



No. 05-130257 - 00003-0000

Fecha: 2009-08-04 15:29:17

Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 444 RESPUESTAREQUE

Folios: 8

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

1

2910/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **05.130.257**
Solicitud de patente a nombre de **Novartis AG**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como obrando como apoderada sustituta de la sociedad **Novartis AG** de acuerdo con el documento de sustitución de poder adjunto, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 5193 notificado por fijación en lista el 8 de mayo de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 614, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se elimina la reivindicación 10. Así mismo, se presentan nuevas figuras 6 y 7, donde se corrige un error en título de las mismas. El soporte para tal corrección se encuentra en las páginas 30 a 33 de la solicitud.

En cuanto a la modificación del capítulo reivindicatorio, me permito decir que la misma no amplía de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realiza con el ánimo de superar la objeción de claridad planteada por el examinador en su concepto técnico. Respecto a la modificación de los dibujos, me permito acompañar el recibo de pago No. 09-55,197 por valor de \$111.000, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad de la reivindicación 10 porque se caracteriza por una propiedad intrínseca de la forma farmacéutica. Con el fin de superar dicha objeción, el solicitante elimina la reivindicación en comento.

3. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la solicitud a la luz de lo divulgado por la anterioridad D1. De acuerdo con el examinador: "No hay evidencia de un efecto técnico sorprendente logrado por el hecho de cambiar la croscarmelosa de sodio por carmelosa de calcio". Al

2910/P

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2

respecto, el solicitante quisiera hacer las siguientes declaraciones.

En primer lugar, el objeto de la presente solicitud es el de proporcionar una composición de fluvastatina que presenta ciertas ventajas para el paciente, como se establece en la página 2 de la solicitud. En otras palabras, el objeto es el de proporcionar una tableta de fluvastatina que presenta la misma curva de biodisponibilidad que una cápsula de fluvastatina. Para el técnico con habilidad ordinaria en la materia, las diferencias entre las tabletas y las cápsulas son evidentes y no requieren mayor profundización. El mencionado objetivo se logra mediante una tableta de fluvastatina que comprende un desintegrante particular, a saber: carmelosa de calcio.

En segundo lugar, la anterioridad D1 se relaciona con una tableta que comprende carboximetilcelulosa de sodio, en tanto que la presente invención emplea una carmelosa no entrecruzada. El examinador argumenta que no se presentan datos que demuestren una mejora inesperada o sorprendente frente al estado de la técnica. El solicitante ofrece al examinador los resultados de las pruebas hechas con composiciones que emplean croscarmelosa de sodio y composiciones que emplean carmelosa de calcio.

Los resultados de las tabletas C y D, las tabletas de control en la figura 7, claramente muestran una "tasa de disolución significativamente retrasada", en tanto que las tabletas A y B, las tabletas de la presente solicitud en la figura 6, muestran "buenas tasas de disolución". En concordancia, cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia apreciará que las tabletas de la presente solicitud son superiores que las del arte previo.

Por último, nada en el arte previo enseña o sugiere que las tabletas de fluvastatina tengan una mejor tasa de disolución empleando carmelosa de calcio en lugar de croscarmelosa de sodio y nada de lo dicho por el examinador demuestra que para el técnico con habilidad ordinaria en la materia sea rutinario sustituir un desintegrante por otro, sobre todo cuando dicho técnico sabe que la tasa de disolución no solo se ve afectada por el desintegrante y que no todos los desintegrantes son compatibles con todos los compuestos activos. En el caso particular, no existen indicios en el arte previo que demuestren que la fluvastatina sería compatible con la carmelosa de calcio, sin importar si la croscarmelosa de sodio si lo es.

Además, no había razón alguna para seleccionar entre todos los agentes de desintegración precisamente la carmelosa de calcio y menos para esperar que su comportamiento con la fluvastatina fuera mejor que el reportado por los desintegrantes usualmente empleados en la producción de tabletas de fluvastatina. En este contexto, resulta relevante recordar que aun cuando en el estado de la técnica se sabía que las tabletas de fluvastatina debían comprender un agente desintegrante e incluso se habían reportado casos específicos como la combinación de fluvastatina con croscarmelosa de sodio, nada en el estado de la técnica motivaría al técnico con habilidad en la materia a seleccionar precisamente carmelosa de calcio con la esperanza que la combinación se comportara mejor que con los demás agentes desintegrantes conocidos.

Es relevante enfatizar que la tableta de fluvastatina con carmelosa de calcio presenta

8583

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

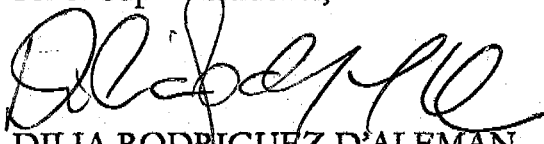
3

una tasa de disolución y una biodisponibilidad equiparable a la de las cápsulas de fluvastatina conocidas en el estado de la técnica y que nada en el estado de la materia le permitiría derivar al técnico que la carmelosa de calcio permitiría lograr velocidades de disolución equiparables a las de una cápsula líquida.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad y novedad respecto la composición expuesta en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 55,197
FECHA : JULIO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-130257- -00003-0000

Fecha: 2009-08-04 15:29:17 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CLARKE MODEI Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062734387	112379363	27/07/2009	95,810,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
	TOTAL :	111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2910
4

REIVINDICACIONES

1. Una tableta que contiene fluvastatina, la cual se caracteriza porque comprende carmelosa-calcio como un agente de desintegración.

2. La tableta de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende un medio alcalino farmacéuticamente aceptable, el cual es capaz de proporcionar un pH de cuando menos 8 a una solución o dispersión acuosa de esta tableta.

3. La tableta de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el medio alcalino es un carbonato.

4. La tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual comprende celulosa cristalina como un diluyente.

5. La tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, la cual tiene un recubrimiento aplicado sobre la misma.

6. La tableta de fluvastatina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, la cual comprende:

Fluvastatina-sodio ✓	aproximadamente 31.59 (mg)
Carbonato de calcio ✓	aproximadamente 42.00 (mg)
precipitado.	
Carbonato ácido de sodio	aproximadamente 19.800 (mg)
Celulosa cristalina ✓	aproximadamente 36.540 (mg)
Carmelosa-calcio ✓	aproximadamente 5.400 (mg)

7. La tableta de fluvastatina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, la cual comprende:

Fluvastatina-sodio	aproximadamente 31.59 (mg)
Carbonato de calcio	aproximadamente 42.00 (mg)
precipitado.	

Carbonato ácido de sodio	aproximadamente 19.800 (mg)
Celulosa cristalina	aproximadamente 36.540 (mg)
Carmelosa-calcio	aproximadamente 5.400 (mg)
Talco	aproximadamente 2.55 (mg)
Estearato de magnesio	aproximadamente 0.96 (mg)

8. La tableta de fluvastatina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, la cual comprende:

Fluvastatina-sodio	aproximadamente 21.06 (mg)
Carbonato de calcio precipitado.	aproximadamente 22.00 (mg)

Carbonato ácido de sodio	aproximadamente 28.00 (mg)
Celulosa cristalina	aproximadamente 40.60 (mg)
Carmelosa-calcio	aproximadamente 6.00 (mg)
Talco	aproximadamente 1.70 (mg)
Estearato de magnesio	aproximadamente 0.64 (mg)
Hidroxi-propil-metil-celulosa 2910.	aproximadamente 6.15 (mg)

Macrogol 6000	aproximadamente 0.75 (mg)
Óxido de titanio	aproximadamente 1.05 (mg)
Talco	aproximadamente 0.90 (mg)
Óxido férrico amarillo	aproximadamente 0.15 (mg)

9. La tableta de fluvastatina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, la cual comprende:

Tableta

Fluvastatina-sodio	aproximadamente 10.53 (mg)
--------------------	----------------------------

Núcleo

Carbonato de calcio precipitado.	aproximadamente 11.00 (mg)
----------------------------------	----------------------------

Carbonato ácido de sodio	aproximadamente 14.00 (mg)
Celulosa cristalina	aproximadamente 20.30 (mg)

89
84

Carmelosa-calcio	aproximadamente	3.00 (mg)
Talco	aproximadamente	0.85 (mg)
Estearato de magnesio	aproximadamente	0.32 (mg)
Recubrimiento		
Hidroxi-propil-metil-celulosa 2910.	aproximadamente	4.10 (mg)
Película		
Macrogol 6000	aproximadamente	0.50 (mg)
Óxido de titanio	aproximadamente	0.70 (mg)
Talco	aproximadamente	0.60 (mg)
Óxido férrico amarillo	aproximadamente	0.10 (mg)

FIG. 6

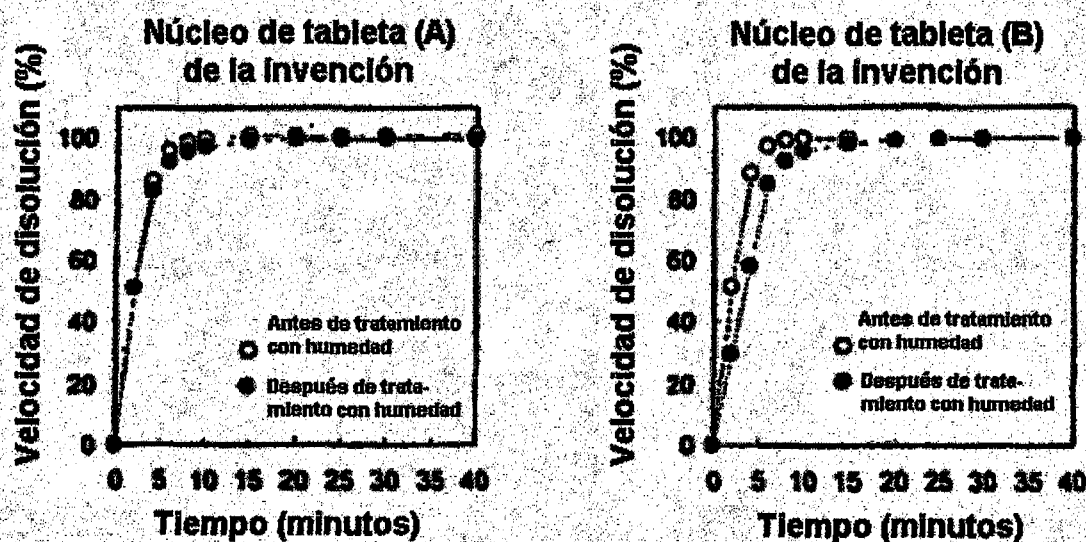
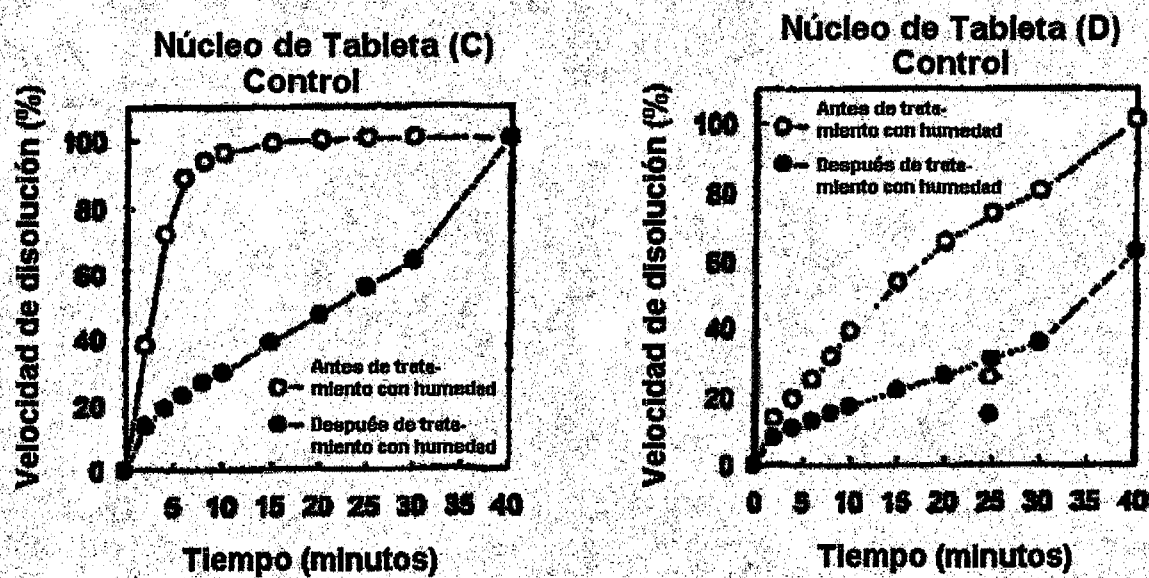


FIG. 7





US006465477B1

(12) **United States Patent**
Muramatsu et al.

(10) Patent No.: **US 6,465,477 B1**
(45) Date of Patent: **Oct. 15, 2002**

(54) **STABLE PHARMACEUTICAL
COMPOSITION**

(75) Inventors: **Toyofiro Muramatsu, Shizuoka (JP);
Katsumi Mashita, Fuji (JP); Yasuo
Shinoda, Shizuoka (JP); Hironori
Sassa, Numazu (JP); Hiroyuki
Kawashima, Fuji (JP); Yoshio
Tanizawa, Okayama (JP); Hideatsu
Takeuchi, Fuji (JP)**

(73) Assignees: **Kowa Company, Ltd., Aichi-Ken (JP);
Nissan Chemical Industries, Ltd.,
Tokyo (JP)**

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/436,789**

(22) Filed: **Nov. 8, 1999**

Related U.S. Application Data

(63) Continuation-in-part of application No. 08/894,279, filed on
Aug. 18, 1997, now abandoned.

(51) Int. Cl.⁷ **A61K 31/435; A61K 31/44;
A61K 31/19**

(52) U.S. Cl. **514/277; 514/306; 514/569;
514/970**

(58) Field of Search **514/256, 277,
514/306, 415, 569, 970**

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,302,604 A * 4/1994 Byrne et al. 514/338
5,356,896 A * 10/1994 Kabidi et al. 514/256

* cited by examiner

Primary Examiner—Frederick Krass

Assistant Examiner—Donna Jagoe

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Peter F. Corless; Christine
C. O'Day; Edwards & Angell, LLP

(57) **ABSTRACT**

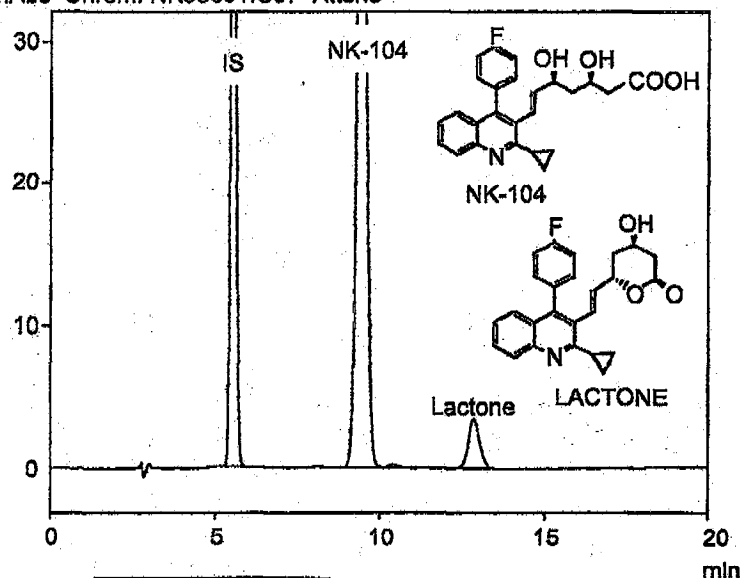
Disclosed is a pharmaceutical composition comprising (E)-
3,5-dihydroxy-7-[4'-4"-fluorophenyl-2'-cyclopropyl-
quinolin-3'-yl]-6-heptenoic acid, or its salt or ester, of which
the aqueous solution or dispersion has pH of from 6.8 to 8.
The composition has good time-dependent stability and has
no change in its outward appearance even after having been
stored long.

15 Claims, 2 Drawing Sheets

[NK-104]

After 2 days at 40°C(pH3)

Data: NK98601.D07 Method: NKSPD.MET Ch=1
mAbs Chrom: NK98601.C07 Atten5



IS: Internal Standard

1

STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

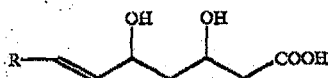
The present application is a continuation-in-part of U.S. application Ser. No. 08/894,279 filed Aug. 18, 1997, now abandoned.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to a pharmaceutical composition with high stability and, more precisely, to a pharmaceutical composition comprising an HMG-CoA reductase inhibitor of which the stability varies depending on pH, especially (E)-3,5-dihydroxy-7-[4'-4"-fluorophenyl-2'-cyclopropyl-quinolin-3'-yl]-6-heptenoic acid, or its salt or ester.

