



No. 06-001295- -00007-0000

Fecha: 2008-10-31 15:32:39 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 329 CTOINFORMACION Folios: 36

1 de 36

190

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE 06-001-295

TÍTULO SOLICITADO: FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR.

PUBLICACIÓN: Gaceta 564 de 31/05/2006. N° de publicación: 69

PRIORIDAD: US 60/486,600 de 11/07/2003
US 60/568,204 de 05/05/2004

SOLICITANTE: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

APODERADO: ALICIA LLORED A RICAURTE

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de la firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del C.S.J, obrando en nombre y representación de **TECNOQUÍMICAS S.A.**, sociedad comercial constituida y vigente de acuerdo con las leyes de la República de Colombia, con domicilio y sede principal en Cali, de manera respetuosa, y con el propósito de coadyuvar en la decisión que sobre la solicitud de patente de la referencia deberá adoptarse próximamente, por este escrito me permito remitir información fundamentada que demuestra que la solicitud en mención no cumple los requisitos de novedad y nivel inventivo exigidos por la Decisión 486 de 2000, y que por ello debería el Despacho abstenerse de concederle el privilegio de patente solicitado.

Además de la defensa del orden jurídico vigente en materia de propiedad industrial, el presente escrito se fundamenta en la necesidad de evitar que la concesión de la

2
19/11

solicitud vulnere la libre competencia, y restrinja el mercado farmacéutico en perjuicio de los consumidores colombianos.

I. INCUMPLIMIENTO DE REQUISITOS DE PATENTABILIDAD

La forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida que contiene como principio activo saquinavir mesilato micronizado, polivinilpirrolidona como agente aglutinante, croscarmelosa sódica o crospovidona como desintegrante, lactosa monohidratada y celulosa microcristalina, carece de nivel inventivo, tal y como se puede demostrar a través de los siguientes argumentos, veamos:

❖ Primero que todo, es relevante señalar que la solicitud colombiana en trámite utiliza dos de las estrategias más conocidas en el estado de la técnica para obtener una mejora notable en la solubilidad acuosa de compuestos difícilmente solubles, la cuales consisten en la utilización de una sal del compuesto insoluble y la disminución del tamaño de partícula del mismo.

Cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce que el agua es el principal vehículo farmacéutico para preparar disoluciones así como el principal componente del fluido gástrico. Se suele considerar, en términos generales, que una sustancia cuya solubilidad en agua sea inferior a 1 mg/ml en el intervalo de pH fisiológico, puede presentar problemas de biodisponibilidad. Por esta razón existen varios métodos para incrementar la solubilidad; algunos utilizan modificaciones químicas y otros se basan en modificaciones físicas o de la formulación. El uso de sales formadas a partir de procedimientos químicos, es quizás el método más comúnmente utilizado para aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución de principios activos poco solubles en agua¹. Este es el caso claro de la solicitud colombiana en trámite cuando incluye dentro de su formulación al mesilato de saquinavir.

De la misma forma, se sabe que entre las características fisicoquímicas implicadas en la solubilidad de cualquier compuesto se encuentra el tamaño de partícula; al disminuir el tamaño de partícula (por ejemplo, al micronizar un principio activo), aumenta la

¹ J.L. Vila Jato. Tecnología farmacéutica. ED. Síntesis, Madrid España Mayo 2001. Volumen 1, Páginas 195-204.

3
~~192~~
192

superficie específica en contacto con el medio y por lo tanto la velocidad de disolución². Este es también el caso claro de la formulación de la solicitud colombiana en trámite, cuando utiliza mesilato de saquinavir micronizado.

En el mismo sentido, pero en aspectos que no son explícitos en la solicitud colombiana en trámite, existen otras explicaciones para la adecuación de la solubilidad del mesilato de saquinavir, que el solicitante quiere hacer ver como un efecto inesperado y beneficioso a través de la formulación que reivindica para dicho principio activo³.

En primer lugar, cualquier persona medianamente versada en la materia sabe que, a parte de las características inherentes del principio activo que influyen en su solubilidad, existen también factores de la formulación que influyen en la solubilidad del mismo⁴.

Los excipientes que se utilizan en la elaboración de la formulación pueden afectar las propiedades de solubilidad del principio activo, y por lo tanto, las características de absorción y biodisponibilidad. Es así, como por ejemplo los agentes desintegrantes, al disminuir el tiempo de disgregación pueden aumentar la velocidad de disolución y absorción, con lo que se alcanzan antes las concentraciones plasmáticas máximas y pueden elevar la biodisponibilidad de principios activos con problemas de solubilidad. Así mismo se reconoce que la solubilidad y la velocidad de disolución se pueden incrementar acudiendo a la formación de asociaciones del fármaco en el seno de un portador o matriz mediante técnicas de fusión, disolución-deseccación o una mezcla de ambas. Las sustancias mas utilizadas en estos casos son la urea, PVP (polivinilpirrolidona), PEG de elevado peso molecular, ácidos cítrico, succínico, biliares, dextrano y azúcares; es así como por ejemplo entre tres preparaciones de PVP (con Naproxeno) de distinto peso molecular K15, K30, y K90, obtenidas por liofilización, la velocidad de disolución es $K15 > K30 > K90$. Aunque K90 tiene mayor capacidad solubilizante, presenta una menor velocidad de disolución, quizá porque presenta un aumento considerable de viscosidad alrededor de las partículas⁵.

Si tenemos en cuenta que la formulación descrita por la solicitud colombiana en trámite contiene tanto un agente desintegrante como PVP, puede afirmarse que el efecto

² J.L. Vila Jato. Tecnología farmacéutica. ED. Síntesis, Madrid España Mayo 2001. Volumen 1, Página 37.

³ Ver la Respuesta a Oposiciones y Observaciones radicada el 26 de Diciembre de 2006 por el Solicitante de la Patente .

⁴ J.L. Vila Jato. Tecnología farmacéutica. ED. Síntesis, Madrid España Mayo 2001. Volumen 1, Páginas 38-42

⁵ J.L. Vila Jato. Tecnología farmacéutica. ED. Síntesis, Madrid España Mayo 2001. Volumen 1, Página 201.

4
193
193

aparentemente inesperado y beneficioso que reivindica dicha solicitud, no es más que la aplicación y combinación de diversas estrategias de solubilización reconocidas en el estado de la técnica, que a través de los respectivos ensayos de preformulación y formulación que se deben llevar a cabo para este tipo de formulaciones farmacéuticas, da, obviamente como resultado, una mejora en la biodisponibilidad del mesilato de saquinavir.

En otro aspecto, y enfocándonos en el proceso de obtención de la formulación farmacéutica que se describe en la solicitud colombiana en su reivindicación 27, se puede afirmar que dicho proceso resume las características esenciales de un proceso convencional de granulación, reconocido en el estado de la técnica como proceso granulación por vía húmeda.

En un proceso convencional de granulación por vía húmeda, como cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce, se presentan en general las siguientes fases⁶ (fases que claramente están presentes en el proceso expuesto por la solicitud colombiana en trámite):

- ✚ Humectación del polvo de mezclado.
- ✚ Granulación del polvo humectado.
- ✚ Dsecación del granulado.
- ✚ Tamización.

En la etapa a) se aprecia por ejemplo la previa mezcla de polvos; en la etapa b) se realiza la humectación de dicha mezcla de polvos con la adición de la solución de agente aglutinante; en la etapa c) se efectúa el proceso de granulación como tal y en la etapa d) se aprecia la dsecación del granulado. En las etapas posteriores se aplican ciertas variaciones, que como toda persona medianamente versada en la materia puede reconocer, se tratan de procesos de adecuación, en donde a un granulado inicial se le reduce el tamaño de gránulo para favorecer, posteriormente, una mezcla homogénea con excipientes que por alguna razón no puedan o no vayan incluidos dentro del granulado, como puede ser el caso de los excipientes lubricantes.

El solicitante utiliza además términos como “extra-granulado” (reivindicaciones 19 y 20), “micro-granular” (reivindicación 26), y “desapelmazar” para referirse,

⁶ J.L. Vila Jato. Tecnología farmacéutica. ED. Síntesis, Madrid España Mayo 2001. Volumen 2, Páginas 109-115.

5
194

correspondientemente, a la adición externa de un lubricante y otro excipiente fuera de granulado inicial, a la reducción del tamaño de partícula del granulado inicial y a la formación del granulado inicial que posteriormente se seca en la etapa d) y se le disminuye su tamaño de partícula en la etapa e). El uso de estos términos, aunque pueda causar en una primera impresión que se esta frente a un proceso de granulación no convencional o novedoso, no es más que una simple maniobra para maquillar un proceso convencional de granulación por vía húmeda reconocido en el estado de la técnica..

En conclusión, y teniendo en cuenta que el solicitante reclama como un efecto inesperado y benéfico el hecho de una biodisponibilidad mejorada del Mesilato de Saquinavir a través de la formulación que reivindica, dichas reivindicaciones carecen por completo de nivel inventivo si se tiene en cuenta que dicha formulación utiliza estrategias de solubilización de principios activos poco solubles en medios acuosos, estrategias tanto a nivel intrínseco del fármaco (utilizar una sal más soluble, micronizar) como a nivel de la formulación que lo contiene (inclusión de desintegrantes y PVP); todas ellas, estrategias de solubilización reconocidas en el estado de la técnica. En complemento, el proceso a través del cual obtiene dichas formulaciones sólidas, corresponde a un proceso de granulación por vía húmeda convencional, con algunas variaciones reconocidas por cualquier persona medianamente versada en la materia.

En otras palabras, la formulación que reivindica dicha solicitud colombiana y su aparente efecto inesperado en la mejora de la biodisponibilidad del Mesilato de Saquinavir, resultan ser simples consecuencias de la aplicación de los respectivos ensayos de preformulación y formulación que en todo proceso de elaboración de formulaciones de este tipo se debe realizar, junto con la aplicación de estrategias tecnológicas reconocidas todas en el estado de la técnica, con el objetivo de alcanzar las características de seguridad, eficiencia, eficacia y estabilidad, que todo medicamento debe poseer.

❖ La patente americana 6,039,975 "COLON TARGETED DELIVERY SYSTEM" publicada el 21 de marzo de 2000 revela un sistema de liberación basado en una tableta que comprende un núcleo con un inhibidor de la proteasa viral, una membrana interna semipermeable de polímero y una cubierta entérica exterior fabricada a través de granulación, posterior compresión y recubrimiento.

195

Más adelante en la columna 4 se describen los componentes de cada una de las partes que conforman dicha tableta, y en especial el núcleo está compuesto de:

1) Core:

The core contains an active ingredient(s) in a pharmaceutical acceptable carrier mixed with a swelling agent(s) and various other pharmaceutically acceptable excipients, such as binders, lubricants or diluents.

Any conventional pharmaceutically acceptable swelling agent may be used in the core. The swelling agent may be a disintegrating agent, e.g. croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol®, FMC Corp., Philadelphia Pa.), modified starch, sodium starch glycolate, or sodium carboxymethyl cellulose; synthesized polymers, e.g. cross-linked polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl acetate, polyacrylic acid, or an ion exchange resin (Amberlite IRP-88®, Röhnm Pharm, Co. Ltd.); osmotic agents, e.g. mannitol, sucrose, glucose; and the like and combinations thereof. The preferred swelling agent is a combination of croscarmellose sodium and mannitol.

(...)

Any conventional pharmaceutically acceptable binder, lubricant or diluent may be used in the formulation of the core. The preferred binder is polyvinyl pyrrolidone. The preferred lubricant is magnesium stearate. The preferred diluent is microcrystalline cellulose (Avicel PH 102®, FMC Corp., Philadelphia. Pa.).

Como vemos, el núcleo de dicha tableta comprende los mismos componentes o excipientes reivindicados en la solicitud colombiana en trámite, es decir, cuenta con lubricantes como el estearato de magnesio, diluentes como la celulosa microcristalina, desintegrantes como la croscarmelosa sódica, aglutinantes como la polivinilpirrolidona y el agente activo corresponde a un inhibidor de la proteasa viral.

En el ejemplo 5 de la anterioridad mencionada (US 6,039,975) vemos una formulación en forma de tabletas recubiertas en este caso específico para liberación colónica de saquinavir⁷ que si bien es cierto no se encuentra en forma micronizada, si permite demostrar anticipadamente la existencia de composiciones como las que se pretenden revelar ahora en la solicitud colombiana en la medida que contienen el mismo principio activo y sus excipientes son en su gran mayoría los mismos, veamos:

⁷ Saquinavir is CAS #127,779-20-8 and refers to (S)-N-[(αS)-α-[(1R)-2-[(3S,4aS,8aS)-3-(tert-butylcarbonyl) octa hydro-2(1H)-isoquinolyl]-1-hydroxyethyl]phenethyl]-2-quinaldamido succinamide, also known as N-tert-butyl deca hydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(s)-[[N-(2-quinolylcarbonyl)-L-asparaginy]amino]butyl]-(4aS,8aS)-isoquinoline-3(S)-carboxamide.

7
~~198~~
198

Example 5

150 mg Coated Tablets	
	mg/tablet
<u>Core:</u>	
N-tert-butyldecahydro-2,2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-N-2-quinolylcarbonyl-L-asparaginyl aminobutyl-4-S.SaS isoguaniline-3(S)-carboxamide (active ingredient)	150.0
Avicel PH 102 00	95.0
Croscarmellose Sodium	30.0
Mannitol	60.0
Polyvinyl pyrrolidone	12.0
Magnesium stearate	3.0
<u>Semi-permeable Membrane Coat:</u>	
Ethylcellulose	18.70
Dibutyl sebacate	7.5
<u>Enteric Coat:</u>	
HP55 0	83.2
Myvacet 9-45 0	6.8
Total Tablet Weight	490.0

Podemos entonces pensar que, la formulación revelada en la anterioridad tantas veces citada supondría la resolución de algún tipo de inconveniente farmacotécnico y de biodisponibilidad dado el diseño que se le atribuye y los excipientes que la acompañan, lo que evidentemente llevarían a pensar a cualquier persona medianamente versada en la materia que, la molécula "saquinavir" al presentar algunos problemas de solubilidad o de liberación en el organismo, deba ser analizada y sometida a ensayos de preformulación que permitan como pretende el solicitante en la solicitud colombiana, mejorar el perfil de disolución y por ende la biodisponibilidad del mismo, sin que ello represente un efecto sorprendente sobre lo revelado en el arte previo; en consecuencia, teniendo en cuenta todo lo consignado a lo largo de este escrito, queda demostrado sin más la ausencia de nivel inventivo de la solicitud en trámite 06-001-295.

Por todo lo anterior, le solicito Señor Superintendente, que analice los argumentos citados con el rigor y detenimiento habituales y que decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del citado expediente.

