueron: (los de las gráficas de los folios 293 y 294, pgs 14 y 15, de la repuesta respuesta).

De los resultados anteriores es posible concluir que la **Vitamina E TPGS**, en efecto, permite alcanzar niveles muy altos de supersaturación comparados con otros surfactantes de uso común dentro de estado de la técnica y por lo tanto es el preferido para las formulaciones de la presente solicitud. En este punto, es preciso señalar que de la información revelada por el documento D2 no resulta obvia ni evidente la elección de la vitamina E TPGS, máxime cuando dentro de las enseñanzas de dicho documento **no se menciona la inclusión de ningún surfactante dentro de las formulaciones, por lo tanto, D2 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud**".

Se aclara que para realizar el nivel inventivo, no se analizan los documentos separadamente, ya que de esta manera, sería un análisis con el fin de anular la novedad de la solicitud, que no es el caso; por lo tanto se tomaron en cuenta las enseñanzas de los documentos D2 y D3, en su totalidad.

Evidentemente en D2, no se utilizan surfactantes (en este caso la *Vitamina E TPGS*), con el propósito de mejorar la solubilidad de agentes farmacológicamente activos como el 4-[[4-amino -5- bromo -6-(4- ciano-2, 6-dimetilfeniloxi) -2- pirimidinil] amino]- benzonitrilo) (R278474), sino el método de extrusión, para preparar partículas con biodisponibilidad mejorada; pero es el D3 el que motiva al experto a utilizar la *Vitamina E TPGS*, para obtener composiciones con agentes activos que presentan un comportamiento de poca solubilidad.

Además los resultados de las gráficas correspondientes al ensayo realizado por el solicitante (folios 293-294, pgs 14-15), confirman lo ya divulgado por D3, respecto a la función de la *Vitamina E TPGS*, como un buen surfactante.

Consideraciones relativas al documento WO99/26607 (D3)

"Por su parte, el documento D3 enseña una matriz de vitamina E TPGS/fármaco que tiene la capacidad de disolverse muy lentamente proporcionando una liberación controlada de dicho fármaco. A este respecto, los autores del citado documento D3 (página 16, líneas 8-19) señalan que:

*"Adicionalmente, el nuevo sistema de transporte TPGS/medicamento de la presente invención proporciona una matriz que se disuelve lentamente que se absorbe en el fluido gastrointestinal en la matriz TPGS, donde un cristal líquido similar a un gel se forma. Este frente de gel forma un cristal líquido límite de una cierta viscosidad en la región donde la disolución del medicamento es la más alta. Este límite establecido entre el cristal líquido/fluido gastrointestinal tiene lugar cuando la velocidad de formación del cristal líquido iguala la velocidad de disolución del cristal en la interface acuosa, por consiguiente se obtiene una liberación controlada del medicamento en el tracto gastrointestinal. De esta forma, la velocidad de disolución es controlada por la velocidad de disolución del cristal líquido de TPGS y la geometría de la forma de dosificación. Esto permite la liberación controlada de los medicamentos disueltos, que por lo general son lipofílicos o de medicamentos dispersos que son generalmente hidrofílicos. En este sentido, considero de gran importancia señalar que la presente solicitud **no puede derivarse de forma obvia de las enseñanzas de la anterioridad citada, toda vez que allí no se hace mención a una sustancia de naturaleza hidrosoluble fisiológicamente tolerable bien sea de naturaleza ácida o básica que genere un microambiente que aumente la solubilidad de los compuestos farmacológicamente activos y por ende su biodisponibilidad**".*

Se aclara que el documento D3, (folio 317, pg6, líneas 16-21) si menciona que las formulaciones en particular pueden contener agentes para aumentar o disminuir el pH del microambiente y así aumentar la disolución, de los principios activos poco solubles (folio 317, pg6, líneas 19-21).