BACKGROUND OF THE INVENTION

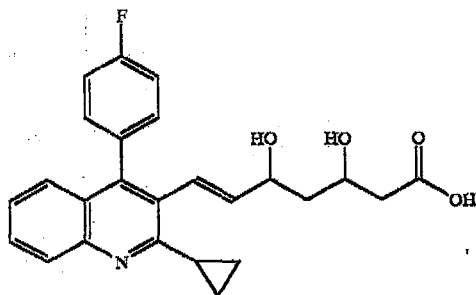
It is known that 7-substituted-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acids of a general formula:



wherein R represents an organic group, have HMG-CoA reductase-inhibiting activity, and are useful as medicines for hyperlipemia and also as medicines for atherosclerosis (see U.S. Pat. Nos. 4,739,073, 5,001,255, 4,751,235, 4,804,679, EP-B-304,063).

However, these 7-substituted-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acids are unstable at low pH, and require some particular means for formulating them into preparations. A means of formulating them along with an alkaline medium, such as calcium carbonate or sodium carbonate, into preparations with pH of 8 or higher (see U.S. Pat. No. 5,356,896), and a means of formulating them along with a basic agent, such as magnesium oxide or sodium hydroxide, into preparations with pH of 9 or higher (see EP-B-336,298) have been proposed.

(E)-3,5-dihydroxy-7-[4'-4"-fluorophenyl-2'-cyclopropyl-quinolin-3'-yl]-6-heptenoic acid (hereinafter this may be referred to as NK-104) to be represented by a structural formula:



or its salt or ester is one of HMG-CoA reductase inhibitors that are represented by the above-mentioned general formula, and is known to be useful as a medicine for hyperlipemia and also as a medicine for atherosclerosis (see EP-B-304,063). NK-104 is also unstable at low pH, and many difficulties have been encountered in formulating it into preparations.

It has been reported that these HMG-CoA reductase inhibitors are formulated into preparations with pH 8 or

higher, desirably pH 9 or higher, but unexpectedly, it has been found that NK-104 and its salts and esters are still unstable even within a high pH range.

Therefore, preparations comprising NK-104 or its salt or ester, if formulated in conventional manners, have low time-dependent stability, and are problematic in that their outward appearance changes with the lapse of time. Given the situation, the development of stable preparations comprising it is desired.

SUMMARY OF THE INVENTION

We the present inventors have variously studied in order to obtain stable pharmaceutical compositions comprising NK-104 and, as a result, have found unexpectedly that NK-104 is stable within a relatively low pH range. On the basis of this finding, we have completed the present invention.

Furthermore, we investigated decomposition products of NK-104 and fluvastatin in an aqueous solution of pH3. The decomposition product of NK-104 was found in small quantity and consisted only of the lactonized form of NK-104 (see FIG. 1). On the other hand, decomposition products of fluvastatin were found in relatively large quantities consisting of more than one type of products which are believed to include an optical isomer and a lactonized form of fluvastatin (see FIG. 2). These results showed that the decomposition pattern and stability of NK-104 and fluvastatin were different in the same pH.

In addition, we have further found that, if a basic substance is added to a pharmaceutical composition comprising NK-104 in such a manner that the aqueous solution or dispersion of the composition may have pH of from 6.8 to 8, the composition is stable.

An object of the present invention is to provide a pharmaceutical composition comprising NK-104, or its salt or ester, of which the aqueous solution or dispersion has pH of from 6.8 to less than 8, preferably has pH of from 6.8 to 7.8.

The active ingredient of the composition of the present invention is NK-104 to be represented by the above-mentioned structural formula. The configuration in this substance, NK-104 is not specifically defined herein. In addition, NK-104 may be in any form of its salts and esters. The salts include, for example, sodium salt, potassium salt and calcium salt. Preferred is calcium salt of NK-104.

BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS

FIG. 1 is a histogram of NK-104 decomposition products analyzed by HPLC.

FIG. 2 shows histograms of fluvastatin decomposition products analyzed by HPLC.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The pH as referred to herein indicates the pH value to be determined in such a manner that a unit dose of a solid preparation comprising NK-104 or its salt or ester is sampled and dissolved or dispersed in from 1 to 10 ml of pure water, and the pH of the resulting aqueous solution or dispersion is measured.

A basic substance may be added to the pharmaceutical composition comprising NK-104 to control the pH of the composition, which may be any of antacids and pH regulators including, for example, antacids such as magnesium aluminometasilicate, magnesium aluminosilicate, magnesium aluminum silicate, magnesium aluminate, dry alumi-

num hydroxide, synthetic hydroxide, synthetic aluminum silicate, magnesium carbonate, precipitated calcium carbonate, magnesium oxide, aluminum hydroxide, and sodium hydrogencarbonate; and pH regulators such as L-arginine, sodium phosphate, disodium hydrogenphosphate, sodium dihydrogenphosphate, potassium phosphate, dipotassium hydrogenphosphate, potassium dihydrogenphosphate, disodium citrate, sodium succinate, ammonium chloride, and sodium benzoate. Of these, preferred are magnesium aluminometasilicate, magnesium aluminosilicate, and L-arginine.

Even more preferred are basic substances that may be added to the pharmaceutical composition comprising NK-104 to control the pH of the composition and that maintain the outward appearance and stability of said composition. These may be any of alkaline earth metal silicates including aluminum, and organic base compounds. For example, alkaline earth metal means magnesium, calcium, barium, etc. Preferred is magnesium. Particularly preferred alkaline earth metal silicates including aluminum are magnesium aluminometasilicate (NEUSILIN FH2), magnesium aluminosilicate (NEUSILIN A), and magnesium aluminum silicate (VEEGUM F). The preferred organic base is arginine. An even more preferred base is L-arginine.

The pharmaceutical composition of the present invention can be formulated into various forms of preparations, but preferred are peroral solid preparations. For example, the composition may be formulated into tablets, granules, powders, troches, capsules, chewables, film-coated preparations of these, and even sugar-coated preparations thereof.

Where the pharmaceutical composition of the present invention is formulated into such peroral solid preparations, any of vehicles (excipients), binders, disintegrators, and lubricants can be added thereto, if desired. The preparations may be formulated from the composition along with any of these, in any ordinary manner.

The vehicles (excipients) include, for example, lactose, corn starch, denatured corn starch, mannitol, sorbitol, wood cellulose, fine crystalline cellulose and calcium carbonate, which can be used either singly or as combined.

The binders include, for example, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, and partial saponificates of these, which can be used either singly or as combined. Especially preferred is hydroxypropylmethyl cellulose.

The disintegrators include, for example, low substituted hydroxypropyl cellulose, carmellose, sodium carboxystarch, calcium carmellose, corn starch, partially-alphatized starch, sodium closcarmellose and clospovidone, which can be used either singly or as combined. Especially preferred is low substituted hydroxypropyl cellulose.

The lubricants includes, for example, magnesium stearate, stearic acid, palmitic acid, calcium stearate and talc, which can be used either singly or as combined.

The amounts of the ingredients constituting the composition of the present invention are not specifically defined. For example, the amount of NK-104 or its salt or ester may be from 0.01 to 40% by weight, preferably from 0.05 to 10% by weight, more preferably from 0.5 to 5% by weight; and the basic substance may be added to the composition in such an amount that is necessary for making the aqueous solution or dispersion of the composition have pH of from 6.8 to less than 8. Where the composition is formulated into peroral solid preparations, it is desirable that the vehicle is added thereto in an amount of from 30 to 95% by weight, the binder in an amount of from 1 to 20% by weight, the

disintegrator in an amount of from 1 to 30% by weight, and the lubricant in an amount of from 0.5 to 10% by weight.

If further desired, any additional components, such as sweeteners, flavorings and colorants may also be added to the composition of the present invention.

The necessary amount of the basic substance to be added to the composition of the invention in order to make the aqueous solution or dispersion of the composition have pH of from 6.8 to less than 8 may be from about 1 to 6.5% by weight or so, if magnesium aluminometasilicate (NEUSILIN FH2) is used, from about 0.5 to 2% by weight or so, if magnesium aluminosilicate (NEUSILIN A) is used, from about 2 to 8% by weight or so, if magnesium aluminum silicate (VEEGAM F) is used, or from about 0.01 to 0.1% by weight or so, if L-arginine is used singly. As mentioned above, it is preferable that the basic substance is used singly. However, two or more such basic substances can be used in combination.

The composition of the present invention can be coated to give film-coated tablets or sugar-coated tablets. As the coating base, for example, usable are celluloses such as hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose; and also aminoalkyl methacrylate copolymer E, white sugar, and pullulan. As the plasticizer for the base, for example, usable are macrogol 6000, triethyl citrate, and triacetylpropylene glycol.

The pharmaceutical composition of the present invention can be produced according to any ordinary methods employable in producing peroral solid preparations. If stirring granulation is employed, this may be conducted as follows. First, NK-104, a basic substance, a vehicle, a binder and a disintegrator are mixed. Next, water is added to the resulting mixture, then granulated with stirring, dried and dressed to give dry granules. Further, the granules are mixed with a lubricant, and pelletized with a pelletizer into pellets. Also employable is fluidized bed granulation, which may be conducted as follows. First, NK-104, a basic substance, a vehicle and a disintegrator are mixed. Then, an aqueous solution of a binder is sprayed over the resulting mixture, using a fluidized bed granulator, to prepare granules. These granules are mixed with a lubricant, and then pelletized with a pelletizer into pellets.

Using ordinary coating devices, the pellets as produced according to the above-mentioned methods can be coated with a solution or suspension comprising a coating base and optionally a plasticizer and a colorant to give film-coated tablets or sugar-coated tablets.

BEST MODES OF CARRYING OUT THE INVENTION

Examples of the pharmaceutical composition of the present invention are mentioned below, which, however, are not intended to restrict the scope of the invention.

Example 1

Decomposition Products of NK-104 and Fluvastatine

Decomposition products of NK-104 were analyzed by HPLC after incubation for two days at 40° C. in aqueous solution of pH 3. NK-104 produced a single product, a lactonized form of NK-104 (see FIG. 1). The decomposition products of fluvastatin were also analyzed for comparison. Fluvastatin produced many types of products, which are believed to include an optical isomer of fluvastatin and a lactonized form of fluvastatin (see FIG. 2).

The conditions under which NK-104 and Fluvastatin decomposition products were analyzed are as follows:

HPLC system: Type LC-10 (Shimadzu, Japan)

Column: DEVELOSIL ODS-HG-5 (NOMURA CHEM., Japan)

Mobil Phase: MeOH/0.02 mol/L phosphate buffer (pH 3)=7/3

Sample: NK-104 or fluvastatin/pH 3/40° C., 2 days

Detector: SPD-MLOAVP, UV 245 nm

NK-104 and fluvastatin have common α - δ -dihydroxy- ϵ -ene carboxylic acid chemical structure. However, NK-104 and fluvastatin differ in the types and amount of decomposition products. Namely, NK-104 provides a small quantity of one type of decomposition product while fluvastatin provides comparatively large quantities of different types of decomposition products (see FIGS. 1 and 2). Such differences show that stability of each depends not only on the chemical structure of α - δ -dihydroxy- ϵ -ene carboxylic acid but also on the chemical structures that are unique to each.

In the following examples, the low substituted hydroxypropyl cellulose was commercially available as sold for a medicine additive and contains from 5–16% of $-\text{OC}_3\text{H}_6\text{OH}$ group. Hydroxypropylmethyl cellulose 2910 contains 28–30% $-\text{OCH}_3$ and 7–12% $-\text{OC}_3\text{H}_6-\text{OH}$. Both low substituted hydroxypropyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose 2910 as used in the examples are described in The Pharmacopoeia of Japan, 12th edition.

Example 2

Herein produced were tablets each having the composition mentioned below.

Calcium Salt of NK-104	1.0 mg
Lactose	101.4
Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose	12.0
Hydroxypropylmethyl Cellulose 2910	2.0
Magnesium Aluminometasilicate	2.4
Magnesium Stearate	1.2
Total (one tablet)	120.0

The components of the above-mentioned composition, except magnesium stearate, were mixed to prepare a homogeneous powdery mixture, to which was added a suitable amount of pure water. The resulting mixture was granulated with stirring, and pelletized to give pellets. Magnesium stearate was added to and mixed with these pellets, which were then tableted into NK-104-containing tablets.

Example 3

In the same manner as in Example 2, herein produced were tablets each having the composition mentioned below.

Calcium Salt of NK-104	1.0 mg
Lactose	102.8
Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose	12.0
Hydroxypropylmethyl Cellulose 2910	2.0
Dipotassium Hydrogenphosphate	1.0
Magnesium Stearate	1.2
Total (one tablet)	120.0

Example 4

In the same manner as in Example 2, herein produced were tablets each having the composition mentioned below.

Calcium Salt of NK-104	1.0 mg
Lactose	103.7
Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose	12.0
Hydroxypropylmethyl Cellulose 2910	2.0
L-arginine	0.1
Magnesium Stearate	1.2
Total (one tablet)	120.0

Example 5

In the same manner as in Example 2, herein produced were tablets each having the composition mentioned below.

Calcium Salt of NK-104	1.0 mg
Lactose	103.2
Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose	12.0
Hydroxypropylmethyl Cellulose 2910	2.0
Magnesium Aluminometasilicate	0.6
Magnesium Stearate	1.2
Total (one tablet)	120.0

TEST 1

The pH of a 5% suspension of tablets produced in any of Examples 2 to 5 (the suspension was prepared by suspending one tablet in 2.4 ml of pure water) was measured.

After having been stored at 60° C. for 2 weeks, the percentage retention of calcium salt of NK-104 in the tablets was measured according to HPLC. After having been stored at 60° C. for 3 days, the change in the outward appearance of the tablets was observed. The test results are shown in Table 1.

TABLE 1

	Example 2	Example 3	Example 4	Example 5
pH of 5% Suspension	7.8	7.7	7.5	7.1
Percentage Retention of Ca NK-104	97%	97%	93%	92%
Change in Outward Appearance	No change	No change	No change	No change

Control Examples 1 to 3

In the same manner as in Example 2, herein produced were control tablets each having the composition mentioned below. These tablets were tested in the same manner as in Test 1, to determine the pH of the 5% suspension of each tablet, the percentage retention of Ca NK-104, and the change in the outward appearance of the tablets. The test results are shown in Table 2.

TABLE 2

	Control Example 1	Control Example 2	Control Example 3
Ca NK-104	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg
Lactose	103.8	98.8	98.8
Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose	12.0	12.0	12.0

TABLE 2-continued

	Control Example 1	Control Example 2	Control Example 3
Hydroxypropyl Cellulose 2910	2.0	2.0	2.0
Sodium Ascorbate		5.0	
Ascorbic Acid			5.0
Magnesium Stearate	1.2		
Total (one tablet)	120.0	120.0	120.0
pH of 5% Suspension	6.6	6.3	3.3
Percentage Retention of Ca NK-104, after stored at 60° C. for 2 weeks	88%	77%	38%
Change in Outward Appearance, after stored at 60° C. for 3 days	No change	No change	No change

As in Tables 1 and 2 showing the test results, it is obvious that the percentage retention of Ca NK-104 in the 5% suspension of the composition having pH of 7 or higher is high, after having been stored at 60° C. for 2 weeks, while the same in the 5% suspension thereof having pH of lower than 6.6 becomes lower with the decrease in the pH value thereof.

Example 6 and Control Example 4

In the same manner as in Example 2, herein produced were tablets each having the composition mentioned below. These tablets were tested in the same manner as in Test 1, to determine the pH of the 5% suspension of each tablet, and the change in the outward appearance of the tablets. The test results are shown in Table 3.

TABLE 3

	Example 6	Control Example 4
Ca NK-104	1.0 mg	1.0 mg
Lactose	101.4	93.9
Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose	12.0	12.0
Hydroxypropylmethyl Cellulose 2910	2.0	2.0
Magnesium Aluminometasilicate	2.4	9.9
Magnesium Stearate	1.2	1.2
Total (one tablet)	120.0	120.0
pH of 5% Suspension	7.8	8.3
Change in Outward Appearance, after stored at 60° C. for 3 days	No change	Changed to pale yellowish brown

Example 7 and Control Examples 5 and 6

In the same manner as in Example 2, herein produced were tablets each having the composition mentioned below. These tablets were tested in the same manner as in Test 1, to determine the pH of the 5% suspension of each tablet, and the change in the outward appearance of the tablets. The test results are shown in Table 4.

TABLE 4

	Example 7	Control Example 5	Control Example 6
Ca NK-104	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg
Lactose	103.7	95.8	93.9
Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose	12.0	12.0	12.0
Hydroxypropylmethyl Cellulose 2910	2.0	—	2.0
TC-5R	—	2.0	—
L-arginine	0.1	8.0	9.9

TABLE 4-continued

	Example 7	Control Example 5	Control Example 6
Magnesium Stearate	1.2	1.2	1.2
Total (one tablet)	120.0	120.0	120.0
pH of 5% Suspension	7.5	9.3	9.8
NK-104 remaining (%) after 2 weeks at 60° C.	93.4	66.0	—
Change in Outward Appearance, after 2 weeks at 60° C.	No change	Changed to brown	—
Change in Outward Appearance, after stored at 60° C. for 3 days	—	—	Changed to pale yellowish green

Example 8 and Control Example 7

In the same manner as in Example 2, herein produced were tablets each having the composition mentioned below. These tablets were tested in the same manner as in Test 1, to determine the pH of the 5% suspension of each tablet, and the change in the outward appearance of the tablets. The test results are shown in Table 5.