8
~~197~~
197

III. PRUEBAS

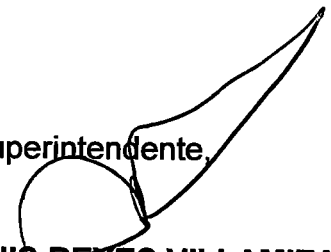
Ruego que se tengan como tales las siguientes, sin perjuicio de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- J.L. Vila Jato. Tecnología farmacéutica. Volumen 1 páginas 37 a 42 y 195 a 204.
- J.L. Vila Jato. Tecnología farmacéutica. Volumen 2 páginas 109 a 115.
- Patente americana US 6,039,975 "COLON TARGETED DELIVERY SYSTEM" publicada en 21/03/2000, portada, columnas 3 a 6 y 9 a 10.

IV. NOTIFICACIONES

Mi representada y el suscrito las recibiremos en la secretaría de su Despacho, o en mi oficina de abogado, ubicada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205 de Bogotá, Fax (1) 621.25.42.

Señor Superintendente,


JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473 (Usaquén)

T.P. No. 44655 del C. S. J.

muchos gránulos y se generará, inadecuadamente, una cierta cantidad de finos. Por ello, en este segundo tipo de mezclado, interesa utilizar equipos sin agitadores interiores, del tipo de los mezcladores de doble cono en "V" o los rotocuboides (figs. 2.25 c y d).

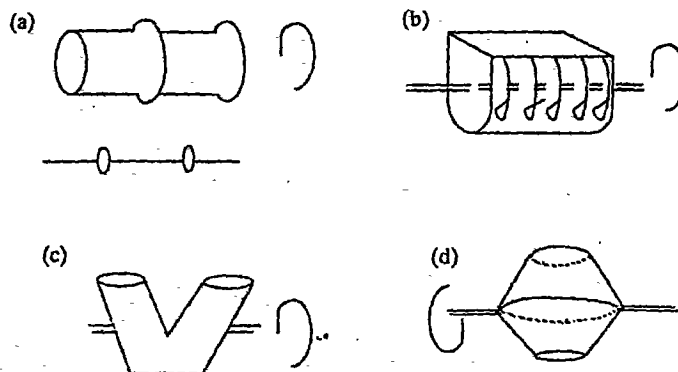


FIGURA 2.25. Esquemas de los mezcladores a) de cinta, b) doble sigma, c) doble cono en "V" y d) rotocuboide.

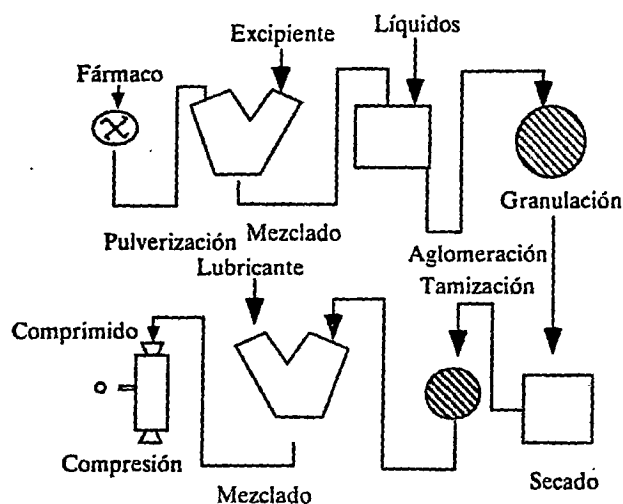
La preparación del granulado puede realizarse por vía seca o húmeda, según se emplee o no la adición de un disolvente. Un caso particular de esta última es la pelletización, que origina conglomerados de partículas de forma más o menos esférica y más densos que los formados en la granulación convencional.

A) Granulación por vía húmeda

La figura 2.26 recoge un esquema de las diferentes etapas que deben realizarse para obtener un comprimido por granulación húmeda. Inicialmente, se llevan a cabo los procesos ya mencionados de pulverización y posterior mezclado con algunos excipientes, entre los que se incluyen diluyentes, disgregantes, aglutinantes correctores, para obtener una dispersión homogénea entre ellos. Además, la obtención del granulado por esta técnica implica la realización de las siguientes fases:

- Humectación del polvo mezclado.
- Granulación del polvo humectado.
- Desección del granulado.
- Doble tamización.

La humectación del polvo mezclado tiene por objetivo conferir a las partículas, mediante la adición de un disolvente, unas características de adhesividad tales que sea posible la obtención de una masa adecuada para la granulación. La cantidad de disolvente que se adiciona constituye un factor decisivo en esta etapa. Un exceso de humedad dará lugar a la adherencia de la masa a la malla empleada para formar los gránulos y prolongará el tiempo de desecación. Por el contrario, una humedad insuficiente producirá un granulado friable, con una elevada proporción de polvo. Aunque la cantidad de humectante depende de la naturaleza de los componentes y del tamaño de gránulo deseado y, por ello, no se pueden establecer normas generales, una proporción adecuada suele estar comprendida entre 1/5 y 1/10 de la cantidad de sólido que se va a granular. En función de las propiedades de cohesión de los componentes del granulado, la humectación se realizará utilizando exclusivamente un disolvente de humectación o bien una solución del aglutinante en dicho disolvente. En cualquier caso, para garantizar una humectación homogénea de la masa, la adición debe realizarse mediante atomización. Aunque el aumento de tamaño de las partículas al aglomerarse tiene lugar fundamentalmente por acción de la película de agente aglutinante formada sobre ellas, a ello también puede contribuir otro segundo mecanismo si las partículas sólidas son solubles en el solvente de granulación. En este caso se produce una disolución parcial que da lugar a una solución saturada del sólido; posteriormente, durante el proceso de desecación, se produce una recrystalización que forma puentes sólidos entre las partículas, los cuales confieren consistencia al granulado.



2.26. Etapas del proceso de compresión a partir de un granulado (granulación húmeda).

La humectación del polvo se lleva a cabo utilizando equipos de amasado como el recogido en la figura 2.27, donde se representa el esquema de un mezclador planetario utilizado en este proceso.

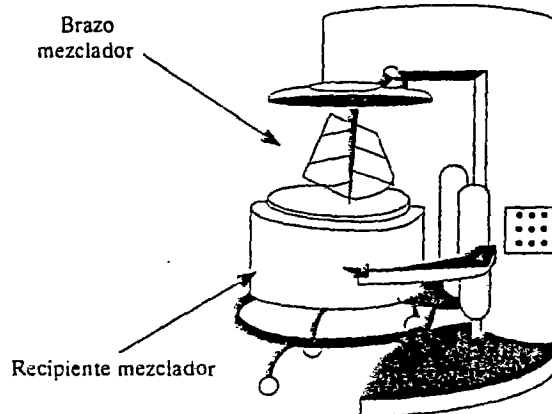


FIGURA 2.27. Esquema de un mezclador planetario empleado en el proceso de humectación.

La *granulación* propiamente dicha consiste en someter la masa humectada a una presión mecánica, que fuerza su paso a través de una superficie perforada (tamiz, de una determinada abertura de malla, para obtener unos pequeños cilindros que constituyen el granulado. El tamaño del gránulo y, en consecuencia, la abertura de malla que se debe seleccionar están condicionados por el tamaño final del comprimido; se dispone de tablas que permiten la elección del tamiz más apropiado.

Es aconsejable que la malla del tamiz sea de acero inoxidable para evitar la liberación de iones metálicos que podrían alterar la formulación. Esta operación puede realizarse mediante distintos tipos de granuladores, los más utilizados de los cuales son los de tipo oscilante, que están constituidos por barras metálicas paralelas dotadas de un movimiento de vaivén que obliga a la masa humectada a pasar a través de un tamiz semicilíndrico (figura 2.28), dando lugar a gránulos duros de pequeño tamaño, porosos y de superficie relativamente lisa. Otro tipo de granuladores son los rotatorios, en los que la masa humectada es forzada a pasar a través de un tamiz ejerciendo presión mediante un rotor de paletas. El granulado obtenido suele ser más compacto y de mayor tamaño que el elaborado con los granuladores oscilantes. En general, la calidad del granulado varía de acuerdo con las características del equipo empleado: modelo, abertura de malla del tamiz, presión ejercida, velocidad de rotaciones u oscilaciones, etc.

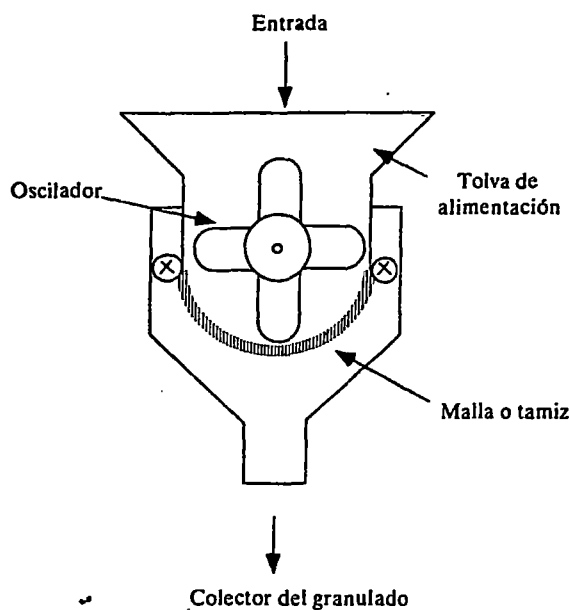


FIGURA 2.28. Esquema de un granulador oscilante.

Una vez obtenido el granulado, se procede a su *dsecación* con objeto de eliminar el exceso de humedad. El grado de humedad considerado óptimo es del 2-3%, aunque dependerá, en cada caso, de las características particulares de los componentes incluidos en la fórmula. En este sentido, para determinar el punto final del proceso de secado, es importante conocer las humedades de equilibrio de los componentes mayoritarios del comprimido. En el caso de fármacos sensibles a la humedad y que, por tanto, requieren una desecación profunda, deberán emplearse excipientes con baja humedad de equilibrio.

En general, se recomienda que el proceso de secado, cuando se lleva a cabo por calor, se realice lenta y gradualmente, para evitar problemas de inestabilidad térmica y la formación de una costra exterior que impida la evaporación del disolvente situado en el interior del granulado. Además, en los granulados que contengan azúcares o colorantes, esta precaución evitará la caramelización y el moteado, respectivamente.

Existen diferentes sistemas para llevar a cabo la desecación del granulado. El secado en estufas o armarios de desecación se utiliza con frecuencia, aunque este procedimiento presenta algunas desventajas importantes, como son la larga duración del proceso, la migración del material disuelto hacia la superficie del lecho de partículas del granulado, debido a que el solvente se elimina sólo de la parte más superficial, y la frecuencia con la que se agregan las partículas del granulado como consecuencia de la formación de puentes sólidos entre sus puntos de contacto.

Un método alternativo para secar el granulado es la utilización de equipos de lecho fluido, los cuales son mucho más rápidos y consiguen mantener separadas las partículas del granulado durante el proceso de secado, reduciéndose los problemas de aglomeración y de migración intergranular del soluto. Otros sistemas de desecación utilizados son las radiaciones infrarrojas, la radiofrecuencia, el vacío y las microondas.

Una vez realizada la desecación del granulado, éste se somete a una doble tamización para obtener la fracción granulométrica más adecuada, de acuerdo con el tamaño y peso final del comprimido. A veces se requiere una etapa previa de cominución para obtener un tamaño menor de la partícula del granulado o bien para conseguir la desagregación de los granulados adheridos. La operación se realiza con un sistema de tamices de abertura de malla igual o, más frecuentemente, menor al empleado en la fase de granulación y otro tamiz más fino para separar el polvo que pueda contener el granulado. El tamaño de partícula del granulado más habitual para la compresión está comprendido entre 350 y 700 μm , aunque es aconsejable la existencia de una pequeña proporción de finos, cuyo objeto es conseguir un mejor llenado de la matriz o cámara de compresión y reducir al mínimo la inclusión de aire.

El granulado obtenido se mezcla, si se requiere, con otros excipientes tales como lubricantes, reguladores de flujo, disgregantes y correctores, procediéndose a continuación, a su compresión.

Los métodos convencionales de granulación presentan el inconveniente de ser lentos e incluir varias etapas independientes para su realización. Por ello, se han desarrollado métodos alternativos de granulación húmeda capaces de realizar el granulado en una única etapa.

Uno de los métodos desarrollados es la *granulación por atomización* (Spray Drier), en la que los componentes de la fórmula (diluyentes, aglutinantes, disgregantes...) se suspenden en un vehículo adecuado a su naturaleza. Los sólidos constituyen de un 50 a un 60% de la suspensión y se mantienen en constante agitación para asegurar una distribución homogénea. La suspensión se bombea mediante un sistema de atomización a una cámara donde circula una corriente de aire caliente. El calor elimina el disolvente y los sólidos caen al fondo de la cámara en forma de un granulado seco y esférico, cuyo diámetro (10-250 μm) dependerá del flujo y de la velocidad de atomización. La principal ventaja del proceso es la corta duración del secado y, en consecuencia, la mínima exposición del producto a la acción del calor, lo que hace el método adecuado para productos sensibles a este factor. Con este sistema se obtienen granulados porosos de forma esférica que tienen muy buenas propiedades de flujo. Una de sus principales aplicaciones es la elaboración de los denominados "excipientes universales", útiles tras la incorporación del principio activo, y los lubricantes para la compresión directa. No obstante, si el fármaco es estable a la temperatura y en los solventes utilizados, puede obtenerse un granulado incorporando directamente en estos excipientes el principio activo.

La *técnica del lecho fluido*, descrita por Wuster, para el mezclado, la desecación y el recubrimiento de comprimidos, tiene aplicación también en la granulación.

húmeda en una sola etapa. Los componentes, incluido el principio activo, en forma de polvo fino, se suspenden en una corriente de aire dentro de un cilindro o columna cónica, produciéndose el mezclado. A continuación, se atomiza una solución adhesiva en la misma corriente de aire, de forma que el aglutinante agrega las partículas mientras se evapora el solvente. En ocasiones, el fármaco puede adicionarse junto con la solución aglutinante, aunque es más frecuente su incorporación en polvo con el resto de los componentes. Los parámetros que afectan a la calidad del granulado obtenido incluyen variables tales como la concentración y tipo de aglutinante utilizado, el líquido de granulación, la velocidad y temperatura del aire que fluidifica el lecho de partículas y la presión utilizada para atomizar el líquido de granulación. La figura 2.29 recoge un esquema de un equipo de lecho fluido para la obtención de granulados.

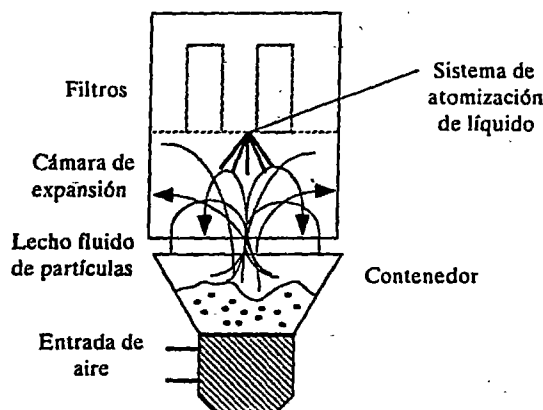


FIGURA 2.29. Granulador de lecho fluido.

