

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERC
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-019306-00013-0000

Fecha: 2012-01-30 16:49:07
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 14

Re: PI.-ABBOTT LABORATORIES.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE LOPINAVIR Y RITONAVIR FORMULADOS EN DISPERSIÓN SÓLIDA".-Clase A61K 31/00.-Expediente número 06-019.306.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 18 de Noviembre de 2011.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico bajo los acápites de Claridad y Nivel Inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos, así como las siguientes modificaciones en la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD**

En primer lugar, el señor Examinador ha objetado el título de la presente solicitud aduciendo lo siguiente:

"Se requiere al solicitante ajustar el título de la solicitud al objeto de la invención"

En respuesta a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido reemplazar el título actual:

"FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA SÓLIDA"

por el nuevo título:

"FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE LOPINAVIR Y RITONAVIR FORMULADOS EN DISPERSIÓN SÓLIDA"

el cual se ajusta plenamente al objeto de la solicitud de patente en cuestión y por lo tanto permite superar satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

4. **NIVEL INVENTIVO**

De otro lado, el señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de la solicitud con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

(D1) → WO 01/34119

(D4) → M. Dekker. "Surfactants in Pharmaceutical Products and System"; Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Volumen 14.

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que la solicitud en cuestión se diferencia de D1 porque la forma de dosis farmacéutica sólida reivindicada comprende un surfactante que tiene un valor HLB entre 4 y 10, hecho que permite modificar la biodisponibilidad del lopinavir y el ritonavir. Sin embargo, de acuerdo con el señor Examinador el documento D4 enseña sistemas de dispersión sólida que modifican la biodisponibilidad de agentes activos hidrofóbicos mediante el empleo de surfactantes tipo Span, los cuales tienen un valor HLB entre 4 y 10.

Con base en lo anterior, el señor Examinador concluye que la persona del oficio medianamente versada en la materia teniendo en cuenta las enseñanzas de los documentos D1 y D4 estaría en la capacidad de inferir sin mucho esfuerzo la necesidad de utilizar los tensoactivos con un HLB entre 4 y 10 (Spans) de acuerdo con lo divulgado en D4, dentro de las formulaciones farmacéuticas presentadas en forma de dispersión sólida de lopinavir y ritonavir que fueron divulgadas en D1, obteniendo de esta forma la forma de dosis farmacéutica sólida reivindicada.

Visto lo anterior y con el ánimo de demostrar ante ese Despacho el inequívoco carácter inventivo de la presente invención frente a las enseñanzas del estado de la técnica anterior, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

- **Con respecto a la combinación de D1 y D4 como mecanismo para obtener todos los elementos de la forma de dosis farmacéutica revelada en la presente invención:**

- (a) El documento D1 enseña formulaciones farmacéuticas de dispersión sólida caracterizadas porque inhiben la cristalización del compuesto activo transportado.

Específicamente, dicha anterioridad revela una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de un compuesto farmacéutico en un portador soluble en agua (por ejemplo PEG) y un inhibidor de cristalización (por ejemplo, la polivinilpirrolidona y la hidroxipropilmetilcelulosa).

Adicionalmente, en el documento D1 se revelan los métodos para obtener dichas composiciones farmacéuticas de dispersión sólida, mostrando algunos ejemplos que incluyen la utilización de compuestos activos como el ritonavir, el fenofibrato y la griseofulvina.

Ahora bien, tal y como el señor Examinador lo afirma en su Concepto Técnico, el documento D1 no enseña y tampoco sugiere una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende:

- lopinavir y ritonavir formulados en una dispersión sólida;
- un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable que tiene un Tg de al menos 50 °C; y
- **un surfactante que tiene un valor HLB entre 4 y 10,**

en donde dicha forma de dosificación comprende entre el 50% y el 85% en peso de la forma de dosis total de dicho al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.

- (b) Por su parte, el documento D4 corresponde a un compendio de los posibles usos para los surfactantes en diferentes sistemas y productos farmacéuticos, mostrando las diferentes ventajas y desventajas de su empleo en tales sistemas y productos farmacéuticos.