TABLE 5

	Example 8	Control Example 7
Ca NK-104	1.0 mg	1.0 mg
Lactose	101.8	93.9
Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose	12.0	12.0
Hydroxypropylmethyl Cellulose 2910	2.0	2.0
Sodium Hydrogencarbonate	2.0	9.9
Magnesium Stearate	1.2	1.2
Total (one tablet)	120.0	120.0
pH of 5% Suspension	7.8	9.8
Change in Outward Appearance, after stored at 60° C. for 3 days	No change	Changed to dark navy blue

Example 9 and Control Example 8

In the same manner as in Example 2, herein produced were tablets each having the composition mentioned below. These tablets were tested in the same manner as in Test 1, to determine the pH of the 5% suspension of each tablet, and the change in the outward appearance of the tablets. The test results are shown in Table 6.

TABLE 6

	Example 9	Control Example 8
Ca NK-104	1.0 mg	1.0 mg
Lactose	102.8	93.9
Low substituted Hydroxypropyl Cellulose	12.0	12.0
Hydroxypropylmethyl Cellulose 2910	2.0	2.0
Dipotassium Hydrogenphosphate	1.0	9.9
Magnesium Stearate	1.2	1.2
Total (one tablet)	120.0	120.0
pH of 5% Suspension	7.7	8.4
Change in Outward Appearance, after stored at 60° C. for 3 days	No change	Changed to orange

As is obvious from the test results in Tables 3 to 6, no change in the outward appearance of the tablets was found when the 5% suspensions of the tablets had pH of 8 or lower, even after having been stored at 60° C. for 3 days, but the outward appearance of the tablets changed when the 5% suspensions of the tablets had pH of higher than 8.

> pH 8
appearance
change
detected

9

Example 10

Magnesium Aluminometasilicate

In the same manner as in Example 2, herein produced were tablets each having the composition mentioned below. The tablets were tested in the same manner as in Test 1 to determine the pH of the 5% suspension of each tablet, but the percentage retention of Ca NK-104 and the change in outward appearance of the tablets were observed one month after storing at 60° C. The test results are shown in Table 7.

TABLE 7

	1	2	3	4	5
Ca NK-104	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg
Lactose	101.4	100.8	91.8	53.8	0
Low substituted	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
Hydroxypropyl Cellulose					
Hydroxypropylmethyl	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Cellulose 2910					
Magnesium	2.4	3.0	12.0	50.0	103.8
Aluminometasilicate					
Magnesium Stearate	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
Total (one tablet)	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0
pH of 5% Suspension	7.8	8.1	8.4	9.0	9.3
NK-104 remaining rate	97.4	96.5	92.2	84.5	69.1
(%) after 1 month at 60° C.					
Change in Outward	No	Pale	Pale	Pale	No
Appearance, after	change	yellow	yellow	yellow	change
stored at 60° C.					
for 1 month					

Example 11

Magnesium Aluminosilicate

In the same manner as in Example 2, herein produced were tablets each having the composition mentioned below. The tablets were tested in the same manner as in Test 1 to determine the pH of the 5% suspension of each tablet, but the percentage retention of Ca NK-104 was observed at both 2 weeks and one month after storing at 60° C. and the change in outward appearance of the tablets was observed one month after storing at 60° C. The test results are shown in Table 8.

TABLE 8

	1	2	3	4	5
Ca NK-104	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg
Lactose	103.2	102.6	101.8	98.8	96.8
Low substituted	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
Hydroxypropyl Cellulose					
Hydroxypropylmethyl	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Cellulose 2910					
Magnesium	0.6	1.2	2.0	5.0	7.0
Aluminosilicate					
Magnesium Stearate	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
Total (one tablet)	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0
pH of 5% Suspension	6.8	7.8	8.1	8.4	8.7
NK-104 remaining rate	97.3	98.5	91.7	87.4	86.8
(%) after two weeks at 60° C.					
NK-104 remaining rate	97.5	93.5	87.2	80.7	79.1
(%) after 1 month at 60° C.					
Change in Outward	No	No	No	No	No
Appearance, after stored	change	change	change	change	change
at 60° C. for 1 month					

Example 12

Magnesium Aluminum XSilicate

In the same manner as in Example 2, herein produced were tablets each having the composition mentioned below.

10

The tablets were tested in the same manner as in Test 1 to determine the pH of the 5% suspension of each tablet, but the percentage retention of Ca NK-104 and the change in outward appearance of the tablets were observed one month after storing at 60° C. The test results are shown in Table 9.

TABLE 9

	1	2	3	4	5
Ca NK-104	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg
Lactose	100.2	99.4	97.8	91.8	43.8
Low substituted	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
Hydroxypropyl Cellulose					
Hydroxypropylmethyl	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Cellulose 2910					
Magnesium Aluminum	3.6	4.4	6.0	12.0	60.0
Silicate					
Magnesium Stearate	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
Total (one tablet)	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0
pH of 5% Suspension	7.5	8.2	8.7	9.1	9.7
NK-104 remaining rate	97.7	98.8	98.2	92.5	84.3
(%) after 1 month at 60° C.					
Change in Outward	No	No	Pale	Pale	Gray
Appearance, after stored	change	change	yellow	gray	
at 60° C. for 1 month					

INDUSTRIAL APPLICABILITY OF THE INVENTION

The pharmaceutical composition of the present invention has good time-dependent stability, with having no change in the outward appearance thereof even after having been stored long. Therefore, the composition is good in medical use, especially in the form of peroral solid preparations.

The pharmaceutical compositions of the present invention that contains NK-104 or salt or ester thereof are especially useful for treating a patient, particularly a human, that is suffering from or susceptible to hyperlipemia or atherosclerosis by administering the pharmaceutical composition to such patient.

Particularly preferred unit dosages have been described in the examples above. It will be appreciated the specifically preferred dosage amounts of a pharmaceutical composition of the invention used in a given therapy will vary according to various known factors such as the particular compositions formulated, the specific compound utilized, the mode of application, the particular site of administration, etc. Optimal administration rates for a given protocol of administration can be readily ascertained by those skilled in the art using conventional dosage determination tests conducted with regard to the foregoing guidelines.

The invention has been described in detail with reference to preferred embodiments thereof. However, it will be appreciated that those skilled in the art, upon consideration of this disclosure, may make modifications and improvements within the spirit and scope of the invention as set forth in the following claims.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising (E)-3,5-dihydroxy-7-[4'-4"-fluorophenyl-2'-cyclopropyl-quinolin-3'-yl]-6-heptenoic acid, or its salt or ester, and a pharmaceutically acceptable carrier, of which an aqueous solution or dispersion of the pharmaceutical composition has pH of from 6.8 to 7.8.

2. The pharmaceutical composition as claimed in claim 1, wherein the salt of (E)-3,5-dihydroxy-7-[4'-4"-fluorophenyl-2'-cyclopropyl-quinolin-3'-yl]-6-heptenoic acid is a calcium salt of the acid.

11

3. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the composition further comprises a basic substance.

4. The pharmaceutical composition of claim 3 wherein the basic substance is an organic base compound.

5. The pharmaceutical composition of claim 3 wherein the basic substance is an alkaline earth metal silicate.

6. The pharmaceutical composition of claim 3 wherein the basic substance is an aluminum compound.

7. The pharmaceutical composition of claim 3 wherein the alkaline earth metal silicate is a magnesium salt.

8. The pharmaceutical composition of claim 3 wherein the basic substance is one or more selected from magnesium aluminosilicate, magnesium aluminosilicate and magnesium aluminum silicate.

9. The pharmaceutical composition of claim 3 wherein the basic substance is L-arginine.

10. The pharmaceutical composition of claim 3 wherein the composition further comprises at least one material

12

selected from the group consisting of vehicles, disintegrators, binders and lubricants.

11. The pharmaceutical composition of claim 3 wherein the composition further comprises a peroral solid preparation.

12. The pharmaceutical composition of claim 3 wherein the composition further comprises a lactose vehicle.

13. The pharmaceutical composition of claim 3 wherein the composition further comprises hydroxypropyl cellulose with a low degree of substitution.

14. The pharmaceutical composition of claim 3 wherein the composition further comprises a binder of hydroxypropylmethyl cellulose.

15. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the composition further comprises at least one material selected from the group consisting of vehicles, disintegrators, binders and lubricants.

* * * * *

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
✓ **DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**

ASUNTO	Radicación	05130257
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	14417
	Folios	012

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional		PCT/EP2004/006865	
Fecha de Presentación Interna.	Junio 24 de 2004.		

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 11 a 43 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 44 a 46 como se radicó inicialmente.
Folios: 87-89 modificado, 2009/08/04.
- 1.3. Prioridad: Junio 25 de 2003/JP/2003-18134
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 83 a 90.

2. Objeto de la invención

Título de la invención: **TABLETA QUE COMPRENDE FLUVASTATINA Y CARMELOSA DE CALCIO.**

Problema Técnico Planteado: Proporcionar una preparación de fluvastatina que muestre buena biodisponibilidad y una excelente propiedad de desintegración.

Solución: Una tableta de fluvastatina con carmelosa de calcio como desintegrante.

IPC: A61K9/20; A61K31/405; A61K9/28; A61K9/20; A61K31/403; A61K9/28; A61K9/20; A61K31/405.

3. 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: Junio 25 de 2003.

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

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US 5356896	Stabilized Pharmaceutical compositions comprising an HMG_COA reductase inhibitor compound	Octubre 18 de 1994
D2	US 6465477	Stable Pharmaceutical composition	Octubre 15 de 2002

D1 (folios 70-78); D2 (folios 91-97)

4. Análisis de patentabilidad

4.1 Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1, reclama una composición en forma de tableta, de fluvastatina caracterizada porque contiene carmelosa de calcio:

El documento D2, divulga tabletas de fluvastatina y carmelosa de calcio (folio: 92, columna 2, líneas 11-14 y folio: 93 columna 3, línea 49).

Comparando elemento por elemento se observa que la características técnicas ya estaban reveladas en D2, por lo tanto la presente reivindicación no es nueva.

La reivindicación 2, reclama una composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque tiene un pH de 8:

El documento D2, divulga tabletas de fluvastatina y carmelosa de calcio (folio: 92, columna 2, líneas 11-14 y folio: 93 columna 3, línea 49) con pH de 8 (folio 91, abstract).

El documento D2, divulga tabletas de fluvastatina ó sus sales y carmelosa de calcio (folio: 92, columna 2, líneas 11-14 y folio: 93 columna 3, línea 49), con pH de 8 (folio 91, abstract), cuyo medio alcalino es un carbonato (folio 93, columna 3, líneas 2-3), que contiene celulosa cristalina como diluyente (folio 93, columna 3, línea 39), y con un recubrimiento (folio 93, columna 4, línea 20)

Comparando elemento por elemento se observa que las características técnicas de las reivindicaciones 2-5 ya estaban reveladas en D2, por lo tanto dichas reivindicaciones no son nuevas.

4.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 6, reclama: una tableta que contiene fluvastatina de sodio, de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

Características esenciales de la Solicitud	D1	D2
Reivindicación 6:		
Una tableta de fluvastatina que contiene:	<i>Folio 70 Abstract</i> SI (folio 72, colum 4, renglón 23)	
a) fluvastatina de sodio	Fluvastatina sódica, abstrac folio 70	
b) carmelosa de calcio	NO (se cambio por croscarmelosa, folio 72 , colum 4 , renglón 56)	SI (folio 93 , colum 3 , renglón 48)
c) carbonato de calcio precipitado	SI (folio 72, colum 3 , renglones 59-68)	
d) celulosa cristalina	SI (folio 72, colum 4 , renglones 54-55)	
e) Carbonato ácido de sodio	SI (folio 72, colum 4, renglón 24-25)	
f) Recubrimiento	SI (folio 73, colum 5 , renglones 22-23)	
g) pH= mínimo 8	SI (folio 71, colum 2, renglones 60-62)	
h) Estables y desintegración de 10-30 minutos.	SI (folio 74, colum 8, renglones 25-30).	

La reivindicación 6 consiste en:

Una composición farmacéutica, en forma de tableta, que comprende: fluvastatina de sodio, carmelosa de calcio, carbonato de calcio precipitado, celulosa cristalina, carbonato ácido de sodio, con unas proporciones específicas.

El Estado de la Técnica más cercano es D1 (US 5356896) que da a conocer una tableta recubierta estable en medio alcalino (pH mayor a 8) y con un tiempo de desintegración de 10-30 minutos (folio 74, colum 8, renglones 25-30), como las de la formulación reclamada, que contienen los excipientes comúnmente conocidos que se muestran en la tabla comparativa de arriba.

La composición objeto de esta solicitud se diferencia de las composiciones de D1, en que esta contiene como desintegrador, carmelosa de calcio y diferentes proporciones de sus constituyentes.

El hecho de utilizar carmelosa de calcio a cambio de croscarmelosa y variar las proporciones en los constituyentes de las composiciones que se daban a conocer en D1, causa que las composiciones de fluvastatina sódica muestren buena biodisponibilidad y desintegración.

El problema técnico objetivo era "cómo obtener composiciones, alternativas, de fluvastatina sódica que muestren buena biodisponibilidad y desintegración.

D2 (US 6465477) describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante composiciones: tabletas de fluvastatina ó sus sales y carmelosa de calcio (folio: 92, columna 2, líneas 11-14 y folio: 93 columna 3, línea 49).

Por tanto, la solicitud, tal como se reivindica, es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "cómo obtener composiciones, alternativas, de fluvastatina sódica que muestren buena biodisponibilidad y desintegración", incluiría la carmelosa de calcio que se revela en D2, dentro de las composiciones que se enseñan en D1, logrando de esta forma la composición objeto de esta solicitud.

Las composiciones de las reivindicaciones 7-9, no aportan ninguna característica diferenciadora con respecto a las conocidas en el estado de la técnica, ni altura inventiva.

Por lo anteriormente analizado, la materia reclamada en las reivindicaciones 6-9, son una alternativa a las tabletas enseñadas por D1, no presentando nivel inventivo.

6. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5356896	6-9	Nivel Inventivo
D2	US 6465477	1-5 6-9	Novedad Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en su respuesta de 2009/08/04, afirma en primer lugar que:

El objeto de su solicitud es, proporcionar una composición de fluvastatina que tiene un desintegrante particular carmelosa de calcio.

En segundo lugar, que D1 se relaciona con una tableta que comprende carboximetilcelulosa de sodio, en tanto que la presente invención emplea una carmelosa no entrecruzada.

Y por último, que nada en el arte previo sugería que las tabletas de fluvastatina tengan disolución equiparable a la de una capsula de fluvastatina, empleando carmelosa de calcio, en lugar de croscarmelosa de sodio.

Se aclara que en primer lugar, D2 ya revelaba tabletas de fluvastatina con carmelosa de calcio, como se muestra en el análisis de novedad.

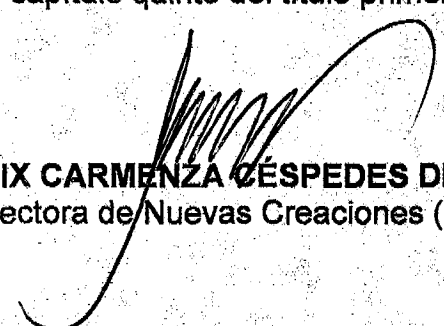
En segundo lugar que a pesar que D1, es el documento más cercano no muestra específicamente el uso de carmelosa de calcio, D2 si enseña tabletas de fluvastatina ó sus sales con un desintegrante, entre otros, como la carmelosa de calcio.

Por último, y como el solicitante lo afirma (folio 85, pg 3), el problema técnico objetivo era, como obtener otra composición de fluvastatina tabletas. Se aclara adicionalmente que es de la rutina diaria del experto en la materia ensayar constituyentes (excipientes, equivalentes) en una composición para lograr mejores resultados, como mejor biodisponibilidad ó disolución, si hubiere tales problemas con un principio activo, lo cual no tiene nivel inventivo.

Por lo tanto los resultados no son relevantes ya que como se demostró, la composición es una alternativa a las ya divulgadas, y que era de esperarse obtener la tableta reivindicada con buena biodisponibilidad y disolución tomando en cuenta D1 y D2, por lo tanto no existe altura inventiva en la composición reclamada.