Este método dinámico, a pesar de sus indudables ventajas respecto a los métodos tradicionales, especialmente en lo que se refiere al tiempo de duración del proceso y la temperatura utilizada, presenta algunas limitaciones derivadas del efecto abrasivo debido al constante roce interparticular, la aparición de cargas electrostáticas y el continuo contacto de los componentes con el aire, lo cual en algunos casos puede afectar a su estabilidad. No obstante, esta última limitación puede ser evitada utilizando algún otro tipo de gas inerte en lugar del aire.

Se han diseñado otros tipos de granuladores progresivos, como son los de paleta, de los que hay numerosos modelos. Por ejemplo, los granuladores/mezcladores de alta velocidad (Diosna, Fielder), inicialmente diseñados sólo como mezcladores, están constituidos por un recipiente que contiene un eje central con tres paletas, las cuales se mueven girando en el plano horizontal y un sistema de cuchillas que giran en el plano vertical (figura 2.30).

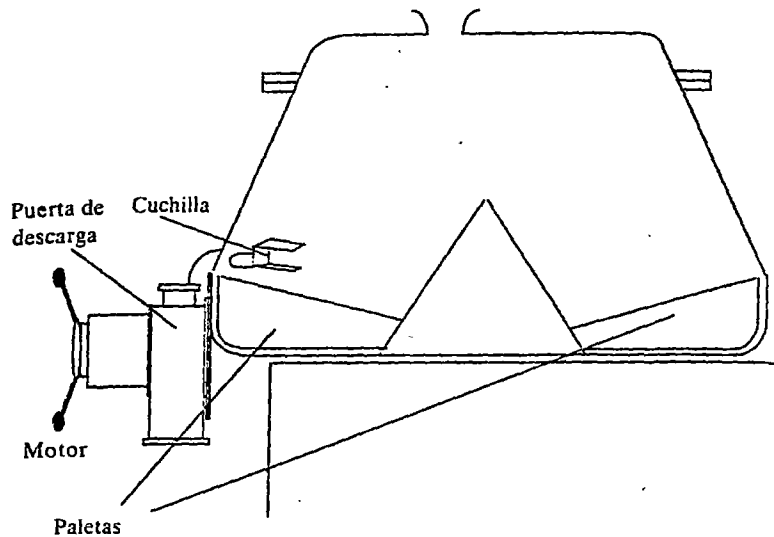


FIGURA 2.30. Esquema de un mezclador/granulador de alta velocidad.

Los componentes que van a formar parte del granulado se mezclan en una etapa inicial por acción del giro de las paletas y a continuación se añade el líquido de granulación, el cual se mezcla con el polvo ayudado también por este sistema de paletas giratorias. Cuando la masa está adecuadamente humectada se conecta el sistema giratorio de cuchillas cuyo objetivo es romper la pasta para producir el granulado.

La granulación por vía húmeda presenta algunas ventajas, entre las que destacan una mejora de las propiedades de flujo del polvo, una buena cohesión entre las partículas, la prevención de la formación de polvo y la homogeneidad de la mezcla de polvos.

Sin embargo, también plantea algunos inconvenientes derivados de las numerosas y largas operaciones que deben realizarse, el elevado consumo de energía y los altos requerimientos de mano de obra.

B) Pelletización

Para algunas aplicaciones puede ser deseable recurrir a la *pelletización*, procedimiento estrechamente relacionado con la granulación por vía húmeda, que puede definirse como un proceso de aglomeración que convierte los polvos finos o granulados de fármacos y excipientes voluminosos en unidades pequeñas, más densas de forma más o menos esférica y de flujo libre, denominadas *pellets*.

La importancia de los *pellets* en el diseño y desarrollo de formas farmacéuticas se ha incrementado significativamente durante las últimas décadas, especialmente en el campo de las formulaciones de liberación controlada.



US006039975A

United States Patent [19]
Shah et al.

[11] **Patent Number:** **6,039,975**
 [45] **Date of Patent:** **Mar. 21, 2000**

16
 205

[54] **COLON TARGETED DELIVERY SYSTEM**

[75] Inventors: **Navnit Hargovindas Shah; Aruna M. Rallkar**, both of Clifton; **Wantanee Phuapradit**, Jersey City, all of N.J.

[73] Assignee: **Hoffman-La Roche Inc.**, Nutley, N.J.

[21] Appl. No.: **08/717,032**

[22] Filed: **Sep. 20, 1996**

Related U.S. Application Data

[60] Provisional application No. 60/005,704, Oct. 17, 1995.

[51] Int. Cl.⁷ **A61K 9/24**

[52] U.S. Cl. **424/473; 424/472**

[58] Field of Search **424/472, 473**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,609,374	9/1986	Ayer	424/473
4,668,517	5/1987	Weber et al. .	
4,871,549	10/1989	Ueda et al. .	
4,891,223	1/1990	Ambegaonkar et al.	424/473
5,171,580	12/1992	Iamartino et al. .	
5,225,202	7/1993	Hodges et al. .	

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0148811	7/1985	European Pat. Off.	424/473
1804736	6/1969	Germany	424/472

OTHER PUBLICATIONS

W. Phuapradit, et al, In Vitro Characterization Of Polymeric Membrane Used For Controlled Release Application, Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 21(8) pp. 955-963 (1995).

S.S. Rao, et al, Development And In Vitro/In Vivo Evaluation Of A Colonic Release Capsule Of Vasopressin, International Journal Of Pharmaceutics, vol. 86 pp. 35-41 (1992).

D. Friend, et al, A Colon-Specific Drug-Delivery System Based On Drug Glycosides And The Glycosidases Of Colonic Bacteria, J. Med. Chem. vol. 27 pp. 261-266 (1984).

C. Larsen, et al, Macromolecular Prodrugs. XVI. Colon-Targeted Delivery-Comparison Of The Rate Of Release Of Naproxen From Dextran Ester Prodrugs In Homogenates Of Various Segments Of The Pig Gastrointestinal (GI) Tract, Pharmaceutical Research, vol. 6, No. 12 pp. 995-999 (1989).

M.J. Dew, et al, An Oral Preparation To Release Drugs In The Human Colon, British Journal of Clinical Pharmacology, vol. 14 pp. 405-408 (1982).

J.G. Hardy, et al, Drug Delivery To The Proximal Colon, J. Pharm. Pharmacol, vol. 37 pp. 874-877 (1985).

Primary Examiner—Peter F. Kulkosky

Attorney, Agent, or Firm—George W. Johnston; William H. Epstein; Briana C. Buchholz

[57] **ABSTRACT**

A novel delivery system for targeting drugs to the colon is herein described. The system is a tablet comprised of three parts: 1) an outer enteric coating, 2) an inner semi-permeable polymer membrane containing a plasticizer and 3) a central core comprising swelling excipients and an active ingredient. The novel dosage form described herein will release the drug consistently in the colon by a time-dependent explosion mechanism.

This delivery system is particularly suitable for delivering viral protease inhibitors to the colon.

14 Claims, 4 Drawing Sheets

environment, keeps the tablet intact until the tablet reaches the small intestine. Once in the small intestine, the outer enteric coating dissolves allowing for gastrointestinal fluid to diffuse through the semi-permeable membrane into the core. No drug is released at this time. The core swells as a result of penetration of gastrointestinal fluid during the transit of the tablet through the small intestine. Finally, after a consistent period of 4-6 hours transit in the small intestine, the swollen core bursts the semi-permeable membrane releasing active ingredient in the colon.

The inventive dosage form will release the drug consistently in the colon in a precise and predictable manner. The precision and predictability is attributable to the functional properties of the membrane, in particular, percent elongation of the membrane (from about 2.0 to about 3.5%). A membrane having a percent elongation between about 2.0 and 3.5 will allow for the explosion of the semi-permeable membrane and release of active ingredient 4-6 hours after the tablet first enters the small intestine. Since small intestinal transit time is consistently 4-6 hours, release of active ingredient occurs when the tablet enters the colon. This percent elongation of the membrane is achieved using a polymer containing a plasticizer from about 10 to about 30% w/w of the membrane.

Because this system combines the use of an outer enteric coat resistant to gastric juices and a semi-permeable membrane designed to burst 4-6 hours transit time in the small intestine, the site of drug delivery (i.e. the colon) is not influenced by individual differences in gastric emptying time, differences in solubility of active drug in the core, pH of the intestinal tract or presence of anaerobic bacteria in the colon.

The inventive targeted delivery system is particularly suitable for colonic delivery of protease inhibitors, as agents useful in combating viral infections, such as retroviruses, and more specifically HIV virus.

BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS

Preferred embodiments of the invention are described below with reference to the drawings wherein:

FIG. 1 is a Schematic of Colon-Targeted Delivery System including its composition and its dissolution and explosion over time.

FIG. 2 is a graphic presentation of the relationship between concentration of plasticizer in a membrane and the percent elongation of that membrane.

FIG. 3 is a Release Profile for the active ingredient of Example 1.

FIG. 4 is a Release Profile for the active ingredient of Example 2.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The colon-targeted delivery system of the invention is comprised of a tablet having three components:

- (A) a core of active ingredient(s) and swelling agent(s);
- (B) an inner semi-permeable membrane; and
- (C) an outer enteric coating.

A schematic of these three components of this colon targeted delivery system is shown at the top of FIG. 1. In FIG. 1, (A) represents the core, (B) represents the semi-permeable membrane, and (C) represents the outer enteric coating. The composition of each of these three components of the delivery system of the invention are next described.

1) Core:

The core contains an active ingredient(s) in a pharmaceutical acceptable carrier mixed with a swelling agent(s) and various other pharmaceutically acceptable excipients, such as binders, lubricants or diluents.

Any conventional pharmaceutically acceptable swelling agent may be used in the core. The swelling agent may be a disintegrating agent, e.g. croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol®, FMC Corp., Philadelphia Pa.), modified starch, sodium starch glycolate, or sodium carboxymethyl cellulose; synthesized polymers, e.g. cross-linked polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl acetate, polyacrylic acid, or an ion exchange resin (Amberlite IRP-88®, Röh m Pharm, Co. Ltd.); osmotic agents, e.g. mannitol, sucrose, glucose; and the like and combinations thereof. The preferred swelling agent is a combination of croscarmellose sodium and mannitol.

It is preferable that the swelling agent or combination of swelling agents represents about 5-50% by weight of the core, more preferably about 10-30%. When an osmotic agent, such as mannitol, is used in combination with another swelling agent, the amount of osmotic agent is preferably about 10-40% by weight of the core, more preferably about 15-25%. When the osmotic agent is mannitol and this osmotic agent is used in combination with a disintegrating agent, such as croscarmellose sodium it is preferable to use the disintegrating agent and mannitol in a weight ratio of about 1:2 to 1:4, respectively.

Any conventional pharmaceutically acceptable binder, lubricant or diluent may be used in the formulation of the core. The preferred binder is polyvinyl pyrrolidone. The preferred lubricant is magnesium stearate. The preferred diluent is microcrystalline cellulose (Avicel PH 102®, FMC Corp., Philadelphia, Pa.).

2) Semi-Permeable Membrane:

The membrane coating of the invention is a semi-permeable polymer membrane. This semi-permeable membrane allows water influx but prevents outward diffusion of drug. Any polymer material having such properties may be used in accordance with the invention, such as ethyl cellulose, cellulose acetate, cellulose triacetate, cellulose tributyrate, polyvinyl chloride, etc. The preferred polymer material is ethyl cellulose.

The polymer material is mixed with a plasticizer such that the plasticizer represents from about 10 to about 30% w/w of the membrane, preferably about 15% w/w of the membrane. This amount of plasticizer allows the membrane to have a percent elongation of from about 2.0 to about 3.5%, which percent elongation allows the membrane to burst consistently after 4-6 hours exposure to intestinal fluid. Percent elongation represents the ductility of the membrane and is a measure of the strain or increase in length upon the stress. In general, the higher the concentration or amount of plasticizer used in the membrane, the higher the percent elongation of the polymer membrane. This relationship between amount of plasticizer and percent elongation is depicted graphically in FIG. 2, where the x-axis represents concentration of plasticizer in the membrane and the y-axis represents percent elongation of the membrane. For purposes of FIG. 2, the plasticizer is dibutyl sebecate and the membrane is ethyl cellulose in combination with dibutyl sebecate. As depicted in FIG. 2, when 10-30% plasticizer is used, the percent elongation of the membrane ranges between about 2.0 and 3.5%. When less than 10% plasticizer is used, the percent elongation of the membrane is lowered to the point that the polymer membrane will break (or explode) prior to 4-6 hours exposure to intestinal fluid. When plasticizer is

used in excess of 30%, the percent elongation increases to the point that the membrane of the delivery system will not break but rather continue to stretch during its passage through the colon.

In accordance with this invention, any conventional plasticizer may be used in the semi-permeable membrane, such as dibutyl sebacate, acetylated monoglycerides, dibutyl phthalate, diethyl phthalate, medium chain triglycerides etc. The preferred plasticizer is dibutyl sebacate. When any such plasticizer is used in the membrane at an amount from 10 to 30% w/w of the membrane, the semi-permeable membrane will have a percent elongation about 2.0 to 3.5%.

The weight of membrane coating applied to the core is not critical, and preferably about 10-30% by weight of the core, more preferably about 15-20%, most preferably, about 17.5%. The thickness of the membrane is not critical but is preferably from about 50 to about 400 μm . Correlated with percent elongation is tensile strength and elasticity of the membrane. Tensile strength is defined as the applied load per unit cross-sectional area of a membrane and represents the strength of the membrane. Elasticity is a measure of the hardness of the membrane. The tensile strength of the semi-permeable membrane having the above mentioned composition of polymer and 10-30% plasticizer and having a percent elongation from about 2.0 to about 3.5% is from about 1000-3500 psi. The modulus of elasticity of such membrane is from about 95 to about 150 ksi.

The tensile strength (psi), percent elongation (%) and elasticity of the membrane (ksi) are properties which can be determined by methods known in the art. These properties can be measured using an Instron Series IX materials testing software by the procedures outlined in Phuapradit, W. et al. (6).

3) Outer enteric coating.

Any conventional acid-resistant enteric coating materials may be used in the delivery system of the invention. Examples of enteric coatings are aquateric materials, such as hydroxypropyl methylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate, methacrylic acid, methylmethacrylate, or combinations thereof. Preferred is a methacrylic acid/methyl methacrylate copolymer having a ratio of free carboxyl groups to the ester groups of about 1:1, and which dissolves in media at and above pH 6 (e.g., Eudragit L100®, Röhm Pharma Co.), or hydroxypropyl methylcellulose phthalates which dissolves in media at and above pH 5.5 (e.g., HP-55®, Eastman Chemical Co.). The percent content range (by weight) of methoxy groups, hydroxypropoxy groups and carboxybenzoyl groups in the preferred hydroxypropyl methylcellulose phthalate for use in the invention is 18-22%, 4-9%, and 27-35%, respectively.