"En este orden de ideas, cabe preguntarse que motivación encontraría la persona medianamente versada en la materia en las enseñanzas del citado documento D3 para incluir dentro de las formulaciones farmacéuticas de la presente solicitud una combinación que incluyera además de la vitamina E TPGS y el componente farmacológicamente activo, una sustancia hidrosoluble fisiológicamente tolerable bien sea de naturaleza ácida o básica que genere en la solución un microambiente que aumente la solubilidad y biodisponibilidad del medicamento, máxime cuando el problema técnico que resuelven los autores de la anterioridad citada está relacionado con la liberación controlada de medicamentos que usualmente son de administración inmediata como la ciclosporina y no está

relacionado con aumentar la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos farmacológicamente activos...

Y habiendo demostrado que la materia objeto de la presente invención no es obvia ni evidente a partir de las enseñanzas del documento D2, es válido concluir que la solicitud en cuestión tienen nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento D3 y cumple con lo establecido en el artículo 18 de la decisión Andina 486 de 2000".

Se calara que aunque el D3, muestra que la invención se centra en obtener una formulación de *ciclosporina* de liberación controlada soluble (forma farmacéutica diseñada de acuerdo a las necesidades), en donde el principio activo debe ser de administración inmediata; el documento menciona que la presente invención resuelve problemas de solubilidad y efectos adversos asociados con formulaciones de liberación inmediata del arte previo, en particular utilizando la vitamina E TPGS (folio 313, pg1, líneas 9-10). Además menciona un listado de agentes activos con poca solubilidad que se pueden utilizar para obtener las composiciones de D3, que son muchos de los mismos agentes activos, también mencionados por el solicitante en su descripción, (folios 72-77, pgs 33-38), los cuales pueden ser utilizados en las formulaciones de la presente solicitud.

Por lo tanto se puede concluir que el uso que se de a un componente, en este caso la *vitamina E TPGS*, de acuerdo a sus propiedades intrínsecas ampliamente conocidas (folios 322-324), no le confiere nivel inventivo.

Consideraciones relativas a la combinación de los documentos D2 y D3.

"(i) el documento D2 no sugiere el uso de compuestos hidrosolubles fisiológicamente aceptables que sean capaces de aumentar la solubilidad. Por el contrario, la anterioridad citada menciona por lo menos 26 diferentes tipos de ácidos a partir de los cuales las moléculas allí reveladas pueden formar sales terapéuticamente aceptables, siendo evidente que dicho documento no motiva a la persona medianamente versada en la materia a la inclusión de ninguna sustancia que mejore la solubilidad ni la biodisponibilidad de los compuestos farmacológicamente activos".

Se aclara que D2 no sugiere el uso de compuestos hidrosolubles fisiológicamente aceptables que sean capaces de aumentar la solubilidad y así su biodisponibilidad, como la vitamina ETPGS porque este efecto lo logra, preparando partículas a base de los compuestos, poco solubles, como el 4-[[4-amino -5- bromo -6-(4- ciano-2, 6- dimetilfeniloxi) -2- pirimidinil] amino]-benzonitrilo (folio 265, pg17, líneas 8 y 9, folio 308, pg1, líneas 12-13), por el método de extrusión. Pero dado que este documento menciona el mismo principio activo utilizado en la composición 10 (de la presente solicitud), que puede estar en forma de una sal terapéuticamente aceptable (formada con el ácido cítrico, folio 264, pg10, línea 6), además del interés por solucionar problemas de solubilidad y biodisponibilidad de composiciones que contienen este compuesto, la persona versada se motivaría en buscar sustancias para mejorar dichos problemas (como la vitamina ETPGS, divulgada en D3); teniendo en cuenta que para realizar el nivel inventivo, no se analizan los documentos por separado, sino que se toman en cuenta las enseñanzas de los documentos D2 y D3, en su totalidad.