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

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

11 DIC. 2009

02/13
CONCEPTO TÉCNICO No. 3934

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No.202078

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-130257- -00003-0000

Fecha: 2009-08-04 15:29:17 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

2910/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **05.130.257**
Solicitud de patente a nombre de **Novartis AG**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como obrando como apoderada sustituta de la sociedad **Novartis AG** de acuerdo con el documento de sustitución de poder adjunto, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 5193 notificado por fijación en lista el 8 de mayo de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 614, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se elimina la reivindicación 10. Así mismo, se presentan nuevas figuras 6 y 7, donde se corrige un error en título de las mismas. El soporte para tal corrección se encuentra en las páginas 30 a 33 de la solicitud.

En cuanto a la modificación del capítulo reivindicatorio, me permito decir que la misma no amplía de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realiza con el ánimo de superar la objeción de claridad planteada por el examinador en su concepto técnico. Respecto a la modificación de los dibujos, me permito acompañar el recibo de pago No. 09-55,197 por valor de \$111.000, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad de la reivindicación 10 porque se caracteriza por una propiedad intrínseca de la forma farmacéutica. Con el fin de superar dicha objeción, el solicitante elimina la reivindicación en comento.

3. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la solicitud a la luz de lo divulgado por la anterioridad D1. De acuerdo con el examinador: "No hay evidencia de un efecto técnico sorprendente logrado por el hecho de cambiar la croscarmelosa de sodio por carmelosa de calcio". Al

V

2910/P

Clarke, Modet & C^o

2

COLOMBIA

respecto, el solicitante quisiera hacer las siguientes declaraciones.

En primer lugar, el objeto de la presente solicitud es el de proporcionar una composición de fluvastatina que presenta ciertas ventajas para el paciente, como se establece en la página 2 de la solicitud. En otras palabras, el objeto es el de proporcionar una tableta de fluvastatina que presenta la misma curva de biodisponibilidad que una cápsula de fluvastatina. Para el técnico con habilidad ordinaria en la materia, las diferencias entre las tabletas y las cápsulas son evidentes y no requieren mayor profundización. El mencionado objetivo se logra mediante una tableta de fluvastatina que comprende un desintegrante particular, a saber: carmelosa de calcio.

En segundo lugar, la anterioridad D1 se relaciona con una tableta que comprende carboximetilcelulosa de sodio, en tanto que la presente invención emplea una carmelosa no entrecruzada. El examinador argumenta que no se presentan datos que demuestren una mejora inesperada o sorprendente frente al estado de la técnica. El solicitante ofrece al examinador los resultados de las pruebas hechas con composiciones que emplean croscarmelosa de sodio y composiciones que emplean carmelosa de calcio.

Los resultados de las tabletas C y D, las tabletas de control en la figura 7, claramente muestran una "tasa de disolución significativamente retrasada", en tanto que las tabletas A y B, las tabletas de la presente solicitud en la figura 6, muestran "buenas tasas de disolución". En concordancia, cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia apreciará que las tabletas de la presente solicitud son superiores que las del arte previo.

Por último, nada en el arte previo enseña o sugiere que las tabletas de fluvastatina tengan una mejor tasa de disolución empleando carmelosa de calcio en lugar de croscarmelosa de sodio y nada de lo dicho por el examinador demuestra que para el técnico con habilidad ordinaria en la materia sea rutinario sustituir un desintegrante por otro, sobre todo cuando dicho técnico sabe que la tasa de disolución no solo se ve afectada por el desintegrante y que no todos los desintegrantes son compatibles con todos los compuestos activos. En el caso particular, no existen indicios en el arte previo que demuestren que la fluvastatina sería compatible con la carmelosa de calcio, sin importar si la croscarmelosa de sodio si lo es.

Además, no había razón alguna para seleccionar entre todos los agentes de desintegración precisamente la carmelosa de calcio y menos para esperar que su comportamiento con la fluvastatina fuera mejor que el reportado por los desintegrantes usualmente empleados en la producción de tabletas de fluvastatina. En este contexto, resulta relevante recordar que aun cuando en el estado de la técnica se sabía que las tabletas de fluvastatina debían comprender un agente desintegrante e incluso se habían reportado casos específicos como la combinación de fluvastatina con croscarmelosa de sodio, nada en el estado de la técnica motivaría al técnico con habilidad en la materia a seleccionar precisamente carmelosa de calcio con la esperanza que la combinación se comportara mejor que con los demás agentes desintegrantes conocidos.

Es relevante enfatizar que la tableta de fluvastatina con carmelosa de calcio presenta

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

3

una tasa de disolución y una biodisponibilidad equiparable a la de las cápsulas de fluvastatina conocidas en el estado de la técnica y que nada en el estado de la materia le permitiría derivar al técnico que la caramelosa de calcio permitiría lograr velocidades de disolución equiparables a las de una cápsula líquida.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad y novedad respecto la composición expuesta en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: "*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares*" y "(...) deberá preferirse la decisión definitiva. *Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso*", respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

13

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 55,197
FECHA : JULIO 27 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	112379363	27/07/2009	95,810,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2910
4

14

REIVINDICACIONES

1. Una tableta que contiene fluvastatina, la cual se caracteriza porque comprende carmelosa-calcio como un agente de desintegración.

2. La tableta de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende un medio alcalino farmacéuticamente aceptable, el cual es capaz de proporcionar un pH de cuando menos 8 a una solución o dispersión acuosa de esta tableta.

3. La tableta de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el medio alcalino es un carbonato.

4. La tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual comprende celulosa cristalina como un diluyente.

5. La tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, la cual tiene un recubrimiento aplicado sobre la misma.

6. La tableta de fluvastatina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, la cual comprende:

Fluvastatina-sodio	aproximadamente 31.59 (mg)
Carbonato de calcio precipitado.	aproximadamente 42.00 (mg)

Carbonato ácido de sodio	aproximadamente 19.800 (mg)
--------------------------	-----------------------------

Celulosa cristalina	aproximadamente 36.540 (mg)
---------------------	-----------------------------

Carmelosa-calcio	aproximadamente 5.400 (mg)
------------------	----------------------------

7. La tableta de fluvastatina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, la cual comprende:

Fluvastatina-sodio	aproximadamente 31.59 (mg)
--------------------	----------------------------

Carbonato de calcio precipitado.	aproximadamente 42.00 (mg)
----------------------------------	----------------------------

Carbonato ácido de sodio	aproximadamente 19.800 (mg)
Celulosa cristalina	aproximadamente 36.540 (mg)
Carmelosa-calcio	aproximadamente 5.400 (mg)
Talco	aproximadamente 2.55 (mg)
Estearato de magnesio	aproximadamente 0.96 (mg)

8. La tableta de fluvastatina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, la cual comprende:

Fluvastatina-sodio	aproximadamente 21.06 (mg)
Carbonato de calcio precipitado.	aproximadamente 22.00 (mg)
Carbonato ácido de sodio	aproximadamente 28.00 (mg)
Celulosa cristalina	aproximadamente 40.60 (mg)
Carmelosa-calcio	aproximadamente 6.00 (mg)
Talco	aproximadamente 1.70 (mg)
Estearato de magnesio	aproximadamente 0.64 (mg)
Hidroxi-propil-metil-celulosa 2910.	aproximadamente 6.15 (mg)
Macrogol 6000	aproximadamente 0.75 (mg)
Óxido de titanio	aproximadamente 1.05 (mg)
Talco	aproximadamente 0.90 (mg)
Óxido férrico amarillo	aproximadamente 0.15 (mg)

9. La tableta de fluvastatina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, la cual comprende:

Tableta

Fluvastatina-sodio	aproximadamente 10.53 (mg) 15/
--------------------	--------------------------------

Núcleo

Carbonato de calcio precipitado.	aproximadamente 11.00 (mg) 15.64/
Carbonato ácido de sodio	aproximadamente 14.00 (mg) 17.9/
Celulosa cristalina	aproximadamente 20.30 (mg) 28.86/

Carmelosa-calcio	aproximadamente	3.00 (mg)
Talco	aproximadamente	0.85 (mg) 1.21%
Estearato de magnesio	aproximadamente	0.32 (mg) 0.45%
Recubrimiento		
Hidroxi-propil-metil-celulosa 2910.	aproximadamente	4.10 (mg) 5.83%
Película		
Macrogol 6000	aproximadamente	0.50 (mg) 0.71%
Óxido de titanio	aproximadamente	0.70 (mg)
Talco	aproximadamente	0.60 (mg) 0.85%
Óxido férrico amarillo	aproximadamente	0.10 (mg) 0.14%

FIG. 6

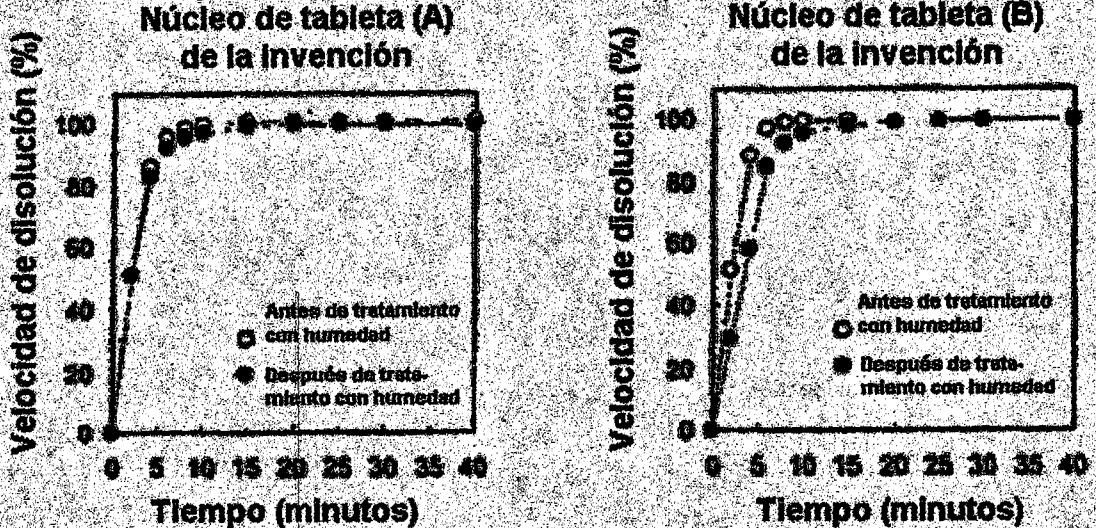
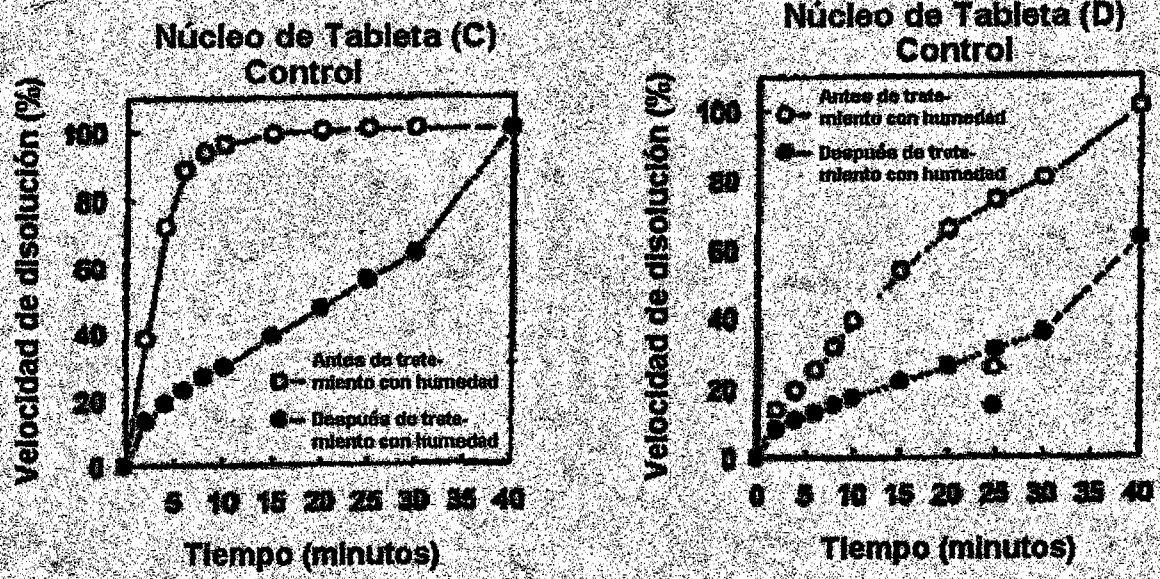


FIG. 7



(15)  Canadian
Intellectual Property
Office

An Agency of
Industry Canada

Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'industrie Canada

(11) **CA 2 374 760** (13) **A1**

(40) 28.12.2000
(43) 28.12.2000

(12)

(21) 2 374 760

(22) 18.06.2000

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/26, A61K 47/10,
A61K 47/26, A61K 47/38,
A61K 47/38, A61K 31/497**

(85) 20.11.2001

(86) PCT/JP00/09823

(87) WO00/78292

(30) 11/172532 JP 18.06.1999

(71) **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.,
1-1 Ooshomachi 4-chome
Chuo-ku
541-0045, OSAKA, XX (JP).**

(72) **OHKUCHI, KAZUHIRO (JP).
KOYAMA, HIROYOSHI (JP).**

(74) **FETHERSTONHAUGH & CO.**

(54) **PREPARATIONS SOLIDES A DESINTEGRATION RAPIDE**

(54) **QUICKLY DISINTEGRATING SOLID PREPARATIONS**

(57)

Quickly disintegrating solid preparations which
contain: a) an active ingredient; b) D-mannitol having
an average particle size of from 30 to 300 .mu.m; c) a
disintegrating agent; and d) celluloses.

erythritol, xylitol, maltitol, and sorbitol;

(10) the preparation according to the above-mentioned (1),
wherein the sugar alcohol is D-mannitol;

(11) the preparation according to the above-mentioned (1),
5 characterized in that D-mannitol with the mean particle
diameter of 30 μm to 300 μm is used as the saccharide or
sugar alcohol with the mean particle diameter of 30 μm to
300 μm ;

(12) the preparation according to the above-mentioned (1),
10 wherein the disintegrating agent is one or more
[REDACTED] agents selected from the group consisting
of [REDACTED], carboxymethylstarch sodium,
croscarmellose sodium, and crospovidone;

(13) the preparation according to the above-mentioned (1),
15 wherein the cellulose compound is one or more substances
selected from the group consisting of [REDACTED]
[REDACTED] powder cellulose, low substituted
hydroxypropylcellulose, and carmellose;

(14) the preparation according to the above-mentioned (1),
20 wherein the active ingredient is manidipine
hydrochloride;

(15) the preparation according to the above-mentioned (1),
wherein the active ingredient is voglibose;

(16) the preparation according to the above-mentioned (1),
25 wherein the active ingredient is candesartan cilexetil;

analgesic antiphlogistics, psychotropic agents,
anxiolytics, anti-depressants, hypnotic sedatives,
antispasmodics, central nervous system acting drugs,
cerebral metabolism improving agents, cerebral
5 circulation improving agents, antiepileptics,
sympathomimetics, digestives, antacids, antiulcer agents,
antitussive expectorants, antiemetics, respiratory
stimulants, bronchodilators, antiallergic agents, dental
stomatic agents, anti-histamines, cardiacs,
10 antiarrhythmic agents, diuretics, hypotensive agents,
angiotonics, coronary vasodilators, peripheral
vasodilators, [REDACTED] cholagogues,
antibiotics, chemotherapeutics, antidiabetic agents,
osteoporosis treating drugs, antirheumatics, skeletal
15 muscle relaxants, antispasmodic drugs, hormone drugs,
alkaloid narcotics, sulfa drugs, gout treating agents,
anticoagulants, antineoplastic agents, and the like are
used.

Alimentary roborants include vitamins such as
20 vitamin A, vitamin D, vitamin E (d- α -tocopherol acetate,
etc.), vitamin B1 (dibenzoyl thiamine, fursultiamine
hydrochloride, etc.), vitamin B2 (riboflavin butyrate,
etc.), vitamin B6 (pyridoxine hydrochloride, etc.),
vitamin C (ascorbic acid, sodium L-ascorbate, etc.), and
25 vitamin B12 (hydroxocobalamin acetate, cyanocobalamin,

Dental stomatic agents include oxytetracycline, triamcinolone acetonide, chlorhexidine hydrochloride, lidocaine, and the like.

Antihistamines include diphenhydramine hydrochloride, 5 promethazine, isethipendyl hydrochloride, chlorpheniramine dl-maleate, and the like.

Cardiacs include caffeine, digoxin, and the like.

Antiarrhythmic agents include procainamide hydrochloride, propranolol hydrochloride, pindolol, and the like.

10 Diuretics include isosorbide, furosemide, hydrochlorothiazide, and the like. Hypotensive agents include derapril hydrochloride, captopril, hydraladine hydrochloride, labetalol hydrochloride, manidipine hydrochloride, candesartan cilexetil, methyldopa, 15 perindopril erbumine, and the like. Angiotonics include phenylephrine hydrochloride, and the like. Coronary vasodilators include carbocromen hydrochloride, molsidomine, verapamil hydrochloride, and the like. Peripheral vasodilators include cinnarizine, and the like.