The enteric coating materials are preferably formulated with appropriate plasticizers, such as distilled acetylated monoglycerides or triethyl citrate. Any conventional plasticizer such as those enumerated above for the semi-permeable membrane may be used. However, the preferred plasticizer for use in the outer enteric coating is a distilled acetylated monoglyceride derived from partially hydrogenated soybean oil which has been fully ($\geq 96\%$) acetylated (e.g., Myvacet 9-45®, Eastman Chemical Co.). The amount of plasticizer used in the enteric coating is not critical, but preferably represents about 5-25% w/w of the enteric coating.

In accordance with this invention, the enteric coating comprises preferably 5-25% by weight of the core, more preferably 15%. The thickness of the enteric coating is not critical but should be from about 50 μm to about 350 μm , preferably 100 μm . The coating weight and thickness will

depend on the degree of acid resistance of the enteric coating material used and can be determined by one skilled in the art.

Next is described the method of making this drug delivery system.

The core of the delivery system is prepared by any conventional means. Preferably, the core is prepared by wet granulation. Using an F-press, the granulation is compressed into tablets by conventional means.

The semi-permeable membrane may be applied to the core using any conventional coating system. Preferably it is applied using a suitable air spray system using about 8% w/w ethylcellulose solution in a mixture of methylene chloride and absolute alcohol (6:4 v/v) or other suitable solvent.

The enteric coatings may be applied to the core encased by the semi-permeable membrane by any conventional means for example, by using a suitable air spray system.

Next is described the function of each component of this drug delivery system. FIG. 1 is a schematic showing how the 3 components operate in the stomach, small intestine and colon. In the stomach (depicted as Zone 1 in FIG. 1), the delivery system has three intact components: the core (A), the semi-permeable membrane encasing the core (B), and the outer enteric coat (C). The outer enteric coat is stable in acid conditions, and remains intact in the stomach. Therefore, no release of active ingredient from the core occurs while the delivery system transits the stomach. Next, the dosage form is emptied into the small intestine (depicted as Zone 2), at which time the outer enteric coat dissolves thus exposing the semi-permeable polymeric membrane (B) to the small intestinal fluids. This membrane permits intestinal fluid to absorb into the core and swell the core but prevents any drug release at this time. Swelling of the core continues for 4-6 hours exposure to the intestinal fluid, at which time the delivery system enters the colon (Zone 3), the membrane bursts, and the core is exposed to the colonic environment. The core containing the active ingredient(s) next disintegrates, and subsequently releases the active ingredient(s) into the colon. The core completely and readily disintegrates (in about 1-2 hours) releasing virtually all of the active ingredient(s) into the ascending colon.

The determination of the ability of the delivery system of this invention to deliver active ingredient to the colon and not prematurely to the upper GI tract may be performed by methods known in the art, such as the USP dissolution test procedure with the USP XXIII Paddle Method described in the U.S. Pharmacopoeia. Alternatively, the release of active ingredient can be determined using the USP dissolution test procedure with the USP XXIII Basket Method. The Basket Method is described in the U.S. Pharmacopoeia (USP) XXIII & National Formulary (NF) XVII (The United States Pharmacopoeia Convention, Inc., Rockville, Md. 1990). The analysis is performed by a known UV spectrophotometric method.

The colon-targeted delivery system of this invention is particularly suitable for colonic delivery of proteinase inhibitors. As used herein, proteinase inhibitor refers to those compounds which inhibit aspartate proteases of viral origin which are useful in the prophylaxis or treatment of viral infections caused by retroviruses, such as Human Immunodeficiency Virus (HIV), in both human and non-human mammals. Details of the design of such proteinase inhibitors can be found, for example, in Roberts, N. A. et al. (7); Overton, H. A., et al. (8); Tucker, T. J., et al. (9); and Phylip, L. H., et al (10).

Any proteinase inhibitor may be used as the active ingredient of this invention. As examples of the proteinase inhibitors which may be used as active ingredient in this

18
207

of active ingredient was released. This 100% release occurred regardless of whether the delivery system was initially exposed to 2 or 4 hours of 0.1 N HCl.

Taken together, FIGS. 3 and 4 demonstrate that 100% release of active ingredient occurs consistently between 4-6 hours after exposure of the delivery system to a dissolution medium of phosphate buffer pH 7.5 (i.e., 4-6 hours after exposure to small intestine) and this release occurs consistently regardless of the time of initial exposure to acid (i.e. transit time through stomach).

Example 5

150 mg Coated Tablets	
	mg/tablet
<u>Core:</u>	
N-tert.butyldecahydro-2-2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-N-2-quinolylcarbonyl-L-asparaginyl aminobutyl-4aS,8aS isoquinoline-3(S)-carboxamide (active ingredient)	150.0
Avicel PH 102	95.0
Croscarmellose Sodium	30.0
Mannitol	60.0
Polyvinyl pyrrolidone	12.0
Magnesium stearate	3.0
<u>Semi-permeable Membrane Coat:</u>	
Ethylcellulose	18.70
Dibutyl sebacate	7.5
<u>Enteric Coat:</u>	
HP55	83.2
Myvacet 9-45	6.8
Total Tablet Weight	490.0

Example 6

Method of Preparation of Tablet of Example 5

The active ingredient of Example 5 is mixed with the stated excipients in the core and granulated. The granulation is dried and tabulated using an F-press by routine methodology.

Next the ethylcellulose is mixed with dibutyl sebacate and the mixture placed into a 6:4 v/v solution of methylene chloride and ethyl alcohol. This solution is applied to the core using an air spray system.

Next, the enteric coating materials (HP 55® and Myvacet 9-45®) are mixed and sprayed onto the surface of the membrane by use of an air spray system.

Publications

- Hardy, J. G., et al, J. Pharm. Pharmacol. 37:874-877 (1985).
- Dew, M. J., et al, Clin. Pharmacol. 14: 405-408 (1982).
- Saffran, M., et al, Science 233: 1081-1084 (1988).
- Ueda, Y., et al, U.S. Pat. No. 4,871,549 (1989).
- Iamartino, P., et al, U.S. Pat. No. 5,171,580 (1992).
- Phuapradit, W., et al, Drug Development and Industrial Pharmacy, 21: 955-963 (1995).
- Roberts, N. A., et al, Science 248: 358 (1990).
- Overton, H. A., et al, Virology 179: 508 (1990).
- Tucker, T. J, et al, J. Med. Chem. 35: 2525 (1992).
- Phylip, L. H., et al, FEBS Letters, 314: 449 (1992).

What is claimed is:

1. A drug delivery system comprising:

- a) a core containing a therapeutically effective amount of a biologically-active compound and a swelling agent

said swelling agent being present in an amount of from about 5 to about 50% w/w of the core;

b) a semi-permeable polymer membrane encasing the core which allows water influx but prevents outward diffusion of the biologically active compound, said membrane including a plasticizer, which plasticizer is present in an amount of from about 10 to about 30% w/w of the membrane, wherein the membrane has a percent elongation of from about 2 to about 3.5%; and

c) an outer enteric coating encasing the membrane which coating dissolves at or above about pH 5.5.

2. The system of claim 1, wherein the swelling agent is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, modified starch, sodium carboxymethylcellulose, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, mannitol and combinations thereof.

3. The system of claim 2, wherein the swelling agent is a combination of croscarmellose sodium and mannitol.

4. The system of claim 1, wherein the swelling agent is from about 10% to about 30% w/w of the core.

5. The system of claim 1, wherein the polymer material is selected from the group consisting of ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose triacetate, cellulose tributylate and polyvinyl chloride, and wherein the plasticizer is dibutyl sebacate.

6. The system of claim 5, wherein the polymer material is ethylcellulose.

7. The system of claim 1, wherein the plasticizer represents about 75% w/w of the membrane.

8. The system of claim 1, wherein the membrane has

(i) a tensile strength from about 1000 to about 3500 psi;

(ii) a modulus of elasticity of from about 95 to about 150 ksi;

(iii) and a thickness of from about 50 μ m to about 400 μ m.

9. The system of claim 1, wherein the plasticizer is selected from the group consisting of dibutyl sebacate; acetylated monoglycerides, dibutyl phthalate, diethyl phthalate, and medium chain triglycerides.

10. The system of claim 9, wherein the plasticizer is dibutyl sebacate.

11. The system of claim 1, wherein said biologically-active compound is 2-hydroxy-4-[5-(2,3-dihydroxyphenyl)-pentyloxy]-3-propyl benzoic acid.

12. The system of claim 1, wherein said biologically-active compound is N-tert.butyldecahydro-2-2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-N-2-quinolylcarbonyl-L-asparaginyl aminobutyl-4aS, 8aS isoquinoline-3(S)-carboxamide.

13. The system of claim 3, wherein:

(i) the croscarmellose sodium represents from about 6 to about 7% w/w of the core;

(ii) the mannitol represents about 20% w/w of the core;

(iii) the semi-permeable membrane comprises ethylcellulose containing dibutyl sebacate which dibutyl sebacate is present at about 15% w/w of the membrane; and

(iv) the outer enteric coating has a thickness of about 300 μ m and comprises hydroxypropyl methyl-cellulose phthalate containing distilled acetylated monoglyceride, which monoglyceride is present at about 10% w/w of the enteric coating.

14. The system of claim 1, wherein the polymer material is selected from the group consisting of ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose triacetate, cellulose tributylate, and polyvinyl chloride.

* * * * *

La figura 1.7 muestra los resultados de un estudio de velocidad de disolución de tres formulaciones distintas de paracetamol en solución amortiguadora pH 7,4 con paletas como medio de agitación. Las formulaciones representadas se corresponden con un granulado de paracetamol (formulación 1), paracetamol microencapsulado con ovoalbúmina (formulación 2) y paracetamol microencapsulado recubierto con polímero acrílico (formulación 3). Las curvas de concentraciones plasmáticas obtenidas con estas tres formulaciones administradas por vía oral se pueden ver en la figura 1.8. Como se puede apreciar en la figura 1.7, existen diferencias en la velocidad de disolución de las tres formulaciones. La formulación 1 cede muy rápido el paracetamol que se disuelve en muy poco tiempo y se absorbe con rapidez. La formulación 2 cede un poco más lentamente el paracetamol (de hecho, es útil para enmascarar su sabor amargo), pero el retraso en la disolución no es suficiente como para que se alteren las características farmacocinéticas cuando se compara con la formulación 1. Sin embargo, cuando se recubren las microcápsulas con polímeros acrílicos y se retrasa más la velocidad de disolución (formulación 3), entonces sí se aprecian algunas diferencias significativas en cuanto a sus características biofarmacéuticas y farmacocinéticas.

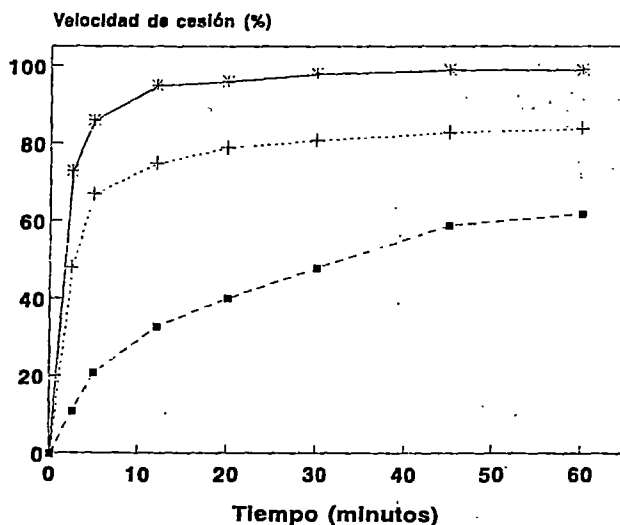


FIGURA 1.7. Velocidad de cesión *in vitro* de tres formulaciones de paracetamol en tampón pH 7,4. *: granulado de paracetamol; +: microcápsulas de paracetamol; ■: microcápsulas de paracetamol recubiertas con polímero acrílico.

Existen numerosos casos de medicamentos en los que no hay buena correlación entre los ensayos de cesión *in vitro* y las características de biodisponibilidad *in vivo*. En estos casos conviene estudiar todas las posibles modificaciones que se

pueden realizar en los ensayos de cesión *in vitro* (incorporación de tensioactivo con principios activos muy poco solubles, distintos fluidos acuosos...) y en algunos casos se puede acabar concluyendo que, al no existir correlación en esas formulaciones, no tiene sentido realizar ensayos de cesión *in vitro* como sucede con algunos productos muy lipófilos como vitaminas liposolubles o algunos ésteres de eritromicina.

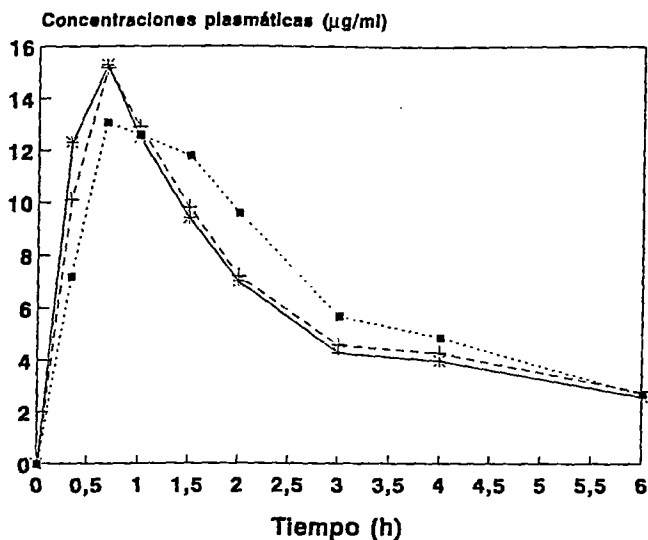


FIGURA 1.8. Concentraciones plasmáticas de paracetamol obtenidas después de la administración oral de tres formulaciones de paracetamol. *: granulado de paracetamol; +: microcápsulas de paracetamol; ■: microcápsulas de paracetamol recubiertas con polímero acrílico.

1.4. Consideraciones fisicoquímicas

En este epígrafe se incluyen los estudios destinados a conocer en profundidad la sustancia activa, para obtener el máximo de datos de interés galénico y conocer las propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa pura y en mezcla con determinados disolventes, excipientes y materiales de acondicionamiento. Algunos de estos estudios se llevan a cabo en condiciones extremas de temperatura, luz, humedad y oxígeno para acelerar y así poder detectar posibles reacciones entre los componentes.

1.4.1. Descripción del estado físico

El primer paso en el conocimiento de una sustancia podría ser la descripción de su estado físico. La mayoría de los fármacos utilizados en la actualidad son sólidos.

E) Agitación

En condiciones estáticas o de agitación suave, la capa de difusión que se encuentra adosada a la superficie de las partículas es barrida por el líquido que fluye en régimen laminar (no turbulento), provocando una lenta difusión del soluto disuelto. La agitación disminuye el espesor de esta capa y aumenta, por consiguiente, la velocidad de disolución. Entre las condiciones que establecen las farmacopeas para los ensayos de disolución se encuentra que la agitación del medio de disolución se realice suavemente para evitar que se generen turbulencias en su seno y haya, así, una mayor reproducibilidad en el ensayo.