*(ii) "por otra parte, a pesar que el citado documento 3 menciona dentro del estado de la técnica el uso conocido de la vitamina E TPGS como surfactante **el uso que se le da dentro de las formulaciones farmacéuticas allí reveladas esta relacionado con garantizar una liberación controlada del medicamento. En***

este sentido, es preciso señalar que dicho documento no sugiere motiva a la persona medianamente versada en la materia a incluir un componente como la vitamina E TPGS **con la intención de que dicho aditivo aumente de forma drástica la solubilidad y la biodisponibilidad del componente farmacológicamente activo**, toda vez que el uso para el cual la vitamina E TPGS está destinada dentro de las formulaciones farmacéuticas reveladas en el documento D3 está relacionado con la liberación lenta y controlada del componente farmacológicamente activo.

En este orden de ideas, es claro que el técnico con conocimiento medio en la materia no encontraría ninguna sugerencia en las enseñanzas del documento D3 para incluir la vitamina E TPGS dentro de las enseñanzas reveladas en el citado documento D2, máxime cuando el efecto técnico alcanzado por el uso de la vitamina E TPGS en el documento D3 es el contrario al obtenido por los autores de la presente solicitud. Por o tanto, la combinación de de las enseñanzas reveladas de los documentos D2 y D3 no conduce de forma obvia ni evidente a la materia de la presente invención”.

Se aclara que para realizar el análisis de nivel inventivo se tomaron en cuenta en su totalidad los documentos D2 y D3. No obstante, las composiciones de D3, se presentan mediante una forma farmacéutica de liberación controlada, dichas composiciones contienen los mismos principios activos mencionados en la descripción de la presente solicitud en forma de sales y la vitamina E TPGS, en donde esta última se utiliza para resolver problemas de solubilidad y efectos adversos asociados con formulaciones de entrega inmediata del arte previo (folio 313, pg1, líneas 9-10). Adicionalmente, dado que el problema planteado a resolver por la presente solicitud, era la necesidad de composiciones de un compuesto farmacológico para lograr su mayor biodisponibilidad; era obvio con las enseñanzas de D3, llegar a la composición reclamada.

Argumenta el solicitante respecto a:

Consideraciones relativas al documento: “Remington: The science and practice of the pharmacy “(D4).

“En este orden de ideas y habiendo demostrado el indudable nivel inventivo de las composiciones farmacéuticas de las solicitud en cuestión, me permito dirigir nuevamente la atención del señor examinador a las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, ... con relación al nivel inventivo de un proceso señala que:

“Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, **si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones de producto**”.

Se responde que de acuerdo a las aclaraciones anteriores y al presente análisis de nivel inventivo, se concluye que como la composición reclamada no cumple con el requisito de ser inventiva, el proceso para lograr su obtención, tampoco lo es.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

326

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D2	D3
Reivindicación 1	composición antiviral que comprende:1) Un compuesto activo básico: 4-[[4-amino -5-bromo -6-(4- ciano-2, 6-dimetilfeniloxi) -2- pirimidinil] amino]- benzonitrilo] y 2) un ácido hidrosoluble (ácido cítrico	composición antiviral que contiene vitamina E TPGS, como tenso activo, para mejorar la solubilidad del compuesto activo y su biodisponibilidad
compuesto farmacológico básico: 4-[[4-amino -5- bromo -6-(4- ciano-2, 6-dimetilfeniloxi) -2- pirimidinil] amino]- benzonitrilo]	compuesto farmacológico básico: 4-[[4-amino -5- bromo -6-(4- ciano-2, 6- dimetilfeniloxi) -2- pirimidinil] amino]- benzonitrilo] (reiv 14)	Otro compuesto activo básico
vitamina E TPGS		vitamina E TPGS
un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable	un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable	-

La reivindicación 1 consiste en: Una composición farmacéutica sólida o semisólida caracterizada porque comprende un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable.