20 [REDACTED] include [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] calcium hydrate, and the like.

Cholagogues include dehydrocholic acid, trepibutone, and the like.

25 Antibiotics include cefems such as cefalexin,

135
136

15

alkaloids hydrochloride, cocaine hydrochloride, and the like.

Sulfa drugs include sulfisomidine, sulfamethizole, and the like.

5 Gout treating drugs include allopurinol, colchicine, and the like.

Anticoagulants include dicoumarol, and the like.

Antineoplastic drugs include 5-fluorouracil, uracil, mitomycin, and the like.

10 Among these, manidipine hydrochloride, voglibose, candesartan cilexetil, pioglitazone hydrochloride, etc., particularly manidipine hydrochloride, are used preferably.

The active ingredient may be the one diluted with a
15 diluent used generally in the fields of medicine and foods. An active ingredient after treatment for masking the bitterness of the active ingredient may also be used.

[REDACTED] mg
[REDACTED] and is
20 [REDACTED] 100
[REDACTED] by weight of the solid pharmaceutical preparation
[REDACTED]

Saccharides used in the invention include glucose, fructose, lactose, sucrose, trehalose, and the like,
25 among which lactose is used preferably.

137

19

the invention, or a fine powder of a saccharide or sugar alcohol and a coarse powder of a saccharide or sugar alcohol are divided into two or more groups to prepare granules, followed by molding into the quickly
5 disintegrating solid preparation of the invention.

When the mixture of a fine powder of a saccharide or sugar alcohol with a coarse powder of a saccharide or sugar alcohol is used as the starting material, the mixture has desirably two or more peaks in the particle
10 size distribution and the mean particle diameter of the mixture is desirably 30 μm to 300 μm .

A desirable combination of a fine powder of a saccharide or sugar alcohol with a coarse powder of a saccharide or sugar alcohol is exemplified by the mixture
15 of D-mannitol with the mean particle diameter of 30 μm to below 90 μm with D-mannitol with the mean particle diameter of 90 μm to 300 μm .

The amount of a saccharide or sugar alcohol used is 40 to 95 parts, preferably 50 to 90 parts, per 100 parts
20 of the solid pharmaceutical preparation by weight.

[REDACTED]
[REDACTED], carboxymethyl starch sodium, croscarmellose sodium, crospovidone, and the like, [REDACTED]

[REDACTED]
25 [REDACTED] preparation by weight.

Excipients include inorganic excipients such as anhydrous calcium phosphate, precipitated calcium carbonate, calcium silicate, light anhydrous silicic acid, and the like.

5 Binders include hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, powdered acacia, gelatin, pullulan, and the like.

Sour agents include citric acid, tartaric acid, malic acid, ascorbic acid, and the like.

10 Foaming agents include sodium bicarbonate, sodium carbonate, and the like. Sweeteners include saccharin sodium, dipotassium glycyrrhizinate, aspartame, stevia, thaumatin, and the like.

15 Flavoring agents include lemon oil, orange oil, menthol, and the like.

Lubricants include magnesium stearate, sucrose esters of fatty acid, polyethyleneglycol, talc, stearic acid, sodium stearyl fumarate, and the like.

20 [REDACTED] dyes for food such as Food Yellow No.5, Food Red No.2, Food Blue No.2, and the like, food lake colorants, [REDACTED]

Stabilizers include disodium edetate, tocopherol, cyclodextrin, and the like.

25 pH-Modifiers include citrates, phosphates, carbonates, tartarates, fumarates, acetates, amino acid

salts.

Surfactants include sodium lauryl sulfate,
polysorbate 80, hydrogenated oil,
polyoxyethylene(160)polyoxypropylene(30)glycol, and the
5 like.

The particle diameter of these substances is not
particularly limited, but the particle diameter is
preferably not more than 500 μm not to cause rough
feeling in the mouth. These excipients may be used
10 separately or in combination of two or more thereof.

A fine granular nucleus may be used for
manufacturing of the [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] etc. [REDACTED]
15 publicly known procedure for masking of the taste/odor,
for enteric coating, for making the preparation into a
sustained release form, and for other purposes.

The solid preparation of the invention can be
produced either by compression molding of a mixture
20 comprising a) [REDACTED], b) a saccharide or
sugar alcohol with the mean particle diameter of 30 μm to
300 μm , c) [REDACTED] and d) [REDACTED]
or by compression molding of a mixture
comprising a) an active ingredient, b-1) a saccharide or
25 sugar alcohol with the mean particle diameter of 5 μm to

[3] compression molding by mixing a group comprising a) an active ingredient, b-1) a saccharide or sugar alcohol with the mean particle diameter of 5 μm to below 90 μm , b-2) a saccharide or sugar alcohol with the mean particle diameter of 90 μm to 500 μm , c) a disintegrating agent, and d) a cellulose compound as needed, and a group comprising b-1) a saccharide or sugar alcohol with the mean particle diameter of 5 μm to below 90 μm , b-2) a saccharide or sugar alcohol with the mean particle diameter of 90 μm to 500 μm , c) a disintegrating agent, and d) a cellulose compound, followed by addition of a cellulose compound, fluidizing agent, lubricant, sweetener, and/or the like in their respective suitable amounts as needed.

The concrete procedures for production include the procedure that an active ingredient and the raw materials of the preparation are mixed in a mixer [REDACTED]

[REDACTED] Also the procedure that the materials are dry compressed into tablets by the slugging method or roller-compacter method, the procedure for production of granules for tablets by dry tableting using water, acetone, ethyl alcohol, propyl alcohol, or a mixture thereof, in which a binder, if necessary, has been dispersed or dissolved, and the procedure for

production of granules for tablets after dividing the

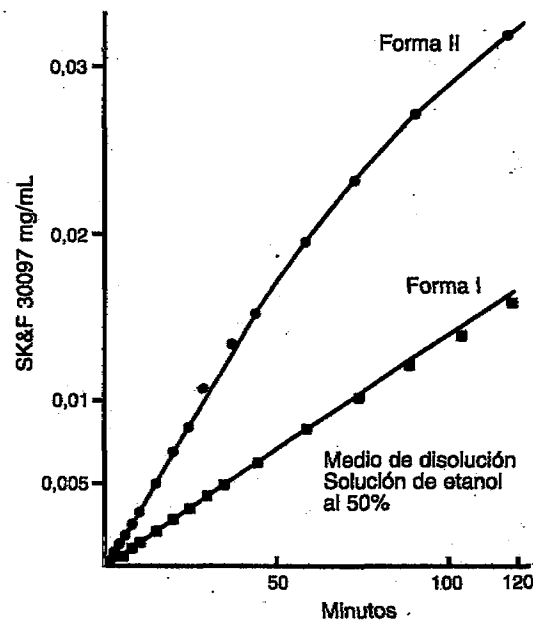


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en una solución de etanol al 50%.

velocidades de disolución de las distintas formas polimórficas. Entonces, la velocidad de disolución es directamente proporcional a C_s ; la solubilidad de saturación y las diferencias en la solubilidad puede relacionarse con sus energías libres.

Se determinó el comportamiento de solubilidad y disolución de varios polimorfos del palmitato de cloramfenicol. Las figuras 83-13 y 83-14 ilustran los datos obtenidos a diversas temperaturas. El comportamiento de disolución muestra que los máximos valores obtenidos representaron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, la obtención de datos a diversas temperaturas permitiría calcular las cantidades termodinámicas implicadas en la transición de la forma metaestable a la forma estable. En la figura 83-15 se ilustra un gráfico en el que se relacionan los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación en línea recta permite calcular los calores de la solución para las diversas formas y además, por extrapolación, determinar un valor aproximado de la temperatura de transición para las distintas formas. Estos valores se encuentran en el cuadro 83-1.⁷

A temperatura y presión constantes, pueden calcularse las diferencias de energía libre entre los polimorfos mediante la siguiente fórmula:

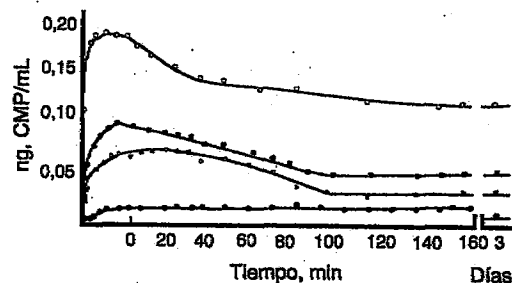


Fig. 83-13. Curvas de disolución del polimorfo C del palmitato de cloramfenicol en alcohol t-butílico al 35% y en agua a 30°C, 20°C, 15°C y 6°C. Símbolos: 30°C, ○—○; 20°C, ■—■; 15°C, △—△; 6°C, ●—●.

las diferencias de energía libre, ΔG . El cuadro 83-1 también incluye las diferencias de energía libre calculadas para los polimorfos. Los cambios de entalpía también pueden determinarse para las diversas transiciones mediante la sustracción del calor de solución derivado de la forma estable del de la forma metaestable. Además, en presencia de una temperatura dada T , la entropía para la transición de polimorfos puede evaluarse mediante la siguiente relación:

$$\Delta S = \frac{\Delta H_{B \rightarrow A} - \Delta G}{T} \quad (6)$$

Los valores calculados para las transiciones también se encuentran en el cuadro 83-1. En presencia de la temperatura de transición, ΔG , es igual a cero y es posible calcular la entropía ignorando el término energía libre en la ecuación 6.

Las relaciones termodinámicas comentadas parten de la premisa de que se cumple la ley de Henry. El conocimiento de estas relaciones termodinámicas permite al preformulador seleccionar en forma más racional la forma polimórfica más energética de la droga investigada para estudios farmacológicos ulteriores y además contar con una evaluación preliminar de su probable estabilidad.

Cuando un grupo de preformulación investiga de manera inadecuada formas polimórficas de una droga pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El crecimiento de cristales en suspensiones

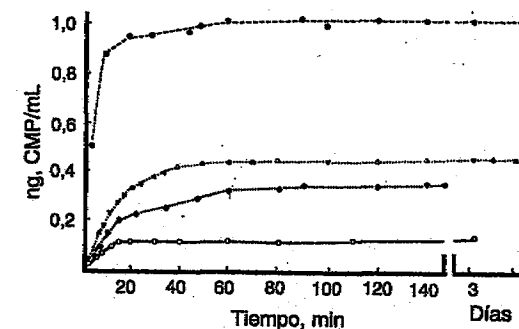


Fig. 83-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B del palmitato de cloramfenicol en alcohol t-butílico al 35% y en agua a 30°C y 38°C. Símbolos: polimorfo A, 30°C, ○—○; polimorfo B, 30°C, △—△; polimorfo A, 38°C, ◆—◆; polimorfo B, 38°C, ●—●.

asociadas con alteraciones en la uniformidad, el aspecto o la biodisponibilidad; las transformaciones producidas durante la molienda o la granulación que alteran las características físicas y biológicas; una respuesta farmacológica inadecuada, y la estabilidad química deficiente representan problemas típicos que pueden ponerse de manifiesto después.

Solubilidad

Cuando se manejan nuevas drogas es sumamente importante conocer algo acerca de sus características de solubilidad, especialmente en sistemas acuosos, dado que estos compuestos pueden tener alguna solubilidad acuosa insuficiente para inducir una respuesta terapéutica. Además, la información de la solubilidad es esencial para el desarrollo de un método de prueba discriminativo para la solución. Cuando una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/mL dentro del rango de pH fisiológico (1 a 7) puede existir un problema de biodisponibilidad y deben iniciarse estudios de preformulación para minimizar este inconveniente. La solubilidad de equilibrio de la droga debería determinarse en un disolvente o sistema de disolvente que no ejerza ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Para ello se coloca un exceso de droga en un frasco junto con el solvente. El frasco se agita a temperatura constante y la cantidad

Cuadro 83-1. Valores termodinámicos calculados para los polimorfos A, B y C del palmitato de cloramfenicol⁷

Polimorfo	Temperatura de transición (°C) a la forma A	Calor de la solución, kcal/mol	ΔG , cal/mol ²	ΔS_{303} eu	ΔS_{trans} eu ²
-----------	---	--------------------------------	-----------------------------------	---------------------	------------------------------------

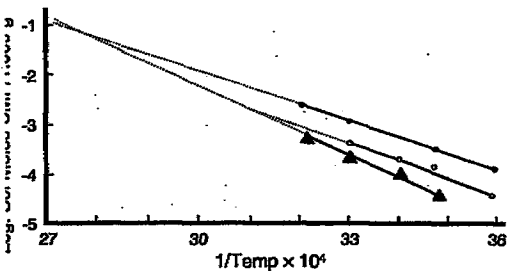


Fig. 83-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C del palmitato de cloramfenicol. Claves: polimorfos A Δ ; B $\bullet$ y C $\square$.

La droga se determina periódicamente mediante el análisis del líquido sobrenadante. El equilibrio no se logra hasta que se obtenga el mismo resultado en tres o lo menos dos muestras seguidas. La experiencia en las determinaciones de la solubilidad indicaría que el equilibrio generalmente se obtiene después de agitar el recipiente durante aproximadamente 24 horas. Las determinaciones de solubilidad pueden conducirse a diversas temperaturas, dado que los productos farmacéuticos resultantes en última instancia estarán sujetos a amplias variaciones de la temperatura.

Si la solubilidad de la droga es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada deben adoptarse medidas para aumentar su solubilidad. El enfoque adoptado generalmente dependerá de la naturaleza química de la droga y del tipo de producto deseado. Si la droga es ácida o básica su solubilidad puede ser afectada por el pH. Mediante la aplicación de la Ley de Acción de Masas es posible predecir la solubilidad de las drogas ácidas y básicas débiles en función del pH con un grado considerable de precisión utilizando las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles:

$$\begin{array}{ll} \text{Ácido débil} & \text{Base débil} \\ S_i = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) & S_i = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \quad (7) \end{array}$$

Existen muchas drogas para las cuales el ajuste de pH no representa un medio apropiado para lograr la solución. Las drogas muy débilmente ácidas o básicas pueden requerir un pH que se encuentre por fuera del espectro fisiológico tolerable aceptado lo que suele provocar problemas de estabilidad con los componentes de la formulación. Por ejemplo, un indol experimental se asoció con una solubilidad de equilibrio a pH 1,2 de aproximadamente 50 mg/mL. Sin embargo, cuando el pH de este sistema se aumentó a 2, la

solubilidad de drogas poco solubles en estudio. En este aspecto se obtuvieron resultados ampliamente exitosos con propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles. Estas sustancias resultaron muy útiles y por lo general aceptables para mejorar la solubilidad. En un artículo de revisión publicado por Spiegel y Noseworthy se citaron otros solventes, tales como el gliceril formal, el glucofurol, el carbonato de etilo, el lactato de etilo y la dimetilacetamida;⁸ sin embargo, cabe señalar que, salvo la posible excepción de la dimetilacetamida, estos solventes no fueron utilizados en productos orales y su aceptabilidad es dudosa. La cantidad de excipientes disponibles para mejorar la solubilidad es limitada, pero la frecuencia de su uso es relativamente elevada. La solubilización de una nueva droga puede aumentar su disponibilidad. Por ejemplo, la administración de un triacinoindol en una solución al 0,02% se asoció con una respuesta de actividad antiviral equivalente a la de una suspensión al 2,5%. La información obtenida en una fase temprana de la etapa de preformulación puede conducir a una mejoría del régimen posológico y permitir una estimación más precisa de la dosis efectiva.

Los codisolventes generalmente cumplen un doble propósito en numerosos productos farmacéuticos líquidos. Estas sustancias no solamente favorecen la solubilidad de la droga sino que también aumentan la solubilidad de los componentes agregados al producto para mejorar el sabor. En condiciones ideales, cuando se determina la proporción adecuada de codisolventes para lograr la concentración deseada se recomienda efectivizar la solución en la concentración deseada y luego colocarla a una temperatura de 5°C hasta que alcance el equilibrio. Si en estas condiciones se produce la precipitación puede ser necesario alterar la proporción de codisolventes.