Se ha establecido una relación empírica entre la velocidad de disolución, K , y la velocidad de agitación, N , donde a y b son constantes.

$$K = a (N)^b \quad [3.46]$$

La disolución de la mayoría de los fármacos, que son ácidos o bases débiles, es consecuencia de las reacciones químicas que se producen en la interfase de separación sólido-líquido y de procesos de difusión. Cuando sólo intervienen procesos de difusión, el valor de b es prácticamente igual a la unidad, y es igual a cero cuando la disolución se debe solamente a una reacción en la interfase. En este último caso, la velocidad de agitación no afecta al proceso de disolución.

La forma, las dimensiones del recipiente y el tipo de sistema de agitación son factores dependientes del equipo que influyen sobre la velocidad de disolución. La posición donde se coloque el soluto también puede tener cierta importancia, pues la densidad de la capa de difusión es mayor en el fondo del recipiente. Por último, el tipo de aparato empleado (de cestillo, paletas, disco rotatorio, célula de flujo...), junto con el procedimiento o modalidad seguidos (condiciones *sink* o *non-sink*, reposición del volumen de líquido retirado para la valoración de lo disuelto, recirculación o renovación del medio de disolución...) han de elegirse cuidadosamente con objeto de poder obtener resultados comparables y reproducibles.

3.6. Hidrosolubilización de medicamentos

El agua es el principal vehículo farmacéutico para preparar disoluciones; sin embargo, el principio activo es con frecuencia insoluble en agua a la concentración terapéutica. Aunque no es posible establecer límites estrictos, se suele considerar, en términos generales, que una sustancia cuya hidrosolubilidad sea inferior a 1 mg/ml en el intervalo de pH fisiológico (1,5 a 8) puede presentar problemas de biodisponibilidad. Actualmente existen varios métodos para incrementar la solubilidad; algunos utilizan modificaciones químicas de la molécula y otros se basan en modificaciones físicas o de la formulación. El uso de derivados salificados, obtenidos por procedimientos químicos, es quizás el método más comúnmente utilizado

para aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución de principios activos poco solubles en agua. Como ocurre con los electrólitos fuertes, la solubilidad del derivado salificado es mayor que la de la forma no ionizada debido a fuertes interacciones ion-dipolo con el agua. El incremento de solubilidad de una sal puede, no obstante, estar fuertemente limitado por la energía de la red cristalina. A continuación se describen algunos métodos físicos o que implican modificaciones en la formulación, útiles para incrementar la solubilidad del fármaco.

3.6.1. Codisolventes

El término "codisolvente" se refiere a un disolvente que actúa sinérgicamente con el agua, incrementando la solubilidad del fármaco (*codisolución*). Los codisolventes utilizados en la elaboración de formas farmacéuticas deben ser miscibles entre sí y con el agua en todas las proporciones y atóxicos a la concentración utilizada. La elección del codisolvente depende de las características del principio activo y de la vía de administración.

La codisolución se puede explicar, en muchos casos, comparando los parámetros de solubilidad (apartado 3.1.4) del soluto, el agua y los codisolventes. El agua es un disolvente muy polar cuyo parámetro de solubilidad es, en consecuencia, muy alto: $\delta = 47,9$ (cuadro 3.6). Como contraste, muchos principios activos son bastante menos polares que el agua y presentan valores intermedios en la escala de parámetros de solubilidad (16-30 MPa^{1/2}).

Debido a esta diferencia, el término $(\delta_1 - \delta_2)^2$ de la ecuación de Hildebrand (3.6) es elevado, disminuyendo la solubilidad en agua. Cuando se añaden al agua cantidades crecientes de un codisolvente como el etanol ($\delta = 26,6$), el parámetro de solubilidad de la mezcla va disminuyendo, asemejándose más al del fármaco, lo que favore sus interacciones con el medio disolvente. En las gráficas que se obtienen al representar la solubilidad en función de la concentración de codisolvente, pueden darse dos casos (figura 3.18):

- a) La solubilidad aumenta con la concentración de codisolvente y alcanzan un máximo (figura 3.18). En el ácido nalidíxico, el máximo aparece al 85% de etanol; a mayores concentraciones de codisolvente la solubilidad disminuye. Esto se debe a que el parámetro de solubilidad del principio activo es un valor intermedio entre el del agua y el del codisolvente. El máximo de la curva de solubilidad corresponde a una concentración de codisolvente en la que δ_2 es igual que δ_p , a la cual se produce la máxima interacción entre el soluto y el disolvente (apartado 3.1.4).
- b) La solubilidad se incrementa continuamente con la concentración de codisolvente. En este caso, el parámetro de solubilidad del fármaco tiene un valor inferior al del codisolvente. Este comportamiento lo presentan el ácido mefenámico en mezclas etanol-agua (figura 3.18) y los derivados del ácido p-hidroxibenzoico en mezclas agua-propilenglicol.

Los codisolvente más comunes para las vías de administración oral y parenteral son el etanol, la glicerina, los polietilenglicoles y el propilenglicol (apartado 3.3).

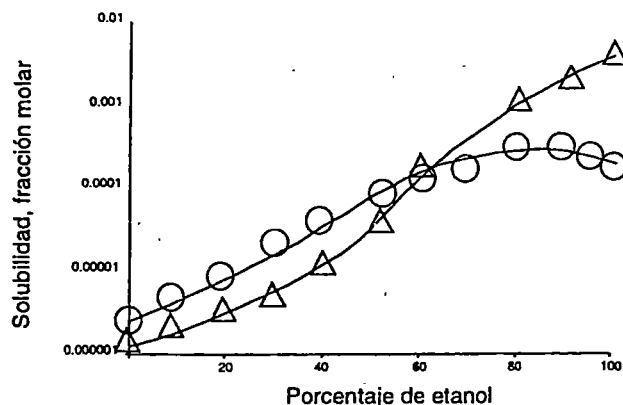
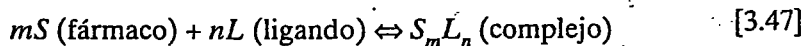


FIGURA 3.18. Efecto del codisolvente en la solubilidad del ácido nalidíxico (°) y del ácido mefenámico (Δ). S. Romero y P. Bustamante.

3.6.2. Formación de complejos

Un complejo es la asociación reversible de m moléculas de sustrato (fármaco) con n moléculas de ligando (sustancia complejante) que da lugar a una nueva especie:



La constante de asociación o de estabilidad del complejo (K) es, por definición, el cociente entre la concentración del complejo y el producto de las concentraciones de fármaco libre y sustrato que no se han unido:

$$K_{mn} = \frac{[S_m L_n]}{[S]^m [L]^n} \quad [3.48]$$

Las características fisicoquímicas de los complejos son diferentes de las del sustrato, y se modifica su coeficiente de reparto, la carga eléctrica, el tamaño molecular, el coeficiente de difusión, la solubilidad y la velocidad de disolución.

En el cuadro 3.15 se recogen varios ejemplos de complejos de interés farmacéutico, junto con sus constantes de asociación y el método utilizado. Entre los complejos metálicos, destacan los quelatos, asociación entre una molécula orgánica y un metal. La absorción gastrointestinal del hierro aumenta cuando se administra en forma de complejo con EDTA o ácido cítrico. El EDTA puede alterar también el

equilibrio electrolítico existente a ambos lados de las membranas (equilibrio Donnan) y permitir de esta manera una mayor absorción de fármacos como el ácido salicílico o la heparina. Desde el punto de vista del incremento de la solubilidad del principio activo, los complejos moleculares y las ciclodextrinas son los más interesantes. Las ciclodextrinas pertenecen al grupo de complejos de inclusión. En los complejos moleculares, las fuerzas atractivas entre el sustrato y el ligando pueden ser de Van der Waals, puentes de hidrógeno, transferencia de carga, ion-dipolo o interacción hidrófoba. Se trata de interacciones débiles, no covalentes, que permiten la liberación del fármaco para que pueda ejercer su acción farmacológica. La cafeína forma complejos de transferencia de carga con compuestos con grupos ésteres, fenoles, aminas y cetonas, debido al nitrógeno fuertemente electrofílico del agrupamiento imida del anillo del imidazol. Los complejos de cafeína con paracetamol o ergotamina aumentan la solubilidad y la biodisponibilidad de estos fármacos. Otros ejemplos reseñables son los de tetraciclina y oxitetraciclina con hidroxibenzoato sódico, cafeína, p-aminobenzoato sódico y N-metilpirrolidona. La polivinilpirrolidona, el polietilenglicol y el propilenglicol forman complejos con numerosos fármacos debido al carácter nucleofílico de sus oxígenos, aspecto que ha de tenerse en cuenta al utilizarlos como excipientes o vehículos farmacéuticos.

CUADRO 3.15

Tipos de complejos, constante de asociación y métodos de estudio

TIPO DE COMPLEJO	EJEMPLO	CONSTANTE DE ASOCIACIÓN	MÉTODO
Metálicos [quelatos]	Cu^{2+} -clofibrato Ca^{2+} -tetraciclina	$\log \beta = 15,8$ $\log \beta = 11,52$	Variación de pH ^a
Moleculares	Guanosina-cafeína Diacapan- nicotinamida Teofilina-triptófano Bishidroxicumarina- polivinilpirrolidona	$K_{1:1} = 11,1 \text{ M}^{-1}$ $K_{1:1} = 5,2 \text{ M}^{-1}$ $K_{1:2} = 8,8 \text{ M}^{-2}$ $K_{1:1} = 13,1 \text{ M}^{-1}$ $K_{1:1} = 3050 \text{ M}^{-1}$	Solubilidad ^b Diagrama AL Solubilidad ^c Diagrama Ap H-RMN ^d Diálisis (gráfica de Scatchard) ^e
Inclusión (ciclodextrinas)	Prednisolona- β CD	$K_{1:1} = 2000$	Método de Job ^f

^a Agrawal, Y.K. y Patel, D.R. J Pharm Sci. 75:190, 1986.^b Kenley, R.A.; Jackson, S.E.; Winterle, J.S.; Shunco, Y. y Visor, G.C., J Pharm Sci. 75:648, 1986.^c Rasool, A.A.; Hussain, A.A. y Ditter, L.W. J Pharm Sci. 80:387, 1991.^d Nishijo y cols. Chem Pharm Bull. 36:2735, 1988.^e Cho, M.J.; Mitchell, A.G. y Pernarowsky, M. J Pharm Sci. 60:196, 1971.^f Djedaini, F. y Perly, B. J Pharm Sci. 80:1157, 1991.

Las ciclodextrinas (CD) son complejos de inclusión en los que la disposición espacial desempeña un papel tan importante como la afinidad química con el fármaco.

maco. Son oligosacáridos cíclicos constituidos por un anillo de moléculas de D(+)glucopiranosas unidas entre sí, que forman una estructura troncocónica con una cavidad interior (figura 3.19). Esta cavidad es apolar, mientras que la superficie de la ciclodextrina es muy hidrófila debido a que los grupos hidroxílicos se orientan hacia el exterior.

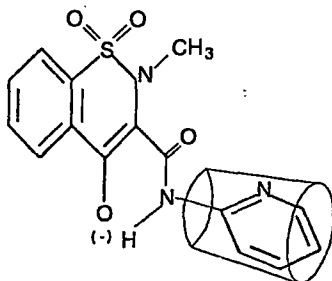


FIGURA 3.19. Complejo de inclusión de β -ciclodextrina con piroxicam. Fronza y cols. J Pharm Sci. 81:1.162, 1992.

Las ciclodextrinas facilitan la disolución en agua de fármacos poco solubles al incorporarlos en su cavidad interna mediante interacciones hidrófobas (ver apartado 3.3.1). De este modo, el compuesto de inclusión formado resulta más hidrófilo que el fármaco libre. Debido a la mejor humectación, la disminución de la cristalinidad, la mayor superficie disponible para pasar a la disolución y el incremento de la solubilidad, la velocidad de disolución del fármaco se eleva considerablemente. Los complejos se pueden obtener en medio líquido por precipitación, evaporación, atomización, liofilización del solvente, o en medio sólido por amasado, molienda o por calentamiento. El complejo de naproxeno con un derivado de la β -ciclodextrina incrementa 185 veces la solubilidad del fármaco en agua. El cuadro 3.16 recoge complejos de fármacos con ciclodextrinas y sus derivados, hidroxietil (HE) e hidroxipropil (HP).

El método de solubilidad se utiliza para determinar la formación de complejos que incrementen la solubilidad aparente del principio activo. Para ello, se coloca una cantidad de fármaco (substrato), que exceda su solubilidad, en varios recipientes que contienen un volumen determinado de agua, y se añaden cantidades crecientes de ligando (sustancia complejante) a cada recipiente. Se agitan las suspensiones en baño a temperatura constante hasta que se alcanza el equilibrio. Se valora la concentración de substrato disuelto y se representa en función de la concentración de ligando (figura 3.20). De acuerdo con Higuchi, los diagramas de solubilidad obtenidos se clasifican en dos grandes grupos. Los complejos de tipo A son solubles y no precipitan, mientras que los complejos de tipo B precipitan cuando la concentración de ligando supera cierto valor crítico. Dentro de los complejos de tipo A se distinguen tres subgrupos: tipo A_p (curvas ascendentes convexas), A_N (curvas ascendentes cóncavas) y

CUADRO 3.16
Complejos de inclusión con ciclodextrinas (CD) y derivados

EFFECTO TRAS LA FORMACIÓN DEL COMPLEJO	COMPLEJO	USO TERAPÉUTICO DEL FÁRMACO
Incremento de la solubilidad	Ácido retinoico- β CD ^a Indometacina- α CD, β CD y γ CD ^b	Antiacné Antiinflamatorio
Incremento de la solubilidad y la estabilidad	Carbamacepina- γ CD y hidroxipropil- γ CD ^b Pancratistatina ^c Testosterona y derivados-HP- β CD ^d	Anticonvulsivo Antileucémico Terapia de sustitución
Incremento de la velocidad de disolución	Famotidina- β CD ^e Naproxen- β CD ^f	Antiulceroso Antiinflamatorio
Liberación sostenida	Dinitrato de isosórbido- β -CD etilado ^g	Vasodilatador

^a Amdidouche, Q.; Darrouzel, H.; Duchene, D. y Poelman, M.C. *Int J Pharm.* 54:175, 1989.
^b Becirevic-Lacan, M. *STP Pharma Sci.* 4:282, 1994.

^c Torres-Labandeira, J.J.; Davignon, P. y Piha, J. *J Pharm Sci.* 80:384, 1990.
^d Albers, E.; Müller, B.W. *J Pharm Sci.* 81:756, 1992.

^e Hassan, M.A.; Sulliman, M.S. y Najib, N.M. *Int J Pharm.* 58:19, 1990.
^f Mura, P.; Bettinetti, G.; Malani, F. y Manderoli, A. *Eur J Pharm Sci.* 3:347, 1995.

^g Hirayama, F.; Hirashima, N.; Abe, K.; Uskama, K.; Ijitsu, T. y Ueno, M. *J Pharm Sci.* 77:233, 1988.