El Estado de la Técnica más cercano es D2 (WO0122938) que da a conocer una composición antiviral (dispersión sólida, folios 266-267, pgs 34-35) que comprende:1) Un compuesto activo básico: 4-[[4-amino -5- bromo -6-(4- ciano-2, 6- dimetilfeniloxi) -2- pirimidinil] amino]- benzonitrilo], reclamado en la reivindicación 14, divulgado en el (folio 265, Pg 17, Líneas 8-9) y 2) un ácido hidrosoluble (ácido cítrico, folio 264, pg 10, líneas 5-6).

La composición objeto de esta solicitud se diferencia de las composiciones de D2, en que la primera, contiene vitamina E TPGS (un tenso-activo), en diferentes proporciones.

El hecho de incluir vitamina E TPGS en las composiciones que se daban a conocer en D2, causa que las composiciones aumenten su solubilidad y como consecuencia presenten una mejor biodisponibilidad.

El Problema Técnico Objetivo era “cómo obtener composiciones con mayor solubilidad y como consecuencia una mejor biodisponibilidad, alternativas a las ya divulgadas, en D2”.

D3 (WO 9926607) describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante una composición antiviral que contiene vitamina E TPGS, como tenso activo (surfactante), para mejorar la solubilidad del compuesto activo y su biodisponibilidad (folio 269, pg 10 y folio 270, pg 14); en forma de partículas sólidas, tabletas , tabletas recubiertas, capsulas (folio 311, pg 41, líneas 10-123 y folio 312 pg 43, líneas 19-20)

Adicionalmente, utilizar diferentes proporciones del ingrediente activo: 1)Un compuesto activo básico: 4-[[4-amino -5- bromo -6-(4- ciano-2, 6- dimetilfeniloxi) -2- pirimidinil] amino]- benzonitrilo] y del excipiente ácido cítrico, es una labor de optimización de composiciones que corresponde a la labor diaria del experto en la materia.

Por tanto, la reivindicación 1, tal como se reivindica, es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de “cómo obtener composiciones con mayor solubilidad y como consecuencia una mejor biodisponibilidad”, incluiría vitamina E TPGS, ya revelada en D3, dentro de las composiciones que se enseñan en D2, logrando de esta forma la composición objeto de esta solicitud.

La reivindicación 9, de acuerdo con la reivindicación 1, agrega un polímero orgánico, la hidroxipropilmetil celulosa; en el folio 267, pg 35, línea 21 de D2, se divulga este polímero.

Entonces las reivindicaciones 1 y sus dependientes 2-22, no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 23, reclama un proceso para preparar la composición de acuerdo a las reivindicaciones 1-19 que comprende: disolver un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; y luego remover el solvente de la solución resultante;
o disolver un compuesto farmacológicamente ácido, vitamina E TPGS, y una base hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un solvente; y luego remover el solvente de la solución resultante.

Disolver tres ingredientes (mezclado), y remover el solvente de la solución resultante (secado), es un proceso, que incluye operaciones unitarias como mezclado y extracción de un solvente las cuales son conocidas (Farmacotecnia, Dr. José Helman, Cap 32. Mezclado y agitación, Cap 19, Evaporación, Cap 27 secado, Cap 28, liofilización); por lo tanto no se muestra ninguna altura inventiva, como tampoco en sus dependientes 24-45.

Las reivindicaciones 46-50, las cuales mencionan diferentes métodos como: el granulado, pulverizado, revestido, y portadores como: celulosa microcristalina ó SiO₂ pirógena (espesante universal) y que el granulado se realiza en un equipo granulador de alto corte; los anteriores métodos son muy conocidos en el arte, así como los materiales que sirven de portadores (Farmacia práctica de Remington, granulado , pg 2501; revestido capítulo 93, pgs 2520-2534; pulverizado, capítulo 91, pgs 2446-2469), por lo tanto estas reivindicaciones, tampoco son inventivas.

7. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 51 (folios: 300-307)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No.136	EXAMINADOR TECNICO Código No.202078
-------------------------	--