Se generalizó el uso de surfactantes de diversos tipos (no iónicos, catiónicos o aniónicos) como agentes solubilizantes para sustancias medicinales (véase el capítulo 19 para ejemplos de usos específicos). La figura 83-16 ilustra el efecto del Tritón WR-1339 en la solubilización de diversos esteroides.⁹ En la figura 83-17 se observan los efectos de un surfactante aniónico, un surfactante catiónico y un surfactante no iónico sobre la solubilidad de un compuesto antianginoso evaluado para posibles ensayos clínicos. Estos datos pueden guiar a los investigadores en la selección de agentes solubilizantes para su uso en preparaciones a estudiar en seres humanos, pero debe subrayarse que la aceptabilidad de un agente solubilizante dado depende también de otros factores que determinan su idoneidad para el uso previsto. Por ejemplo, se sabe que los surfactantes interactúan con algunos conservadores y en consecuencia reducen la acción preservadora; por este motivo, el

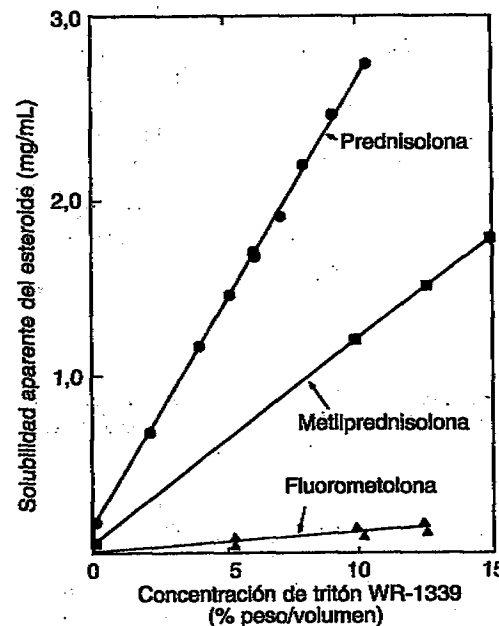


Fig. 83-16. Efecto de concentraciones variables de triton WR-1339 en agua sobre la solubilidad de algunos esteroides antiinflamatorios.⁹

En ocasiones puede recurrirse a los fenómenos de complejación para mejorar las características de solubilidad. Sin embargo, el grado de asociación y la magnitud de aumento de la solubilidad generalmente no son adecuados para su uso en productos farmacéuticos. Además, varios agentes formadores de complejos ejercen actividad fisiológica. El ejemplo más notable de la utilidad de los complejos para incrementar la solubilidad es el complejo PVP-yodo. A veces puede recurrirse a la hidrotropía para incrementar la solubilidad. En repetidas ocasiones se utilizaron con éxito altas concentraciones de urea, salicatos y xantinas. También en estos casos el aumento de la solubilidad normalmente observado no es adecuado para su uso en productos farmacéuticos.

Formación de sales

Los agentes formadores de sales a menudo son seleccionados en forma empírica por el químico farmacéutico, principalmente sobre la base del costo de las materias primas, la facilidad de recristalización y el rendimiento porcentual. Lamentablemente no se cuenta con un método confiable para predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original en las for-

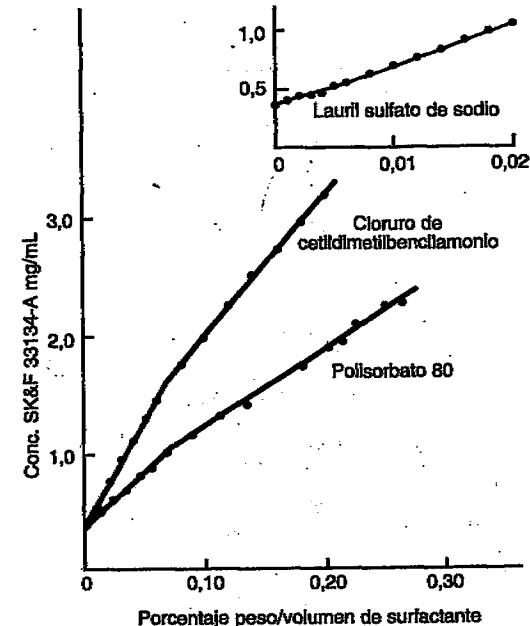


Fig. 83-17. Efectos de la concentración de surfactante sobre la solubilidad del SK&F 33-134-A.

mación de una sal son la estabilidad física y química, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad.

La cantidad de formas salinas disponibles para el químico es amplia. El cuadro 83-2 enumera los cationes y los aniones presentes en las sales de productos farmacéuticos aprobadas por la FDA y disponibles en el mercado.¹⁰ Los clorhidratos monopróticos representaron la elección más frecuente entre los radicales formadores de sales aniónicas disponibles, mientras que el catión predominante fue el sodio. Durante la evaluación de preformulación es sumamente importante establecer que la forma de sal seleccionada posea propiedades que minimicen los problemas durante el desarrollo de las formas farmacéuticas. Dado que los estudios de toxicidad por lo general comienzan poco tiempo después de que un compuesto haya sido designado para nuevos estudios en el ser humano, es importante que la forma de sal elegida haya sido debidamente evaluada para establecer si sus propiedades son las adecuadas.

Dado que la estabilidad física y química son esenciales para cualquier producto farmacéutico, es imprescindible que el preformulador evalúe ambos parámetros. La determinación sistemática de la estabilidad térmica, de la estabilidad de la solución (en presencia de diversos valores de pH) y la sensibilidad a la luz de

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

ión	Porcentaje ^a	Anión	Porcentaje ^a
acetato	1,26	Hidroxinaftoato	0,25
ácenosulfonato	0,25	Isotionato	0,88
azoato	0,51	Lactato	0,76
carbonato	0,13	Lactobionato	0,13
tartrato	0,63	Malato	0,13
comhidrato	1,90	Maleato	3,03
omuro	4,68	Mandelato	0,38
amsilato ^b	0,25	Mesilato	2,02
arbonato	0,38	Metilbromuro	0,76
trato	3,03	Metilnitrito	0,38
orhidrato	42,98	Metilsulfato	0,88
oruro	4,17	Mucato	0,13
clorhidrato	0,51	Napsilato	0,25
tetato	0,25	Nitrato	0,64
etato de calcio	0,25	Pamoato (embonato)	1,01
lisilato ^c	0,38	Pantotenato	0,25
ilato ^c	0,13	Poligalacturonato	0,13
terrato	0,25	Salicilato	0,88
tolato ^d	0,13	Subacetato	0,38
sifato/difosfato	3,16	Succinato	0,38
amarato	0,25	Sulfato	7,46
uceptato ^f	0,18	Tanato	0,88
ucolifarsanilato ^g	0,13	Tartrato	3,54
uconato	0,51	Teoclato ^h	0,13
utamato	0,25	Trietiyoduro	0,13
xilresorcinato	0,13	Yoduro	2,02
drabamina ^h	0,25		

ión	Porcentaje ^a	Catión:	Porcentaje
gánico:		Metálico:	
Benzatina ^a	0,66	Aluminio	0,66
Cloroprocaína	0,33	Calcio	10,49
Colina	0,33	Cinc	2,95
Dietanolamina	0,98	Litio	1,64
Bilenediamina	0,66	Magnesio	1,31
Meglumina ^a	2,29	Potasio	10,82
Procaína	0,66	Sodio	61,97

¹ porcentaje se basa en la cantidad total de sales aniónicas o catiónicas en uso durante el año de 1974. ^a Canforsulfonato. ^b 1,2-Etanodisulfonato. ^c Lauril sulfato. ^d Etanosulfonato. ^e Glucoheptonato. ^f p-Glicolamifanilarsonato. ^g N,N'-Di(desidroabietil)etilendiamina. ^h 2-Hidroxistanosulfonato. ⁱ 8-Cloroteofilinato. ^j N,N'-Dibenciletilendiamina. ^k Metilglucamina.

ones exageradas de calor y luz en presencia y en ausencia de humedad, y posteriormente se analizan para determinar el grado de descomposición. En muchos casos puede no disponerse de métodos analíticos que digan la estabilidad. En estos casos es necesario recurrir a la cromatografía en capa delgada para establecer una evaluación cualitativa de la estabilidad. Siultáneamente, 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 sorber o adsorber humedad pueden presentar pro-

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 aplica-

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 oficio 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

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 procaína, 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

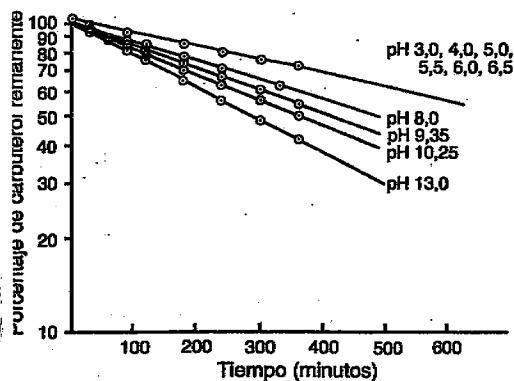


Fig. 83-18. Efecto de pH sobre la degradación de carbuterol a 85°C $\mu = 0,5$.

estabilidad de conservación de nuevos productos farmacológicos potenciales.

La velocidad de hidrólisis puede estar afectada por la temperatura y por la concentración de iones hidrógeno o hidroxilo cuando el proceso de hidrólisis depende del pH. La figura 83-18 muestra el comportamiento de pseudoprimer orden en función de pH para el carbuterol en solución acuosa a una concentración iónica constante a 85°C. El efecto de la temperatura se ilustra en la figura 83-19 para el carbuterol a pH 4 y 10, respectivamente.¹³ En el caso de los sólidos, la cantidad de humedad presente es mínima. Cuando se considera una droga que sufre una degradación hidrolítica se planifican estudios para establecer las condiciones de pH y la concentración de buffer asociadas con una mínima descomposición. A veces una droga puede tolerar un amplio rango de ajuste de pH mientras que otras veces el margen de tolerancia es estrecho. Por ejemplo, se observó que el CI-88, un dipeptido antagonista de los receptores de oleciostiquina B, demostró un máximo grado de estabilidad entre los valores de pH 6 y 6,5. En la figura 83-20 se ilustra el perfil de estabilidad de la droga según el pH, el cual demostró ser independiente de la forma salina.¹⁴ Este perfil se describe por dos vías de reacción: la degradación espontánea o catalizada por el agua de la forma no ionizada y la degradación específica catalizada por bases de la forma ionizada. La lactamización de la gabapentina se asoció con un perfil de la variación de pH de estabilidad similar, como lo ilustra la figura 83-21.¹⁵ En una solución acuosa, la gabapentina experimenta una aminólisis intramolecular que produce un producto lactámico ciclizado y estable dentro de un rango de pH que oscila entre 1,4 y 11,1, con un grado máximo de estabilidad a pH 6. El perfil de variación de pH independiente de

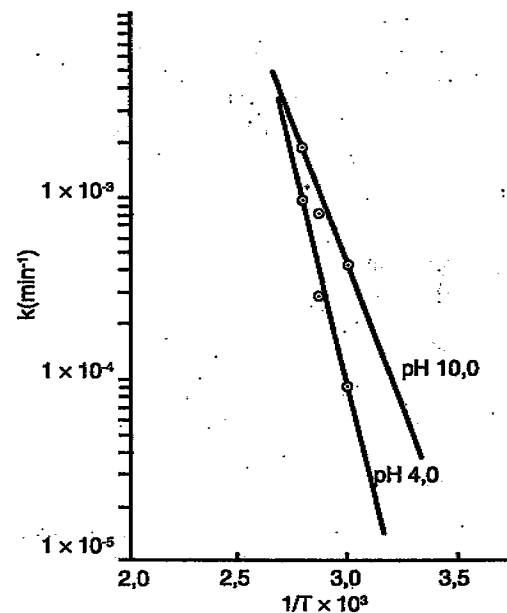


Fig. 83-19. Típico gráfico de tipo Arrhenius que representa la dependencia de la temperatura de la hidrólisis del carbuterol a pH 4 y 10.

tramolecular, demostró una máxima estabilidad dentro de un amplio rango de pH. Aun cuando estos compuestos se asociaron con un amplio rango de pH para una estabilidad óptima en solución acuosa, no fue posible formularlos y lograr productos con vidas útiles satisfactorias sin el uso de sistemas de codisolventes especiales, condiciones de almacenamiento especiales o ambos factores. La amortiguación de soluciones acuosas con la finalidad de obtener un pH para la estabilidad óptima puede generar problemas de estabilidad. La estabilidad a veces es afectada por la concentración del buffer; por ejemplo, se demostró que la estabilidad del carbuterol era afectada por la concentración de buffer fosfato.

Otra forma en la que el científico de preformulación puede contrarrestar una inestabilidad debido a la hidrólisis consiste en recomendar la preparación de una forma de sal insoluble o preparar una forma farmacéutica sólida. La clorotiazida insoluble es estable en suspensiones acuosas neutras, pero las soluciones de la sal de sodio a un pH relativamente elevado se descomponen rápidamente. A menudo, el reemplazo del agua con algún otro solvente, por ejemplo, alcohol o los solventes polihidroxílicos, reduce la velocidad de degradación hidrolítica en algunos sistemas. Las suspensiones de ácido acetilsalicílico con altas concentraciones de sorbitol mejoraron la estabilidad.

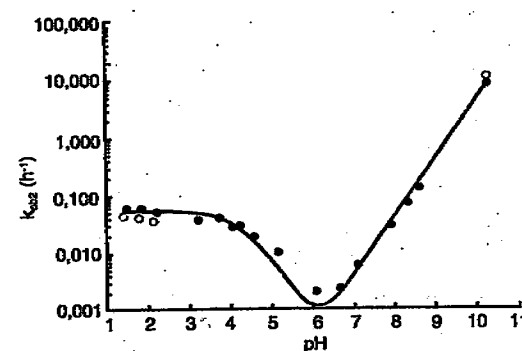


Fig. 83-20. Perfil de la variación de pH para la degradación de CI-988 meglumina (O) y CI-988 sodio (●) a 80°C y $\mu = 0,5M$ (con NaCl). La línea representa el perfil teórico derivado de la regresión no lineal de cuadrados mínimos de los datos experimentales (●).

También se demostró que la estabilidad de algunos compuestos puede variar según existan en el estado micelar o no micelar. Por ejemplo, existe una diferencia entre la estabilidad química de la penicilina en el estado micelar y la observada en el estado monomérico.

Oxidación. La degeneración oxidativa es tan importante como la hidrólisis en la evaluación preliminar de la estabilidad de nuevas drogas. Deben iniciarse estudios para establecer la vía oxidativa a los efectos de luego adoptarse medidas para determinar cuáles son los aditivos capaces de minimizar la degradación. La degradación oxidativa es un proceso común a muchas drogas. El ácido ascórbico, la adrenalina, la vitamina A, la clorpromazina, el isoproterenol, la morfina, el resorcinol, y las grasas y los aceites insaturados están sujetos a la degradación oxidativa. La reacción oxidativa depende de varios factores, tales como la temperatura, la concentración de oxígeno en el líquido, las impurezas presentes y la concentración del compuesto oxidable. El efecto de la temperatura sobre las soluciones generalmente es mínimo; sin embargo, en el estado seco este efecto es más pronunciado, dado que otros factores, por ejemplo, la humedad, dictan su comportamiento de estabilidad.

Inicialmente es importante establecer que tenga lugar el proceso de oxidación. Las soluciones de la droga en estudio se exponen a diversas condiciones exageradas de iluminación y tensión de oxígeno en recipientes de vidrio color ámbar y transparente. Las muestras se analizan para determinar la degradación. Una vez establecido que la vía oxidativa es el mecanismo principal de degradación se utilizan los aditivos apropiados para determinar el efecto que puedan ejercer sobre la estabilidad. A veces el pH es un factor crítico, dado que una gran cantidad de procesos de

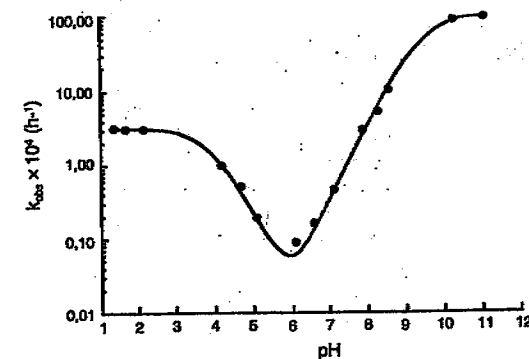


Fig. 83-21. Perfil de la variación de pH para la lactamización de la gabapentina a 80°C y $\mu = 0,5M$ (con NaCl). La línea representa el perfil teórico derivado de la regresión no lineal de cuadrados mínimos de los datos experimentales (●).

Las alteraciones fotoquímicas muchas veces se relacionan con la formación de otros compuestos o radicales libres que actúan para propagar la descomposición una vez instaurada. Puede producirse una autooxidación en ausencia de luz cuando materiales susceptibles, tales como las grasas y los aceites, se almacenan en presencia de aire. La autooxidación de los compuestos fenólicos reviste especial importancia, ya que ciertas sustancias, como la adrenalina y el isoproterenol, se degradan de esta manera. Los iones de metales pesados, por ejemplo, iones de cobre y hierro, aceleran la oxidación del ácido ascórbico y las fenotiazinas. Con frecuencia, una cantidad ínfima de estos iones, presentes en la forma de impurezas, puede ser suficiente para aumentar la velocidad de descomposición. Este problema puede revestir importancia, porque los llamados componentes inertes pueden estar contaminados con metales pesados.