A_L . En este último caso, la solubilidad aumenta linealmente con la concentración del ligando. Los complejos que dan diagramas tipo A son útiles para aumentar la solubilidad aparente de un fármaco. La figura 3.20 muestra como ejemplo la solubilidad de la indometacina con ciclodextrinas que presentan un diagrama de tipo A_L . En los diagramas de solubilidad de tipo B, la solubilidad aumenta hasta un punto donde se mantiene constante (figura 3.20). En este caso, se forman complejos insolubles que pueden aislarse de la disolución. Dentro del tipo B, en los B_s la

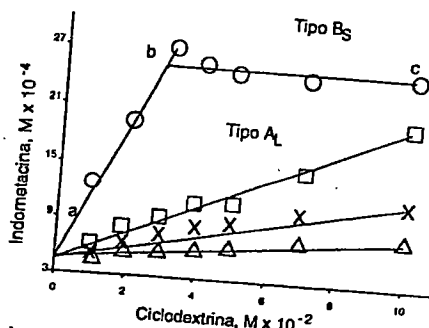


FIGURA 3.20. Solubilidad de la indometacina con α -CD (x), β -CD (Δ), DIMEB ($\square$), γ -CD ($\circ$). Becirevic-Lacan, M. *STP Pharma Sci.* 4:282, 1994.

28
217

ascendente a-b es igual que los diagramas tipo A (figura 3.20) y corresponde a la formación de un complejo soluble. En el punto b se alcanza el límite de solubilidad del complejo, de modo que si se añade más ligando se forma más complejo (figura 3.20, línea b-c), que finalmente precipitará. Por este motivo, el uso de los complejos de tipo B para incrementar la solubilidad tiene limitaciones; si no hay un exceso de ligando, el equilibrio de la reacción 3.47 se desplaza hacia la izquierda, y el complejo se disocia, precipitando el principio activo.

3.6.3. Dispersiones sólidas

La solubilidad y la velocidad de disolución se pueden incrementar acudiendo a la formación de dispersiones del fármaco en el seno de un portador o matriz mediante técnicas de fusión, disolución-deseccación o una mezcla de ambas. Las sustancias más utilizadas han sido la urea, PVP, PEG de elevado peso molecular, ácidos cítrico, succínico, ácidos biliares, dextrano y azúcares (manitol, sorbitol, glucosa, galactosa, etc.). El método de obtención influye en las propiedades de las dispersiones sólidas. Así, la velocidad de disolución de dispersiones sólidas de naproxeno-PVP obtenidas por liofilización son mayores que las obtenidas por coevaporación. Entre tres preparaciones de PVP de distinto peso molecular, K15 (10.000), K30 (40.000) y K90 (360.000), obtenidas por liofilización, la velocidad de disolución es $K15 > K30 > K90$. Aunque K90 tiene mayor capacidad solubilizante, presenta peores propiedades en relación a la velocidad de disolución, posiblemente porque incrementa la viscosidad de la capa de difusión alrededor de las partículas.

Las dispersiones sólidas no son una simple mezcla física de dos componentes, pues el fármaco se encuentra disperso en la matriz. Dependiendo del estado fisiológico del sistema, se distinguen varios tipos:

- a) *Formación de eutécticos.* Una mezcla eutéctica se caracteriza porque sus componentes son miscibles entre sí en estado líquido en todas las proporciones, mientras que son totalmente inmiscibles en estado sólido. El punto de congelación de la mezcla líquida es inferior al de cada componente por separado. La temperatura más baja a la que se congela cualquier mezcla de ambos se denomina "temperatura eutéctica"; por debajo de ella no existe fase líquida. El punto eutéctico (fusión fácil) corresponde a una composición definida de fármaco y matriz. La reducción del tamaño de partícula incrementa la velocidad de disolución y la disminución de la temperatura de fusión del fármaco eleva la solubilidad.
- b) *Solución sólida.* El fármaco se encuentra disperso molecularmente en la matriz, como si de una disolución líquida se tratara. Existe una miscibilidad total en la fase sólida. Este caso ideal no es frecuente, y generalmente son sólo miscibles dentro de unos límites (dispersiones sólidas de miscibilidad

parcial). Si se enfría una mezcla líquida de ambos existe también una temperatura de eutexia en la que coexisten en equilibrio las disoluciones del fármaco en la matriz, y viceversa. Es el caso, por ejemplo, de la seofulvina y el ácido succínico.

- c) *Dispersiones vítreas*. Se obtienen estos sistemas cuando se procede a enfriamiento muy rápido del producto fundido, que no le permite reorganizarse y adquirir la estructura característica de los líquidos sobreenfriados (vidrio). El fármaco puede hallarse disuelto o precipitado, formando una solución o una suspensión vítrea. Es típico de los azúcares y de las macromoléculas con grupos capaces de formar puentes de hidrógeno.
- d) *Dispersiones amorfas*. El principio activo se encuentra como un precipitado sólido al estado amorfo en la matriz, que a su vez puede hallarse en estado amorfo o cristalino. Sistemas de estas características se obtienen también mediante algunos procedimientos de microencapsulación.

3.6.4. Solubilización micelar

Los tensioactivos son agentes solubilizantes porque en virtud de sus propiedades humectantes y asociativas son capaces de dispersar sustancias insolubles en agua. Son sustancias anfifílicas que a bajas concentraciones existen como moléculas individuales y pueden adsorberse a la superficie de otras moléculas. A partir de una determinada concentración se produce una agregación orientada de sus moléculas, formándose las micelas (concentración micelar crítica, CMC). En estas circunstancias, las moléculas hidrófobas, débilmente solubles en agua, se localizan en el núcleo hidrocarbonado de la micela, mientras que las moléculas polares se pueden asociar con las cabezas hidrófilas de la micela. Las moléculas anfifílicas se pueden disponer entre las cadenas de la micela, orientando la parte no polar de las moléculas dentro de la región central y el resto polar hacia afuera en las cadenas hidrófilas. Así se pueden obtener dispersiones orales e inyectables de vitaminas y hormonas liposolubles. Los tensioactivos con capacidad solubilizante tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) elevado. Con la excepción de los no iónicos (ésteres de polioxietileno sorbitano, lecitina, copolímeros de polioxietileno-polixipropileno, polioxietilén monoalquil éteres), los tensioactivos no se usan en preparaciones parenterales.

Por otra parte, aunque los tensioactivos no se encuentren a una concentración superior a la micelar crítica, pueden favorecer también la absorción del principio activo, ya que rebajan la tensión superficial, mejoran su humectación y ejercen una acción directa sobre la fracción lipídica de la membrana, haciendo que aumente su permeabilidad. También modifican algunos procesos fisiológicos: incrementan el tiempo de vaciamiento gástrico, inhiben las secreciones y disminuyen la motilidad intestinal.

3.6.5. Otros métodos

En este apartado se incluyen otros métodos que tienen mecanismos de disolución más complejos o que combinan varios de los ya explicados. "Hidrotropo" fue el término que propuso originalmente Neuberg para describir el incremento de la solubilidad de un soluto en presencia de concentraciones bastante elevadas de metales alcalinos y algunas sales orgánicas. Posteriormente, el término se amplió para incluir también entre los agentes hidrotropos a compuestos orgánicos catiónicos y no iónicos que incrementan la solubilidad en agua. El mecanismo de solubilización está en discusión. Algunos autores consideran que la hidrotropía es un fenómeno de solubilización semejante al de los tensioactivos. Otros lo asimilan a la formación de complejos moleculares, cuando la concentración del agente hidrotropo es baja, y a un efecto salino positivo (*salting-in*) a alta concentración. El nifedipino, el ibuprofeno y la carbamacepina se han solubilizado mediante agentes hidrotropos.

La figura 3.21 muestra el aumento de la solubilidad del ácido nalidíxico, un antibacteriano, en presencia de agentes hidrotropos. Se pueden observar dos tipos de mecanismos que dependen de la concentración de hidrotropo. A bajas concentraciones de hidrotropo se aprecia un incremento lineal de la cantidad de fármaco solubilizada (aproximadamente entre 0-20%). En este intervalo de concentración, el mecanismo de solubilización se relaciona con débiles atracciones iónicas entre el fármaco y el agente hidrotropo. El rápido aumento de la solubilidad del ácido nalidíxico observado a mayores concentraciones de hidrotropo se atribuye a la formación de un complejo con el fármaco.

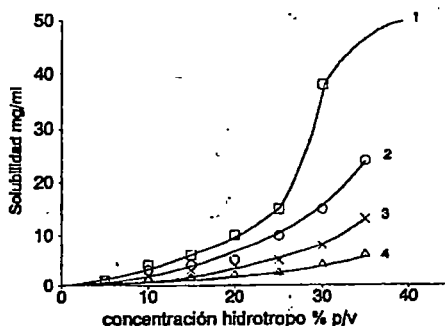


FIGURA 3.21. Solubilización del naproxeno. (1) resorcinol, (2) o-hidroxibenzoato sódico, (3) benzoato sódico, (4) m-hidroxibenzoato sódico. Jain, N.K. *et al.* Pharmazie. 46:798, 1991.

Frecuentemente se utilizan alimentos líquidos como vehículos para facilitar la administración de medicamentos (leche, zumos de frutas). En un estudio realiza-

do a varias temperaturas, la leche incrementa la solubilidad de la hidroclorotiacida por encima de los valores obtenidos en solución acuosa reguladora (cuadro 3.17). El mecanismo de solubilización exacto es desconocido debido a la presencia de tantos componentes que pueden influir en la solubilidad. La leche contiene las de caseína, glóbulos de grasa, proteínas, en diferentes grados de dispersión los que el fármaco puede interaccionar. Es interesante destacar que aunque en forma micelas, la solubilidad del fármaco no se incrementa en la solución de caseína (cuadro 3.17). Como se indicó en el apartado 3.6.4, las micelas son capaces de solubilizar muchos fármacos. Esto ilustra la complejidad del mecanismo de solubilización de caseína es un sistema demasiado simple y no es válido como modelo de la solubilidad en un medio más complejo, como la leche.

CUADRO 3.17
Solubilidad ($\mu\text{g/ml}$) de la hidroclorotiacida en diferentes medios

TEMPERATURA (°C)	SOLUCIÓN REGULADORA (pH 6,5)	SOLUCIÓN DE CASEÍNA (2,6%)	LECHE DESNATADA	LECHE ENTERA (3,5% de grasa)
5	232,7	256,9	398	339
15	380,1	391,2	635	504
25	568	661,4	955	729
37	1017	1268	1727	1657

Datos tomados de Macheras, P. E.; Koupparis, M.A. y Antimisiaris, S.G. J Pharm Sci. 78:933, 1989.

Se han apuntado varias hipótesis para explicar el mecanismo de solubilización. Por una parte, la temperatura y el contenido en grasa afectan al grado de interacción lípidos-proteínas en la leche, lo que podría explicar la mayor solubilidad de las tiacidas en la leche descremada. La leche también contiene sales, y se ha sugerido que el mecanismo puede estar relacionado con la formación y deformación de micelas o con efectos *salting in* o *salting out*. Las entalpías de disolución en la leche descremada son mucho menores que las que corresponden a la leche con mayor contenido en grasa (cuadro 3.17), indicando que el mecanismo de solubilización es diferente.

Otro ejemplo de un medio natural que incrementa la solubilidad de algunos fármacos son los zumos de frutas, en los que se ha observado un aumento de la solubilidad de la ciclosporina, un fármaco empleado para evitar el rechazo en los trasplantes de órganos.

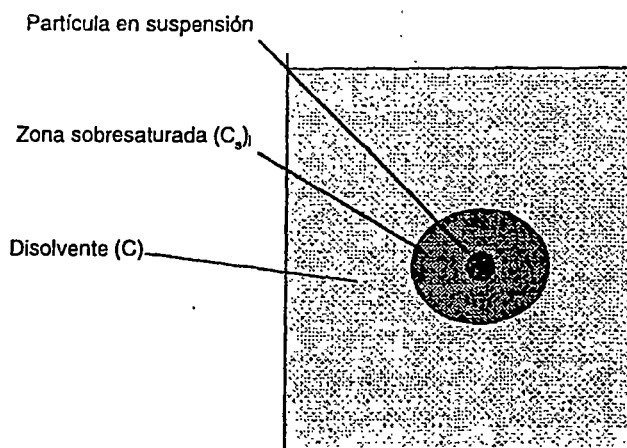
32 170
371
221

FIGURA 1.5. Disolución de una partícula sólida en un disolvente.

1.3.4. Características fisicoquímicas implicadas en la solubilidad

Aunque se comentarán con más detalle en un apartado posterior, merece la pena abordar aquí algunos de las propiedades que más pueden afectar a la solubilidad:

- Tamaño de partícula.
- Coeficiente de solubilidad.
- Cristalinidad.

El tamaño de partícula afecta, puesto que influye en la superficie de la partícula y, por lo tanto, según se vio en la ecuación de Noyes-Whitney, puede aumentar la velocidad de disolución. Al disminuir el tamaño (por ejemplo, al micronizar un principio activo), aumenta la superficie específica y la velocidad de disolución.

El coeficiente de solubilidad depende, entre otros factores, de si la molécula puede o no ser ionizada, si se utiliza una sal (y el tipo de sal), si es una forma anhidra o hidratada (generalmente las formas anhidras son más solubles). Todas estas características influyen en la solubilidad.

Que el principio activo esté o no cristalizado también afecta a la solubilidad y la velocidad de disolución. Las formas amorfas son generalmente más solubles que las formas cristalinas. Otra peculiaridad importante, en el caso de formas cristalinas, es la posible formación de polimorfos. Los polimorfos pueden presentar distintas características de solubilidad y, por lo tanto, distinta biodisponibilidad.

Por todas estas razones es necesario una buena caracterización fisicoquímica, como se comenta con más detalle en un apartado posterior.

1.3.5. Factores de formulación que influyen en la solubilidad

Los excipientes que se utilizan en la elaboración de la formulación pueden afectar a las propiedades de solubilidad del principio activo y, por lo tanto, a las características de absorción y biodisponibilidad. En el cuadro 1.2 se resume el efecto de varios excipientes en las características biofarmacéuticas (Shargel y Yu, 1993).

CUADRO 1.2
Efecto de distintos excipientes utilizados en formulaciones de administración oral en algunas características biofarmacéuticas

EXCIPIENTES	EJEMPLOS	K_a	T_{max}	AUC
Disgregantes	Celulosa, almidón...	↑	↓	↑/-
Lubrificantes	Talco, estearato...	↓	↑	↓/-
Viscosizantes	Derivados celulósicos	↓	↑	↓/-
Agentes de recubrimiento hidrosolubles	Hidroxipropilmetil celulosas	-	-	-
Cubiertas entéricas	Acetofalato de celulosa	↓	↑	↓/-
Cubiertas de cesión sostenida	Metilcelulosa, etil-celulosas, derivados acrílicos...	↓	↑	↓/-

↑: aumento; ↓: disminución; -: sin efecto; K_a : constante de absorción; T_{max} : tiempo en que se alcanza la máxima concentración plasmática; AUC: es la sigla de área bajo la curva que relaciona concentraciones plasmáticas obtenidas a distintos tiempos y que refleja la biodisponibilidad.