La concentración de oxígeno en solución es un factor determinante en muchos casos y a menudo depende de la temperatura de almacenamiento o del solvente empleado. El oxígeno es más soluble en el agua a temperaturas bajas, de manera que las reacciones dependientes del oxígeno a veces pueden desarrollarse con mayor rapidez a bajas temperaturas. El ácido ascórbico es más estable en propilenglicol al 90% o en Jarabe USP que en el agua, presuntamente debido a la menor concentración de oxígeno en estos vehículos. La degradación oxidativa es un proceso extremadamente complejo, dado que la velocidad global depende de varios factores. Las preparaciones sensibles a la oxidación a veces se estabilizan mediante el agregado de aditivos apropiados. Con ese objetivo se utilizó con éxito el lavado con nitrógeno. Se empleó una amplia variedad de agentes reductores y compuestos destinados al secuestro de metales e in-

on estudios cinéticos detallados para la descomposición oxidativa de la prednisolona.

El fármaco físico enfrenta una tarea difícil con la degradación oxidativa. Inicialmente deben planificarse los experimentos que abarquen muchas variables. La preparación de muestras en diversas concentraciones que contengan antioxidantes más agentes secuestradores a varios niveles de pH, y la colocación de ellas en recipientes de vidrio transparentes u opacos con el agregado de nitrógeno o sin él, es un procedimiento común. La evaluación ulterior de estos datos limitados es esencial. Los estudios de sensibilidad a la acción de la luz con diversas formulaciones de proclorperazina permitió la selección de una fórmula estable. En un estudio con idoxuridina se demostró que colocar la solución acuosa en un recipiente opaco fue suficiente para proteger el producto de la degradación oxidativa.

Interacción entre la droga y el excipiente. Los estudios de interacción entre la droga y el excipiente se diseñan con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse de manera sistemática en las formas farmacéuticas finales. La lactosa, la sacarosa, el sulfato de calcio, el fosfato dicálcico, el estearato de almidón y magnesio son algunas de las sustancias evaluadas rutinariamente en combinaciones. Algunas observaciones básicas con la droga o su forma salina a veces pueden determinar qué tipo de excipientes deben utilizarse. Por ejemplo, no puede pensarse en el uso de sucrosa o lactosa si la droga considerada es una amina primaria. Este sistema puede interactuar y dar lugar a la formación de un compuesto de color fácilmente detectable por un viraje de color.

Se utilizaron diversos medios para la detección de interacciones e incompatibilidades potenciales. Se recurrió a técnicas de reflectancia difusa para la detección de interacciones. Estos procedimientos se llevaron a cabo al comparar los espectros obtenidos inicialmente con aquellos obtenidos después de la conservación en condiciones exageradas. Una desviación de la absorción se interpretó como una interacción. También se recurrió a la cromatografía de capa delgada. Cuando se presentan los excipientes generalmente se recomendaba colocar una mezcla de ellos en las mismas condiciones en las que fueron sometidas las muestras excipiente-droga. Este procedimiento permitirá una comparación de los cromatogramas de ambos sistemas. La presencia de nuevos productos de degradación permite determinar la fuente con mayor facilidad.

Las mezclas que contienen como mínimo dos niveles de concentración de la droga con excipientes se colocan en frascos herméticos que contengan agua al 5%. Estos recipientes se conservan en condiciones

de un proceso de selección preliminar, no es necesario conocer con exactitud la cantidad de sustancia degradada. Esta evaluación se basa en un efecto del todo o nada. El objetivo consiste en identificar los excipientes que no ejerzan ningún efecto sobre la estabilidad del componente activo.

Aun un componente del tipo de la celulosa microcristalina, a menudo considerada químicamente inerte, puede ejercer interacciones físicas con una droga capaz de afectar el comportamiento y la evaluación analítica de una forma farmacéutica formulada. El CI-977, un agonista kappa-opiáceo de acción central, demostró adsorción sobre la celulosa microcristalina, la croscarmelosa y el glucolato de almidón sódico.¹⁶ El grado de adsorción fue afectado por el pH, la fuerza iónica y la especie iónica. Los resultados mostraron que los cationes divalentes y, en menor grado, los cationes monovalentes, inhibían la adsorción a través de la reducción de la afinidad del adsorbente por el adsorbato y la capacidad adsorbtiva de aquél.

Cuando se investigan interacciones en la solución y no se observan incompatibilidades manifiestas conviene recomendar un experimento in vivo para evaluar la disponibilidad. En ocasiones pueden producirse interacciones en solución que no son detectables con los procedimientos habituales. Por ejemplo, la clindamicina demostró interactuar con los ciclamatos, los cuales interfieren con la adsorción de la droga.

Otros cambios. Las sustancias ópticamente activas pueden perder su actividad óptica, por ejemplo, a través de la racemización. Si los compuestos enantioméricos poseen distintos grados de acción fisiológica, estos cambios pueden traer como consecuencia una reducción de los efectos terapéuticos. La FDA adopta pautas generales cada vez más estrictas para el desarrollo de drogas estereoisoméricas.^{17,18} Aun cuando los pares estereoisoméricos esencialmente posean las mismas propiedades físicas (salvo por la rotación óptica) y químicas (salvo en un medio quiral), a menudo pueden diferenciarse fácilmente mediante sistemas biológicos. El desarrollo de mezclas racémicas genera preocupaciones ligadas al control de fabricación aceptable de la síntesis y las impurezas, la evaluación farmacológica y toxicológica adecuada, la caracterización apropiada del metabolismo y la distribución y la evaluación clínica adecuada. En consecuencia, la interconversión entre un isómero y otro pueden generar distintas propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación y excreción) y efectos farmacológicos o toxicológicos cuantitativamente o cualitativamente diferentes. La adrenalina demostró experimentar una racemización en diversas condiciones ácidas y básicas. Si bien es raro que estas transformaciones se pongan de mani-

5-(hidroximetil)furfural. También existe la posibilidad de una isomerización, es decir, el proceso relacionado con el cambio de una estructura en otra con la misma fórmula empírica pero con diferentes propiedades en uno o varios aspectos, pero esta posibilidad también es remota. En ocasiones pueden producirse la desaminación y la descarboxilación. Este tipo de modificaciones se detecta fácilmente, dado que los productos de degradación resultantes poseen propiedades completamente distintas.

Permeabilidad

La evaluación de preformulación debe incluir estudios para determinar el pasaje de moléculas de drogas a través de las membranas biológicas. Estas membranas actúan como barreras lipídicas frente a la mayoría de las drogas y permiten la absorción de sustancias liposolubles mediante la difusión pasiva. Las sustancias insolubles en lípidos atraviesan estas barreras con considerable dificultad. La teoría de la partición del pH explica la interrelación de la constante de disociación, la liposolubilidad, el pH en el sitio de absorción y las características de adsorción de las drogas a través de las membranas. Esta teoría evolucionó como resultado de una serie de investigaciones en animales de laboratorio y en seres humanos, y es la base de una gran parte de los conocimientos actuales acerca de la absorción de drogas.

Los datos derivados de los estudios fisicoquímicos básicos descritos antes pueden proporcionar al científico preformulador indicios acerca de las posibles dificultades relacionadas con la absorción. Se dispone de técnicas experimentales que pueden utilizarse para obtener una evaluación más precisa de los problemas relacionados con la absorción. Un sistema in vitro que se ha empleado con frecuencia consiste en un sistema acuoso/solvente orgánico/acuoso que posee la ventaja de su simplicidad y permite un control preciso del pH y la evaluación del espesor de la membrana y otras variables. Este sistema puede describirse matemáticamente en términos precisos. Sin embargo, la interpretación y la correlación de los datos son de valor limitado cuando se las aplica a sistemas biológicos.

Otro procedimiento in vitro, la técnica del saco invertido, es un método simple y reproducible para determinar las propiedades de absorción de las drogas. Este método se basa en la eversión de segmentos aislados de intestino delgado de rata, el llenado de estos segmentos con una solución de droga a evaluar y la determinación del pasaje de la droga a través de la membrana. Esta técnica se utilizó para medir la permeabilidad de una cantidad de drogas;¹⁹

La técnica in situ desarrollada por Doluisio y col.²⁰ para el estudio de la permeabilidad de las membranas contrarrestaría las desventajas de la técnica del saco invertido. Dado que en este método el intestino no es separado de su irrigación sanguínea, los resultados obtenidos deberían ser similares a los obtenidos en animales intactos. La desventaja de esta técnica consiste en que el procedimiento no tiene en cuenta las pérdidas de líquido de la solución por la absorción a nivel intestinal. Este problema puede resolverse agregando a la solución marcadores no absorbibles, como el rojo fenol.

Las técnicas descritas pueden proporcionar al científico preformulador indicios acerca de posibles problemas relacionadas con la absorción o indicar que las dificultades para el pasaje de una droga determinada a través de las membranas biológicas será mínima o nula. Esta información, juntamente con posibles estudios en el hombre, sirve para establecer una posible correlación in vitro/in vivo para la disolución y la biodisponibilidad. Estos datos son importantes para determinar las especificaciones de control de calidad que garantizarán un comportamiento biológico reproducible en otros lotes de producto.

Proteínas y péptidos

Las proteínas y los péptidos producidos para la comercialización de la biotecnología enfrentan a los científicos preformuladores con nuevos desafíos. En general, las drogas proteicas y peptídicas se asocian con un mayor costo de producción; son más potentes y más difíciles de analizar que las drogas no proteicas y no peptídicas. Estas drogas a menudo se formulan como drogas parenterales en lugar de formas farmacéuticas orales debido a que no se absorben a nivel del tracto GI, son inestables en los líquidos GI o experimentan un metabolismo de primer paso rápido. La degradación de las proteínas y los péptidos no sólo tiene lugar mediante una reacción con uniones covalentes sino también por desnaturalización. En estos casos generalmente no es aplicable la predicción de la vida útil de almacenamiento mediante la ecuación de Arrhenius.

La degradación mediante una reacción con uniones covalentes puede asociarse con las siguientes reacciones principales: hidrólisis, transpeptidación, racemización, oxidación, formación de dicetopiperazina, intercambio disulfúrico y fotodescomposición. La hidrólisis puede tener lugar a nivel de la unión peptídica (R-NH-CO-R), pero es más estable que la unión ésterica (R-O-CO-R), salvo que el clivaje sea asistido por un grupo vecino. En consecuencia, péptidos tales como la oxitocina y el captopril son sufi-

tener lugar en un medio ácido o alcalino, y si la prolina o la glicina se encuentran en la posición *N*-terminal se facilita la formación de dicetopiperazina. La cisteína, la metionina y el triptófano son susceptibles a la oxidación, y dado que el intercambio disulfúrico depende de la concentración, con frecuencia se forman oligómeros como consecuencia de la creación de uniones disulfúricas entre las cadenas peptídicas. La fotodescomposición de los residuos de triptófano puede conducir a cambios de color y la formación de fotoproductos de mayor peso molecular.

La degradación por desnaturalización se produce cuando se altera la estructura conformacional de una proteína o un péptido. Los factores potenciales capaces de desnaturalizar una molécula consisten en la fuerza iónica, la tensión superficial o condiciones de procesamiento que sometan la molécula a fuerzas tensionales o a la adsorción. La identificación de la conformación preferida y los mecanismos que puedan alterarla es un factor esencial en la formulación de la molécula como una droga estable. Las uniones de hidrógeno actúan estabilizando la estructura conformacional y la presencia de agua promueve las uniones de hidrógeno. Por lo tanto, agentes capaces de interferir con la interacción agua-proteína, como las sales y las moléculas con cadenas laterales iónicas, pueden conducir a una inestabilidad configuracional.

El aumento de tamaño de la molécula de proteína, en comparación con el tamaño de las moléculas farmacológicas orgánicas sintéticas más tradicionales, complica los métodos analíticos convencionales y determina que cualquier método considerado sea inadecuado para la cuantificación y la caracterización completas de la proteína. Por este motivo es necesario recurrir a una variedad de métodos analíticos y los estudios de estabilidad se convierten en un ejercicio complejo y engorroso. Por lo general, la caracterización de la proteína requiere la evaluación de cada rasgo estructural o funcional de la molécula. Los ensayos de caracterización pueden incluir la determinación de la secuencia de aminoácidos, el punto isoelectrico, el tamaño molecular y el patrón de glucosilación. La técnica más comúnmente utilizada para la determinación del peso molecular es un método electroforético, la electroforesis con gel y poli(acrilamida con sulfato dodecil sódico) (SDS-PAGE). También se utiliza la cromatografía de permeación con gel y la ultracentrifugación para determinar el peso molecular y la distribución de tamaño molecular. Para la cuantificación de proteínas se están utilizando con frecuencia creciente las técnicas de cromatografía por HPLC, tales como la cromatografía con fase invertida, intercambio iónico y exclusión del tamaño.

Es posible recurrir a diversos métodos para el estudio de la desnaturalización de las proteínas. Estos métodos consisten en el análisis térmico, la determinación de la concentración crítica de micelas, la determinación del punto de turbidez, la dispersión de la luz y la espectrometría fluorescente. El análisis tér-

mico con un microcalorímetro de rastreo se utiliza para medir las energías de transición en solución y es un método adecuado para determinar el efecto de los excipientes estabilizadores sobre las proteínas en solución. También puede recurrirse a la determinación de la concentración crítica de micelas como una herramienta para estudiar la capacidad de un excipiente para estabilizar u obstaculizar las interacciones hidrófobas que promueven la formación de micelas. La determinación del punto de turbidez (la temperatura, durante el enfriamiento, a la que una solución deviene turbia) también se propuso como un instrumento para estudiar los efectos de los solventes o los excipientes sobre la desnaturalización. La espectrometría fluorescente puede utilizarse para medir la desnaturalización térmica mediante el uso de una sonda fluorescente cuya fluorescencia aumenta en presencia de una proteína desnaturalizada.

El último procedimiento analítico para las proteínas consiste en el bioensayo que evalúa la actividad biológica deseada. Aun cuando los bioensayos determinan la actividad biológica de la molécula, los resultados generalmente muestran grandes variaciones entre los distintos ensayos. Además, con frecuencia estos estudios no permiten establecer diferencias entre dos proteínas de actividad similar. A pesar de ello, los entes reguladores por lo común exigen un bioensayo como parte integral de cualquier protocolo de estabilidad.

Las proteínas y los péptidos pueden estabilizarse de diversas maneras, por lo general empleando procedimientos empíricos más que teóricos. En el caso de las formulaciones parenterales se agregan excipientes para incrementar la estabilidad. La albúmina sérica, una proteína relativamente estable, es comúnmente utilizada como agente estabilizador de péptidos y proteínas. Esta sustancia puede inhibir la adsorción superficial y actuar como un crioprotector durante la liofilización. Ciertos aminoácidos, como los ácidos glutámico o aspártico, pueden quelar metales, por ejemplo, el cinc, que puede causar agregación; sin embargo, algunos iones metálicos (p. ej., el calcio) son esenciales para la estabilidad de ciertas amilasas y proteasas. Los fosfolípidos y los ácidos grasos también son estabilizadores potenciales. Aun cuando los surfactantes ejercen un importante efecto desnaturante, estos agentes también pueden inhibir los efectos de otros factores desnaturantes.

A diferencia de lo que ocurre con las drogas no proteicas, un medio acuoso diluido puede no ser favorable para las proteínas. En consecuencia debe intentarse crear un medio ambiente similar al hábitat natural de la proteína específica. Este medio deberá contener una abundante cantidad de proteínas y carbohidratos, una baja cantidad de oxígeno y un alto grado de agua inmovil. Sin embargo, a medida que se definan con mayor precisión las metodologías para el estudio de la desnaturalización y la degradación, será posible limitar en forma selectiva la cantidad de excipientes requeridos para estabilizar una preparación dada.

Componentes de la formulación

Aunque la evaluación preliminar de los excipientes comúnmente empleados con las nuevas drogas se convirtió en un procedimiento de rutina en los estudios de preformulación, en ocasiones surgen problemas debido a la interacción con aditivos diversos, como los conservadores, estabilizadores, colorantes y, posiblemente, agentes aromáticos. Se justifica una discusión de algunos inconvenientes observados para alertar a los formuladores de la importancia de posibles interacciones siempre que se agregue otro componente a una formulación.

Conservadores. Siempre que se prepare una forma farmacéutica líquida o semisólida es necesario incluir un conservador. Durante muchos años se utilizó el benzoato de sodio, el ácido sórbico y los ésteres metílicos y propílicos del ácido *p*-hidroxibenzoico (parabenos) como conservadores. Algunos investigadores observaron que los parabenos se inactivan en presencia de diversos agentes tensioactivos y gomas vegetales. Esta pérdida de la actividad podría deberse a la formación de complejos entre el conservador y el surfactante. Se utilizó una técnica de diálisis para demostrar una interacción entre el polisorbato 80 y los parabenos. Esta observación adquiere una importancia fundamental si el nivel de conservador agregado se aproxima al umbral de actividad del conservador. Es posible que el efecto conservador deseado no se logre a menos que se agregue un exceso de conservador que compense la parte que forma complejos. También se demostró la formación de complejos moleculares cuando los parabenos se mezclan con polietilenglicol, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. El grado de fijación fue menor que el observado con el polisorbato 80. El ácido sórbico también interactúa con los polisorbatos, pero no interacciona con los polietilenglicoles. Los compuestos de amonio cuaternario también son fijados por el polisorbato 80 y así reduce su actividad conservadora. El alcohol bencilo también fue adsorbido por ciertos tipos de tapones de goma. Estudios ulteriores demostraron que la goma butílica no interacciona con el alcohol bencilo.

Antioxidantes. Durante la evaluación de la preformulación de compuestos sensibles a la oxidación, a menudo se prueban varios niveles de concentraciones de antioxidante agregados a sistemas acuosos a fin de establecer la eficacia relativa de los antioxidantes. El bisulfito de sodio y el ácido ascórbico son dos agentes antioxidantes utilizados con mucha frecuencia en los sistemas farmacéuticos. El bisulfito de sodio da lugar a la formación de una sal hidrosoluble e incolora cuando se oxida. Esta sal se une a las dobles ligaduras, reacciona con los aldehídos y ciertas cetonas, y contribuye a las reacciones de clivaje del bisulfito. Muchas de las reacciones observadas con el bisulfito son irreversibles, y los ácidos sulfónicos resultantes a menudo son biológicamente inactivos. La adrenalina demostró interactuar con el bisulfito para dar lugar a la formación de un producto de adición

bisulfito. Otras drogas simpaticomiméticas, sobre todo los derivados del alcohol *orto* o *para*-hidroxibencílico, también reaccionan en forma similar con el bisulfito. El alcohol *meta*-hidroxi en cambio no reacciona con el bisulfito. A veces estas interacciones son reversibles, como ocurre con las moléculas de adrenocorticoesteroides.

El ácido ascórbico es menos reactivo. Sin embargo, cuando esta droga se combina con compuestos que poseen un núcleo amino primario se observa una tendencia a la interacción con formación de una base Schiff intensamente coloreada. Debe tenerse presente esta posibilidad en la selección del antioxidante apropiado.

Agentes suspensoros. En ocasiones será necesario considerar el uso de un agente suspensor para formular algunas preparaciones de suspensión preliminares para la evaluación de la estabilidad antes de comenzar las pruebas de toxicidad. El farmacéutico físico deberá tener presente la posibilidad de que estos aditivos reaccionen con la droga en estudio. Los compuestos hidrosolubles aniónicos, como la carboximetilcelulosa sódica, el ácido alginico, la carageenina (musgo de Irlanda) y otros hidroxicoloides, si bien por lo general se consideran sustancias inertes, a menudo interaccionan con las drogas en solución. La carboximetilcelulosa y la carageenina forman complejos, o tal vez sales, con numerosos agentes medicinales, como la procaina, la clorpromazina, el benadril, la quinina, la clorfeniramina, la neomicina y la kanamicina. En algunos casos la formación del complejo confirió una mejor estabilidad al sistema. Si se sospecha este problema es necesario realizar estudios adecuados para garantizar la ausencia de interacciones en el sistema evaluado.

Colorantes. Si bien las pruebas de preformulación generalmente se llevan a cabo mucho antes de considerar la coloración de las formas farmacéuticas, este aspecto del proceso no debe ser ignorado. Los colorantes son sustancias químicas y contienen sitios reactivos capaces de generar incompatibilidades. Diversos estudios demostraron que los colorantes certificados reaccionan con las drogas. Ciertos azúcares, como la dextrosa, la lactosa y la sucrosa, demostraron incrementar el índice de decoloración del FD&C Azul #2. También se formaron complejos insolubles cuando se combinaron compuestos de amonio cuaternario con el FD&C Azul #1.

Resumen

La evaluación de preformulación de nuevas drogas se convirtió en una parte integrante del proceso de desarrollo. El conocimiento acabado de las propiedades fisicoquímicas de la nueva droga en estudio proporciona al farmacéutico encargado del desarrollo, los datos esenciales para la creación de formas farmacéuticas estables y eficaces. Muchos de los problemas comentados y de las soluciones propuestas en

este capítulo son el resultado de la aplicación de los actuales conocimientos científicos vigentes en la ciencia farmacéutica. Estas capacidades, la aptitud creativa y la iniciativa científica proporcionan a la industria farmacéutica los elementos esenciales para el desarrollo de nuevos productos de drogas que contribuyan a mantener el proceso del cuidado de la salud en un máximo nivel de excelencia.

REFERENCIAS

1. Hussain A: *J Pharm Sci* 61:811, 1972.
2. Dittert LW, et al: *Ibid* 57:1146, 1968.
3. Dittert LW, et al: *J Pharm Sci* 57:1269, 1968.
4. Zingerman JP, et al: *Int J Pharm* 88:303, 1992.
5. Haleblain H, McCrone W: *J Pharm Sci* 58:911, 1969.
6. Ravin LJ, Higuchi T: *J APhA Sci Ed* 46:732, 1957.
7. Aguiar A, Zelmer JE: *J Pharm Sci* 58:983, 1969.
8. Spiegel AJ Noseworthy MM: *Ibid* 52:917, 1963.
9. Guttman DE, et al: *Ibid* 50:305, 1961.
10. Berge SM, Bighley LD, Monkhouse DC: *Ibid* 66: 1, 1977.
11. Fell J, Newton J: *Ibid* 59:688, 1970.
12. Hiestand H, Smith D: *Powder Tech* 38:145, 1984.
13. Ravin LJ, et al: *J Pharm Sci* 67:1523, 1978.
14. Kearney AS, Mehta SC, Radebaugh GW: *Pharm Res* 9:1092, 1992.

15. Kearney AS, Mehta SC, Radebaugh GW: *Int J Pharm* 78:25, 1992.
16. Senderoff RI, Mahjour M, Radebaugh GW: *Int J Pharm* 83:65, 1992.
17. *Fed Reg* 57:22249, 1992.
18. Stinson SG: *C&E News*: Sep 28, 1992.
19. Kaplan SA, Cotler S: *J Pharm Sci* 61:1361, 1972.
20. Deluisio JT, et al: *Ibid* 58: 1196, 1969.

BIBLIOGRAFÍA

- Carstensen JT: *Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms*, Wiley, New York, 1977.
- Fiese EF, Hagan TA: Preformulation. In Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, eds: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger, Philadelphia, Chap 8, 1986.
- Leuenberger H, Rohrer BD: *Pharm Res* 3:12, 1986.
- Pearlman R, Nguyen TH: Analysis of protein drugs. In Lee VHL, ed: *Peptide and Protein Drug Delivery*, Dekker, New York, Chap 6, 1991.
- Wang YJ, Hanson M: *J Parenter Sci Technol* 42 (2S): S3, 1988.
- Wells JJ: *Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances*, Ellis Horwood Ltd, Chichester, England, 1988.
- Zito SW ed: *Pharmaceutical Biotechnology: A Programmed Text*, Technomic Publ, Lancaster, PA, 1992.

142

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO

Radicación 05130257
Trámite 011
Evento 379
Actuación 411
Oficio
Folios 021

 14390

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/006865

Fecha de Presentación Internal. Junio 24 de 2004.

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 11 a 43 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 44 a 46 como se radicó inicialmente.
Folios: 128-12130 modificado, 2009/08/04.
- 1.3. Prioridad: Junio 25 de 2003/JP/2003-18134
- 1.4 Respuesta del solicitante Folios: 109 a 113.

2. Objeto de la invención

Titulo de la invención: **TABLETA QUE COMPRENDE FLUVASTATINA Y CARMELOSA DE CALCIO.**

Problema Técnico Planteado: Proporcionar una preparación de fluvastatina que muestre buena biodisponibilidad y una excelente propiedad de desintegración.

Solución: Una tableta de fluvastatina con carmelosa de calcio como desintegrante.

IPC: A61K9/20; A61K31/405; A61K9/28; A61K9/20; A61K31/403; A61K9/28; A61K9/20; A61K31/405.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 2 y 3, no son concisas porque no definen cual es el compuesto alcalino o el carbonato y además esta caracterizada por un resultado a alcanzar.

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: Junio 25 de 2003.

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

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US 5356896	Stabilized Pharmaceutical compositions comprising an HMG_COA reductase inhibitor compound	Octubre 18 de 1994
D3	CA2374760	Preparations Solides a disintegration rapide	Junio 18 de 1999

D1 (folios 70-78) se relaciona con una composición farmacéutica, cuyo principio activo es sensible al pH, al cual se le aumentó su estabilidad en el almacenamiento, y cuyo principio activo es un inhibidor de reductasa HMG-CoA, como la fluvastatina sódica.

D3(folios:131-139), se refiere a preparaciones sólidas de desintegración rápida las cuales tienen un desintegrante como la carmelosa de calcio y otros principios activos, con actividad antihiperlipemiente al igual que la fluvastatina.

5. Análisis de patentabilidad

Nivel inventivo (artículo18 D486)

La reivindicación 1, reclama: una tableta que contiene fluvastatina, caracterizada porque comprende:

	D1	D3
Reivindicación 1: Una tableta de fluvastatina que comprende:	SI(folio 72,colum 4, renglón 23, fluvastatina sódica abstrac folio 70)	sugerido(antihiperlipemiente: simvastatina,atorvastatina folio 133, pg 10, línea 12; folio 134, pg13, líneas 20-21),
carmelosa de calcio	No. otro desintegrante (croscarmelosa , folio 72 , colum 4 , renglón 56)	SI (folio 132 , pg6 , renglón 12)

La reivindicación 1 dice: "Una tableta que contiene fluvastatina, la cual se caracteriza porque comprende: carmelosa de calcio como un agente de desintegración".

Estado de la Técnica más cercano es D1 que describe: Composiciones que comprenden un compuesto inhibidor de HMG_COA reductasa, como la fluvastatina en forma de capsulas y tabletas recubiertas.

La solicitud se diferencia de D1 en que esta contiene como agente de desintegración de la tableta reivindicada, carmelosa de calcio y no croscarmelosa (folio 72, columna 4, renglón 56).

No hay evidencia de un efecto técnico sorprendente logrado por el hecho de cambiar la croscarmelosa por la carmelosa de calcio; ya que las tabletas reivindicadas mostraron un tiempo de desintegración de 10 a 30 minutos (descripción, folio 27, pg 17), igual al que ya se divulgaba para las tabletas de D1 (folio 74, columna 8, renglones 25-30).

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud era "como obtener otras tabletas, con fluvastatina sódica, con excelente propiedad de desintegración", para el mismo fin, útiles como inhibidor de HMG_COA reductasa.

D3, describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante preparaciones sólidas de desintegración rápida (tabletas, folio 139, pg25, línea17-18) que contienen un desintegrante como la carmelosa de calcio (folio 132, pg 6, líneas11 y 12), un principio activo antihiperlipemiente (simvastatina, atorvastatina folio 133, pg 10, línea 12; folio 134, pg13, líneas 20-21).

Por tanto, la solicitud, tal como se reivindica, es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "como obtener otras tabletas, con fluvastatina sódica, con excelente propiedad de desintegración", incluiría la carmelosa de calcio que se revela en D3, dentro de las composiciones que se enseñan en D1, logrando de esta forma la composición objeto de esta reivindicación.

Las reivindicaciones 3-5, agregan características que son componentes muy conocidos como: el carbonato de calcio precipitado (D1, folio 72, columna 3, renglones 59-68), celulosa cristalina, (divulgada en D1 folio 72, columna 4, renglones 54-55), un recubrimiento (divulgado en D1 folio 73, columna 5, renglones 22-23).

Por lo tanto la reivindicación1 y sus dependientes 2-5, no presentan altura inventiva.

Además, las características que se agregan en las reivindicaciones 6-9, son componentes muy conocidos tales como: carbonato de calcio precipitado, bicarbonato de sodio, celulosa cristalina, talco, estearato de magnesio, HPMC, polietilenglicol 6000(macrogol 6000), oxido férrico, que además ya estaban divulgados en D1 (folios 72, y 73, columnas 3,4 y 5) y oxido de titanio en D2 (folio 137,pg 22 línea 21), los cuales no le aportan una característica diferenciadora con respecto a las conocidas en el estado de la técnica D1 y D2, por lo tanto no le confieren nivel inventivo a la tableta de las reivindicaciones 6-9.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5356896	1-9	Nivel Inventivo
D3	CA2374760	1-9	Nivel inventivo

7 Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio el cual no amplía materia, por lo tanto se acepta.

El solicitante argumenta que su solicitud el documento D2 no afecta la novedad (folio 109-110, pg 1 y 2): "en el ejemplo 3 y subsiguientes, ninguna de las formulaciones mencionadas incluye fluvastatina y carmelosa de calcio. Por lo tanto, no solo no se mencionan combinaciones reclamadas en la presente solicitud, sino que además las condiciones e pH para el compuesto NK-104 son diferentes a las e fluvastatina. Por consiguiente, la anterioridad citada no anticipa la presente invención lo que significa que no afecta la novedad de la misma".

Se acepta que D2 no muestra un ejemplo en donde este la fluvastatina y la carmelosa de calcio.

El solicitante argumenta que D1 8 folio 110) "se relaciona con una tableta que comprende carboximetil celulosa de sodio, en tanto que la presente invención emplea una carmelosa no entrecruzada. El examinador argumenta que no se presentan datos que demuestren una mejora inesperada o sorprendente frente al estado de la técnica. El solicitante ofrece al examinador los resultados de las pruebas hechas con composiciones que emplean croscarmelosa de sodio y composiciones que emplean carmelosa de calcio, ejemplo 3 de la solicitud en estudio. Aparentemente el solicitante esta pasando por alto la pruebas y resultados ofrecidos en la solicitud, las cuales demuestran las ventajas que presenta la combinación de fluvastatina y croscarmelosa de sodio divulgada en la anterioridad D1.

Se aclara que la diferencia de la reivindicación 1 con D1, es la presencia del desintegrante carmelosa de calcio, y que no obstante esa diferencia, el tiempo de desintegración de la composición reivindicada (folio 27, pg 17) y el de las composiciones de D1 es el mismo de 10 a 30 minutos (folio 74, columna 8, renglones 25-30), por lo que los resultados que se obtuvieron con la composición solicitada, eran de esperarse y no dan evidencia de altura inventiva.

Continúa argumentando el solicitante que (folio 111, tercer párrafo): "nada en el arte previo enseña o sugiere que las tabletas de fluvastatina tengan una mejor tasa de disolución empleando carmelosa de calcio en lugar de croscarmelosa de sodio... En el caso particular, no existen indicios en el arte previo que demuestren que la fluvastatina sería compatible con la carmelosa de calcio, sin importar si la croscarmelosa d sodio si o es".

Se aclara que D3, revela composiciones sólidas (tabletas) de rápida desintegración que pueden tener como excipiente, con la función de desintegrante, a la carmelosa de calcio, en un rango de porcentaje en el que esta incluido, el que se utiliza en la composición reivindicada y en donde se puede utilizar como principio activo un antihiperlipemiente, también en un rango de porcentaje en el que esta incluido, el que se utiliza en la composición

reivindicada, lo cual sugiere la fluvastatina: (simvastatina, atorvastatina folio 133, pg 10, línea 12; folio 134, pg13, líneas 20-21).

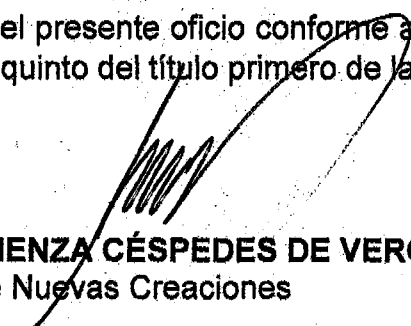
Argumenta el solicitante que (folio 112, primer párrafo): "Respecto a la afirmación del examinador en donde ... carece de sustento y se demuestra un desconocimiento total de lo que en realidad forma parte de la actividad rutinaria de un técnico con habilidad ordinaria en la materia. En primer lugar, existen cientos de desintegrantes farmacéuticamente aceptables que son compatibles con la fluvastatina, no es cierto que la selección de la caramelosa de calcio sea obvia a partir de D2, como quedó demostrado con los argumentos expuestos anteriormente. En segundo lugar, en este caso particular no se busca mejorar la biodisponibilidad de la fluvastatina, ni su estabilidad, lo que se busca es imitar las propiedades de una cápsula en una tableta, particularmente la velocidad de desintegración de la capsula.

Se aclara que el solicitante en su respuesta no se refiere a lo argumentado por esta oficina en el nivel inventivo del concepto 14417 de Dic 11 de 2009; no obstante en el presente análisis de nivel inventivo, no se tomó en cuenta la anterioridad D2. Así mismo se aclara que es conocido para el experto en la materia, que realizar experimentos con diferentes proporciones y una determinada característica de un excipiente, hace parte de los ensayos de preformulación que normalmente se realizan en el diseño de una composición (farmacia práctica de Remington, edición 19 de 1998, folios 140-146, pgs 2231-2242). Este argumento responde también los párrafos 2 y 3 del mismo folio 112.

Con las anteriores aclaraciones se evidencia que a pesar de que la composición reivindicada sea nueva, no presenta altura inventiva.

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

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

05 NOV. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 3080

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No.202078