Así, los agentes disgregantes, al disminuir el tiempo de disgregación, pueden aumentar la velocidad de disolución y absorción, con lo que se alcanzan antes las concentraciones plasmáticas máximas y pueden elevar la biodisponibilidad de principios activos con problemas de solubilidad. Los excipientes lubricantes suelen ser lipídicos, por lo que repelen el agua y cuando se usan en cantidades grandes pueden disminuir la velocidad de disolución, retrasar la absorción y en algunos casos reducir la biodisponibilidad. Los polímeros de recubrimiento suelen menguar las características de absorción, aumentar el T_{max} y pueden disminuir el valor de AUC, aunque en algunos casos, si son polímeros muy hidrosolubles, no alteran la velocidad de disolución, e incluso la aumentan en vez de retrasarla, como se ha descrito con algunas hidroxipropilmetil celulosas de baja viscosidad o con polivinilpirrolidonas. Con algunos de estos productos se puede conseguir elevar los valores de absorción, disminuir el T_{max} y aumentar el AUC. Con otros excipientes los efectos en la solubilidad pueden variar según la cantidad de excipiente.

En otros casos se pueden producir interacciones entre los excipientes y determinados principios activos que pueden influir en la solubilidad y en sus características de absorción. Así, excipientes con carácter básico (como el bicarbonato sódico) pueden aumentar la solubilidad de principios activos ácidos (por ejemplo, el

ácido acetilsalicílico) y hacer más rápida la absorción. Otros excipientes pueden interaccionar formando complejos de distinta solubilidad; quizá el ejemplo más conocido es la interacción de las tetraciclinas con excipientes cálcicos (por ejemplo, el carbonato cálcico) en que se forman complejos insolubles que retrasan la velocidad de disolución.

Por todas estas razones, en los estudios de preformulación es necesario estudiar las características de velocidad de disolución del principio activo solo y en combinación con distintos excipientes. Estos estudios se realizan mediante pruebas *in vitro* que se encuentran tipificadas y estandarizadas en las farmacopeas.

1.3.6. Ensayos de velocidad de disolución *in vitro*

Estos ensayos sirven para conocer la velocidad con que un principio activo se disuelve en un medio líquido (generalmente acuoso) y la cantidad total que se disuelve. De esta manera, se puede conocer si existe alguna interacción excipiente/principio activo que afecte a la velocidad de disolución y, por lo tanto, pueda influir en la biodisponibilidad. Dado que la absorción se lleva a cabo en un tramo más o menos concreto del tracto digestivo, es primordial que, cuando el fármaco alcance la denominada ventana de absorción, esté ya al estado molecular, es decir, disuelto; de ahí la importancia que tiene el estudio del proceso de disolución del principio activo en la fase de preformulación y de la forma de dosificación en la fase de formulación. Un proceso de disolución inadecuado obliga a rediseñar la composición para asegurar la disolución del fármaco en el tiempo prefijado y según el objetivo marcado.

Para realizar los estudios de disolución se utilizan los dispositivos cuyas características aparecen recogidas en los códigos oficiales. En términos generales, se pueden describir como unos recintos termostatizados donde se encuentran las vasijas que contendrán el medio de disolución. Las vasijas pueden ser de vidrio o de policarbonato, de forma cilíndrica con el fondo redondo. Su capacidad es tal que permite utilizar hasta 1.000 ml de medio de disolución. Para mantener el medio homogéneo un vástago en forma de paleta, o con otro accesorio donde se incluirá la forma de dosificación que se va a ensayar, gira a una velocidad que se puede fijar de antemano. El conjunto permanece aislado del exterior para evitar evaporaciones. Mediante un orificio practicado en la tapa se pueden extraer las muestras durante el tiempo que dure el ensayo.

Es necesario realizar un gran número de estudios de disolución en distintas condiciones hasta comprobar y elegir cuáles son las más idóneas para caracterizar la disolución del principio activo y de sus formulaciones. Es importante estandarizar bien las condiciones del estudio de disolución para que sirvan como método predictivo de las características biofarmacéuticas *in vivo* y posteriormente como medio de control rutinario de los lotes industriales a realizar cuando se comercialice el medicamento. Por estas razones, es necesario establecer las relaciones entre los estudios de disolución *in vitro* y las experiencias *in vivo*.

38
2241.3.7. Correlación *in vitro*/*in vivo*

Como se ha comentado anteriormente, una vez que el método de velocidad de disolución se ha puesto a punto debe servir para correlacionar los resultados de un experimento en laboratorio, el de velocidad de disolución (método *in vitro*) con las características biofarmacéuticas de absorción (método *in vivo*). Esta correlación se puede hacer en aquellas formulaciones con principios activos en los que la absorción tiene como etapa limitante la velocidad de disolución y son probablemente las formulaciones del ácido acetilsalicílico las más estudiadas. Se pueden intentar correlacionar varios parámetros como son velocidad de disolución *in vitro* y velocidad de absorción *in vivo*, porcentaje de medicamento disuelto y porcentaje absorbido (indicaría biodisponibilidad), cantidad de medicamento disuelto y concentraciones plasmáticas... La figura 1.6 muestra la relación existente entre la biodisponibilidad y la cantidad de ácido acetilsalicílico disuelto a los 60 minutos en un aparato de velocidad de disolución, según el método de cestillos, utilizando seis formulaciones distintas con la misma cantidad de principio activo.

Como se puede apreciar en la figura 1.6, existe una relación directa entre la cantidad absorbida (expresada en la figura como biodisponibilidad) y los resultados del ensayo *in vitro* de velocidad de disolución. En general, al aumentar la velocidad de disolución suele aumentar la absorción y, por ello, la biodisponibilidad. En los principios activos cuyo proceso de absorción oral es rápido, pequeñas modificaciones en la formulación que alteren la velocidad de disolución se reflejan en cambios en la absorción y en las curvas de niveles plasmáticos obtenidos. Sin embargo, en aquellos fármacos en los que el proceso de absorción se produce lentamente (en los que la absorción es la etapa limitante), alteraciones en las formulaciones que afecten la disolución del principio activo puede que no se vean reflejadas en las características *in vivo*.

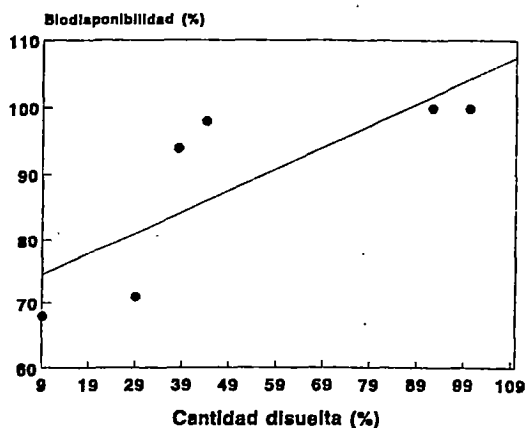


FIGURA 1.6. Relación entre la cantidad de medicamento disuelto *in vitro* y la biodisponibilidad obtenida con seis formulaciones distintas de ácido acetilsalicílico.



26
225

En la ciudad de Cali, Capital del Departamento del Valle del Cauca, República de Colombia, a los VEINTITRES (23) días - del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

(2.001), ante mi, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMBRANO Notario

T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cal

compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, folio 153, ~~autenticado~~
identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, dijo: ----.

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 c/ Isaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P 44655 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,

administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

~~MERY CORREA C~~
~~RACION DE ESCRITURAS~~
~~Nictara 3 de Cali~~

Comemorativa Veintifres(E) de esta Circula
 Constar que esta fotocopia coincide
 con la fotocopia autografa que he enido
 a la vista.

1 1 ENE 2007

~~ADRIANO FIGUEROA MAR~~
~~ANTANIA ENCABADA~~

Enota D.C., Colombia

que en todos los asuntos arriba determinados, , tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.-----

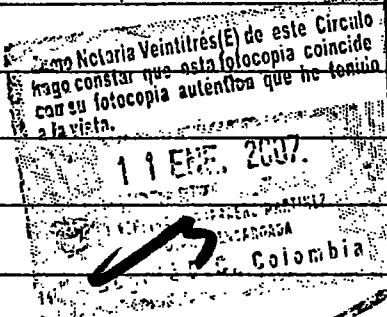
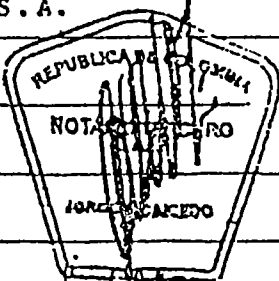
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No.5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

Juan m Barberi

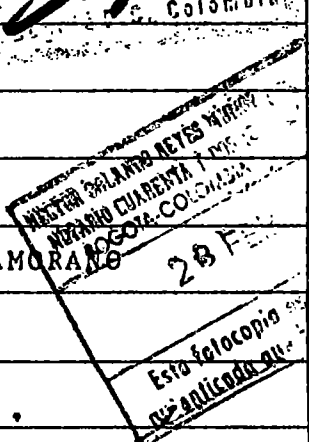
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORA





US006039975A

United States Patent [19]
Shah et al.

[11] **Patent Number:** **6,039,975**
 [45] **Date of Patent:** **Mar. 21, 2000**

[54] **COLON TARGETED DELIVERY SYSTEM**

[75] **Inventors:** Navnit Hargovindas Shah; Aruna M. Railkar, both of Clifton; Wantanee Phuapradit, Jersey City, all of N.J.

[73] **Assignee:** Hoffman-La Roche Inc., Nutley, N.J.

[21] **Appl. No.:** 08/717,032

[22] **Filed:** Sep. 20, 1996

Related U.S. Application Data

[60] Provisional application No. 60/005,704, Oct. 17, 1995.

[51] **Int. Cl.⁷** A61K 9/24

[52] **U.S. Cl.** 424/473; 424/472

[58] **Field of Search** 424/472, 473

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,609,374	9/1986	Ayer	424/473
4,668,517	5/1987	Weber et al. .	
4,871,549	10/1989	Ueda et al. .	
4,891,223	1/1990	Ambegaonkar et al.	424/473
5,171,580	12/1992	Iamartino et al. .	
5,225,202	7/1993	Hodges et al. .	

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0148811	7/1985	European Pat. Off.	424/473
1804736	6/1969	Germany	424/472

OTHER PUBLICATIONS

W. Phuapradit, et al, In Vitro Characterization Of Polymeric Membrane Used For Controlled Release Application, Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 21(8) pp. 955-963 (1995).

S.S. Rao, et al, Development And In Vitro/In Vivo Evaluation Of A Colonic Release Capsule Of Vasopressin, International Journal Of Pharmaceutics, vol. 86 pp. 35-41 (1992).

D. Friend, et al, A Colon-Specific Drug-Delivery System Based On Drug Glycosides And The Glycosidases Of Colonic Bacteria, J. Med. Chem. vol. 27 pp. 261-266 (1984).

C. Larsen, et al, Macromolecular Prodrugs. XVI. Colon-Targeted Delivery-Comparison Of The Rate Of Release Of Naproxen From Dextran Ester Prodrugs In Homogenates Of Various Segments Of The Pig Gastrointestinal (GI) Tract, Pharmaceutical Research, vol. 6, No. 12 pp. 995-999 (1989).

M.J. Dew, et al, An Oral Preparation To Release Drugs In The Human Colon, British Journal of Clinical Pharmacology, vol. 14 pp. 405-408 (1982).

J.G. Hardy, et al, Drug Delivery To the Proximal Colon, J. Pharm. Pharmacol, vol. 37 pp. 874-877 (1985).

Primary Examiner—Peter F. Kulkosky

Attorney, Agent, or Firm—George W. Johnston; William H. Epstein; Briana C. Buchholz

[57]

ABSTRACT

A novel delivery system for targeting drugs to the colon is herein described. The system is a tablet comprised of three parts: 1) an outer enteric coating, 2) an inner semi-permeable polymer membrane containing a plasticizer and 3) a central core comprising swelling excipients and an active ingredient. The novel dosage form described herein will release the drug consistently in the colon by a time-dependent explosion mechanism.

This delivery system is particularly suitable for delivering viral protease inhibitors to the colon.

14 Claims, 4 Drawing Sheets

276
226

environment, keeps the tablet intact until the tablet reaches the small intestine. Once in the small intestine, the outer enteric coating dissolves allowing for gastrointestinal fluid to diffuse through the semi-permeable membrane into the core. No drug is released at this time. The core swells as a result of penetration of gastrointestinal fluid during the transit of the tablet through the small intestine. Finally, after a consistent period of 4-6 hours transit in the small intestine, the swollen core bursts the semi-permeable membrane releasing active ingredient in the colon.

The inventive dosage form will release the drug consistently in the colon in a precise and predictable manner. The precision and predictability is attributable to the functional properties of the membrane, in particular, percent elongation of the membrane (from about 2.0 to about 3.5%). A membrane having a percent elongation between about 2.0 and 3.5 will allow for the explosion of the semi-permeable membrane and release of active ingredient 4-6 hours after the tablet first enters the small intestine. Since small intestinal transit time is consistently 4-6 hours, release of active ingredient occurs when the tablet enters the colon. This percent elongation of the membrane is achieved using a polymer containing a plasticizer from about 10 to about 30% w/w of the membrane.

Because this system combines the use of an outer enteric coat resistant to gastric juices and a semi-permeable membrane designed to burst 4-6 hours transit time in the small intestine, the site of drug delivery (i.e. the colon) is not influenced by individual differences in gastric emptying time, differences in solubility of active drug in the core, pH of the intestinal tract or presence of anaerobic bacteria in the colon.

The inventive targeted delivery system is particularly suitable for colonic delivery of protease inhibitors, as agents useful in combating viral infections, such as retroviruses, and more specifically HIV virus.

BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS

Preferred embodiments of the invention are described below with reference to the drawings wherein:

FIG. 1 is a Schematic of Colon-Targeted Delivery System including its composition and its dissolution and explosion over time.

FIG. 2 is a graphic presentation of the relationship between concentration of plasticizer in a membrane and the percent elongation of that membrane.

FIG. 3 is a Release Profile for the active ingredient of Example 1.

FIG. 4 is a Release Profile for the active ingredient of Example 2.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The colon-targeted delivery system of the invention is comprised of a tablet having three components:

- (A) a core of active ingredient(s) and swelling agent(s);
- (B) an inner semi-permeable membrane; and
- (C) an outer enteric coating.

A schematic of these three components of this colon targeted delivery system is shown at the top of FIG. 1. In FIG. 1, (A) represents the core, (B) represents the semi-permeable membrane, and (C) represents the outer enteric coating. The composition of each of these three components of the delivery system of the invention are next described.

1) Core:

The core contains an active ingredient(s) in a pharmaceutical acceptable carrier mixed with a swelling agent(s) and various other pharmaceutically acceptable excipients, such as binders, lubricants or diluents.

Any conventional pharmaceutically acceptable swelling agent may be used in the core. The swelling agent may be a disintegrating agent, e.g. croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol®, FMC Corp., Philadelphia Pa.), modified starch, sodium starch glycolate, or sodium carboxymethyl cellulose; synthesized polymers, e.g. cross-linked polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl acetate, polyacrylic acid, or an ion exchange resin (Amberlite IRP-88®, Röhm Pharm, Co. Ltd.); osmotic agents, e.g. mannitol, sucrose, glucose; and the like and combinations thereof. The preferred swelling agent is a combination of croscarmellose sodium and mannitol.

It is preferable that the swelling agent or combination of swelling agents represents about 5-50% by weight of the core, more preferably about 10-30%. When an osmotic agent, such as mannitol, is used in combination with another swelling agent, the amount of osmotic agent is preferably about 10-40% by weight of the core, more preferably about 15-25%. When the osmotic agent is mannitol and this osmotic agent is used in combination with a disintegrating agent, such as croscarmellose sodium it is preferable to use the disintegrating agent and mannitol in a weight ratio of about 1:2 to 1:4, respectively.

Any conventional pharmaceutically acceptable binder, lubricant or diluent may be used in the formulation of the core. The preferred binder is polyvinyl pyrrolidone. The preferred lubricant is magnesium stearate. The preferred diluent is microcrystalline cellulose (Avicel PH 102®, FMC Corp., Philadelphia. Pa.).

2) Semi-Permeable Membrane:

The membrane coating of the invention is a semi-permeable polymer membrane. This semi-permeable membrane allows water influx but prevents outward diffusion of drug. Any polymer material having such properties may be used in accordance with the invention, such as ethyl cellulose, cellulose acetate, cellulose triacetate, cellulose tributyrate, polyvinyl chloride, etc. The preferred polymer material is ethyl cellulose.

The polymer material is mixed with a plasticizer such that the plasticizer represents from about 10 to about 30% w/w of the membrane, preferably about 15% w/w of the membrane. This amount of plasticizer allows the membrane to have a percent elongation of from about 2.0 to about 3.5%, which percent elongation allows the membrane to burst consistently after 4-6 hours exposure to intestinal fluid. Percent elongation represents the ductility of the membrane and is a measure of the strain or increase in length upon the stress. In general, the higher the concentration or amount of plasticizer used in the membrane, the higher the percent elongation of the polymer membrane. This relationship between amount of plasticizer and percent elongation is depicted graphically in FIG. 2, where the x-axis represents concentration of plasticizer in the membrane and the y-axis represents percent elongation of the membrane. For purposes of FIG. 2, the plasticizer is dibutyl sebacate and the membrane is ethylcellulose in combination with dibutyl sebacate. As depicted in FIG. 2, when 10-30% plasticizer is used, the percent elongation of the membrane ranges between about 2.0 and 3.5%. When less than 10% plasticizer is used, the percent elongation of the membrane is lowered to the point that the polymer membrane will break (or explode) prior to 4-6 hours exposure to intestinal fluid. When plasticizer is

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



228
228

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(1) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/44		A2	(11) International Publication Number: WO 99/12527
			(43) International Publication Date: 18 March 1999 (18.03.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/18555			(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) International Filing Date: 4 September 1998 (04.09.98)			
(30) Priority Data: 60/058,323 9 September 1997 (09.09.97) US			
(71) Applicant (for all designated States except US): ALZA CORPORATION [US/US]; 950 Page Mill Road, P.O. Box 10950, Palo Alto, CA 94303-0802 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): SKLUZACEK, Robert, R. [US/US]; 6053 Bennington Drive, Newark, CA 94560 (US). EDGREN, David, E. [US/US]; 261 Francisco Street, P.O. Box 628, El Granada, CA 94018 (US).			
(74) Agents: SABATINE, Paul et al.; Alza Corporation, 950 Page Mill Road, P.O. Box 10950, Palo Alto, CA 94303-0802 (US).			Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>
(54) Title: DOSAGE FORM COMPRISING MEANS FOR CHANGING DRUG DELIVERY SHAPE			
(57) Abstract A dosage form is disclosed comprising means for delivering essentially a total dose of drug.			

229

1 Representative of drug 15 comprises vancomycin, valoxifene,
2 cyclosporin, lisinopril, ondansetron, fluvoxamine, captopril,
3 phentolamine, enalapril, amisulpride, imipramine, carbamazepine,
4 famciclovir, clomipramine, penciclovir, pergolide, mesalazine, enitabas,
5 talviraline, clozapine, nevirapine, zidovudine, ganciclovir alendronic,
6 imiquimod, naratriptan, sparflozacin, lamivudine, zidovudine,
7 omeprazole, aciclovir, valaciclovir, oxcarbazepine, ganciclovir,
8 amfebutamone, cidofovir, doxazosin, ebastine, formoterol, moexipril,
9 penciclovir, sertraline, spirapril, fenfluramine, dexfenfluramine,
10 phentermine, fenphen, oxybutynin, felodipene, metoprolol, saquinavir,
11 ritonavir, indinavir, and nelfinavir. The dose of drug in dosage form 10
12 is 0.5 mg to 650 mg.

13 Drug 15 can be in various forms, such as uncharged molecules,
14 molecular complexes, pharmaceutically acceptable salts including
15 hydrochloride, hydrobromide, sulfate, laurylate, palmitate, phosphate,
16 nitrate, nitrite, borate, acetate, maleate, tartrate, oleate, and salicylate.
17 For acid drugs, salts of metals, amines, or organic cations, for
18 example, quaternary ammonium can be used for the operative drug.
19 Derivatives of drugs, such as esters, ethers, and amides can be used
20 for administering a drug. A drug that is water insoluble can be used in
21 a form that is a water soluble derivative thereof as a solute, and on its
22 delivery is converted by enzymes, or hydrolyzed by the body pH, or by
23 other metabolic processes to the original pharmaceutically active form.

24 Compartment 14 contains a pharmaceutically acceptable
25 osmopolymer carrier 16 that aids in transporting drug 15 from the
26 dosage form. The osmopolymer 16, represented by dashes, is
27 homogeneously blended with drug 15. The osmopolymers comprise a
28 member selected from the group consisting of a polyalkylene oxide
29 possessing a 75,000 to 600,000 weight-average molecular weight, or a
30 carboxyalkylcellulose possessing a 25,000 to 150,000 weight-average

1050
250

1 molecular weight. Representative of polyalkylene oxide comprises
2 polyethylene oxide of 100,000 molecular weight, polyethylene oxide of
3 200,000 molecular weight, polyethylene oxide of 300,000 molecular
4 weight, polypropylene oxide of 400,000 molecular weight, and
5 polypropylene oxide of 600,000 molecular weight. Representative of
6 carboxyalkylcellulose comprise a member selected from the group
7 consisting of alkali carboxyalkylcellulose, sodium or potassium
8 carboxymethylcellulose of 40,000 molecular weight, lithium, or sodium
9 or potassium carboxymethyl-cellulose of 75,000 molecular weight,
10 sodium carboxymethylcellulose of 90,000 molecular weight, and
11 potassium carboxy-ethylcellulose of 125,000 molecular weight. The
12 dosage form comprises 20 wt% to 100 wt% of osmopolymer 16.

13 The therapeutic composition in dosage form 10 comprises a
14 hydroxy-propylalkylcellulose 17 that imparts cohesive qualities to the
15 therapeutic composition comprising drug 15 and osmopolymer 16.
16 The binder imparts a cohesiveness to the composition during
17 manufacture and when an external fluid enters dosage form 10 the
18 binder improves the free-flowing qualities of the composition for
19 administration to a human patient. Representative of
20 hydroxypropylalkylcellulose possessing a 9,000 to 400,000 number-
21 average molecular weight comprise a member selected from the group
22 consisting of hydroxypropylmethylcellulose,
23 hydroxypropylethylcellulose, hydroxypropyl-isopropylcellulose,
24 hydroxypropylbutylcellulose, and hydroxypropylpentyl-cellulose.
25 Representative of additional materials that can be used as binders for
26 the purpose of this invention comprise a member selected from the
27 group consisting of starch, gelatin, molasses and polyvinylpyrrolidone.
28 The amount of binder in the therapeutic composition in drawing Figure
29 2 is 0.5 wt% to 10 wt%.

731
231

1 The therapeutic composition comprises a lubricant 18 used
2 during the manufacture of the therapeutic composition to prevent or
3 reduce adhesion of the composition to the surfaces of dies and
4 punches. The lubricants comprise a member selected from the group
5 consisting of calcium stearate, zinc stearate, magnesium stearate,
6 magnesium oleate, calcium palmitate, sodium suberate, potassium
7 laureate, stearic acid, salts of fatty acids, salts of alicyclic acid, salts of
8 aromatic acids, oleic acid, palmitic acid and a mixture of a salt of a
9 fatty, alicyclic or aromatic acid. The amount of lubricant in a
10 therapeutic composition is 0.01 wt% to 3.0 wt%.

11 The therapeutic composition can comprise 0 wt% to 3 wt% of a
12 colorant 19. The colorant 19 makes the dosage form more esthetic in
13 appearance and it serves to identify the dosage form during
14 manufacture and in therapy. The colorants are represented by FD&C
15 Red No. 3; FD&C Red No. 40; FD&C Yellow No. 5; FD&C Yellow No.
16 6; FD&C Blue No. 1; FD&C Blue No. 2; FD&C Green No. 3; and iron
17 oxide. The concentration of all ingredients in a composition is equal to
18 100 wt%.

19 In drawing Figure 3, dosage form 10 is seen in opened view for
20 illustrating the internal compartment 14. In drawing Figure 3, dosage
21 form 10 comprises body member 11, membrane 12, exit 13 and
22 internal compartment 14. Internal compartment comprises the
23 therapeutic composition, which can be identified also as therapeutic
24 layer 20 comprising drug 15, osmopolymer carrier 16, cohesive binder
25 17, lubricant 18, and colorant 19, as described above in drawing Figure
26 2. In drawing Figure 3, dosage form 10 comprises a displacement
27 composition 21, also identified as expandable layer 21. Displacement
28 layer 21 comprises an expandable osmopolymer 22, represent by V.
29 The osmopolymer 22 comprises an osmopolymer having a greater
30 number molecular weight than the osmopolymer in the therapeutic

232-232

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
Alicia Lloreda
Apoderada

ASUNTO

Radicación 06 01295
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio - 1393
Folios 010

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/007309
Fecha de Presentación Internal. 05/07/2004

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 27 - 46
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 183 - 187
- 1.3. Oposiciones: Presentada por Grufarma: Folios 106 - 152
- 1.4. Rta a la oposición: Folios 154 - 178
- 1.5. Prioridad: Presentada en Estados Unidos, el 11.07.03, bajo el número 60/486600 y la 60/568204 de 05.05.04

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Forma de dosificación oral de mesilato de saquinavir".

Según las reivindicaciones 1-29 se refiere a una forma farmacéutica oral unitaria sólida de saquinavir mesilato que contiene 30-60% de saquinavir, 4-8% de aglutinante soluble en agua, un desintegrante y un excipiente

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de composiciones farmacéuticas alternativas de saquinavir.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las composiciones de la presente solicitud que contienen alta cantidad de principio activo

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 9/00

3. Análisis de la Oposición (artículo 43 D. 486)

Después de la lectura de los argumentos presentados por Grufarma, así como de la respuesta por parte del solicitante se concluye lo siguiente:

La oposición presentada por Grufarma se fundamenta en que la solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los libros de texto Farmacopea Teórica y Práctica, así como el Handbook de Excipientes, ya que el primero describe composiciones que contienen diluyentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como su método de fabricación; y el segundo enseña que los auxiliares que se usan en la formulación reivindicada ya son conocidos en labores de formulación

El solicitante argumenta en su respuesta a la oposición que el opositor no reconoce cuál ha sido el problema enfrentado y la solución a dicho problema, además dice que para el opositor todas las formas sólidas no serían patentables por su sola definición, demostrando la falta de claridad en sus argumentos. Además afirma que el problema que se soluciona es formular altas cantidades de saquinavir evitando su aglomeración y con un perfil de disolución más rápido que las formulaciones en cápsulas habituales, finalmente ratifica que la solicitud es novedosa y tiene nivel inventivo, pues los documentos no solucionan el mismo problema técnico

Teniendo en cuenta lo anterior, en las oposiciones no se demuestran documentos que se encuentren relacionados con composiciones sólidas de saquinavir en dosis mayores al 60%, que es el objeto de la presente solicitud

En cuanto a la respuesta del solicitante, este demuestra que, efectivamente, los documentos adjuntados en la oposición se relacionan con fundamentos generales de formulaciones sólidas, pero no con el objeto de la presente solicitud.

En conclusión, las oposiciones presentadas no son fundadas y no se tendrán en cuenta para el análisis de patentabilidad de la presente solicitud.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Los términos “aglutinante”, “desintegrante” y “excipiente” de las reivindicaciones 1, 6-8, 11, 13, 23, 26, 27 son muy amplios y pueden comprender compuestos que no se encuentran revelados en la descripción
- El término “lubricante” de la reivindicación 17 es muy amplio y puede comprender compuestos que no se encuentran revelados en la descripción.
- Las reivindicaciones 28-29 describen una forma farmacéutica por el uso que se le va a dar, lo cual no es correcto, ya que las formas farmacéuticas se deben definir por sus componentes específicos y la cantidad de los mismos.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 11.07.03, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 6039975	“Sistema de entrega con enfoque en el colon”	21.03.00
D2	WO 9912527	“Forma de dosificación que comprende medios para cambiar el perfil de entrega del medicamento”	18.03.99

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- La patente US 6039975 enseña núcleos y tabletas recubiertas que son fabricadas mediante granulación, seguida por compresión y recubrimiento que tiene los mismos componentes que los revelados en las composiciones reivindicadas y que son adecuadas para la entrega de inhibidores de proteasa como el saquinavir en cantidades de hasta el 43%. La diferencia con las composiciones de la presente solicitud es que no se nombra la sal micronizada de saquinavir, ni las proporciones de 60-80% del activo.
- El documento WO 9912527 se relaciona con núcleos que contienen altas dosis de principio activo (hasta 650 mg), dentro de los cuales se menciona de manera específica el saquinavir o sus sales de forma micronizada y otros auxiliares farmacéuticos como almidón, PVP y estearato de magnesio

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar formas sólidas con alto contenido de saquinavir para mejorar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que una persona versada en la materia estaría en capacidad de tomar las formulaciones de D1, y combinarlas con las enseñanzas de D2, para producir las formulaciones que se reivindican con la expectativa de que también tuvieran altas dosis de saquinavir, mejorando el cumplimiento del

235 235

paciente.

Finalmente, no se demuestra un efecto sorprendente o mejorado de las composiciones que se reivindican en comparación con lo conocido en el estado de la técnica.

7. Conclusión:

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

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US 6039975	1-29	Nivel Inventivo
D2	WO 9912527	1-29	Nivel Inventivo

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 5 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 _____

CONCEPTO TECNICO No. 0466	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
-------------------------------------	---