De manera específica, en la página 2649 de D4 se hace referencia al uso de surfactantes en sistemas de dispersión sólida, afirmándose explícitamente lo siguiente:

"La biodisponibilidad de medicamentos hidrofóbicos puede incrementarse mediante estrategias diseñadas para mejorar la velocidad de disolución de tales medicamentos. Esto se ha logrado en muchos casos mediante dispersiones sólidas del medicamento en un portador adecuado, frecuentemente un polímero hidrofílico tal como polietilen glicol (PEG) ó polivinil pirrolidona (PVP). El medicamento se dispersa en el portador mediante coprecipitación desde una solución que contiene el medicamento y el portador, mediante la fundición de ambos componentes o mediante cualquier otro proceso que implique un cambio de fase. Al utilizar relativamente altas concentraciones de portador y un proceso de precipitación rápido, el medicamento puede formarse como una fase de alta energía dispersada de manera amorfa o molecularmente sobre el portador. Un número de trabajadores han empleado surfactantes como el material portador para lograr dicho efecto de disolución mejorada. Entre

los surfactantes empleados están polioxietilen estearato, Renex 650, poloxámero 188, texafor AIP, ácido deoxicólico, Tweens y Spans. Los surfactantes también se han adicionado a dispersiones sólidas medicamento-polímero convencionales para mejorar adicionalmente las propiedades de liberación del medicamento. Sjobvist y compañeros (29) encontró que la incorporación de dodecil sulfato de sodio (1-2%) en dispersiones sólidas de PEG-griseofulvina (3-10%) eliminó cualquier traza de medicamento cristalino, estando la griseofulvina presente como una solución sólida. Otras dispersiones sólidas de tres componentes conteniendo surfactantes también han sido reportadas, tales como Tween 20 - griseofulvina - PEG y Tween 20 - Oxodipina - PEG (30). Sin embargo, se han reportado problemas debido a la estabilidad física de los sistemas conteniendo surfactantes, toda vez que las velocidades de disolución decrecieron sobre un período de 12 meses (31)."

- (c) Analizando en detalle la información divulgada en el documento D4, y de manera específica teniendo en cuenta la siguiente frase:

"Un número de trabajadores han empleado surfactantes como el material portador para lograr dicho efecto de disolución mejorada. Entre los surfactantes empleados están polioxietilen estearato, Renex 650, poloxámero 188, texafor AIP, ácido deoxicólico, Tweens y Spans",

es absolutamente claro que en el documento D4 únicamente se menciona el uso de surfactantes tipo Span como materiales portadores dentro de dispersiones sólidas.

Ahora bien, a partir de la siguiente frase divulgada en el documento D4:

"La biodisponibilidad de medicamentos hidrofóbicos puede incrementarse mediante estrategias diseñadas para mejorar la velocidad de disolución de tales medicamentos. Esto se ha logrado en muchos casos mediante dispersiones sólidas del medicamento en un portador adecuado, frecuentemente un polímero hidrofílico tal como polietilen glicol (PEG) ó polivinil pirrolidona (PVP)",

es absolutamente claro que cuando en dicha anterioridad se discute el empleo de surfactantes tipo Span como parte de dispersiones sólidas, únicamente se hace con referencia al posible reemplazo de los polímeros hidrofílicos (los cuales actúan como portadores adecuados) por tales surfactantes tipo Span, pero de ninguna manera se menciona la combinación de dicho tipo de surfactantes con un polímero hidrofílico dentro de una dispersión sólida.

Lo anterior también puede comprobarse al tener en cuenta la siguiente frase mencionada en D4:

"Los surfactantes también se han adicionado a dispersiones sólidas medicamento-polímero convencionales para mejorar adicionalmente las propiedades de liberación del medicamento",

toda vez que lo anterior reafirma de manera evidente que en dicha anterioridad únicamente se mencionan los surfactantes tipo Span como materiales portadores.

- (d) Sumado a lo anterior, me permito aclarar ante ese Despacho que el documento D4 no enseña y tampoco sugiere que los surfactantes tipo Span puedan ser adicionados a las dispersiones sólidas medicamento-polímero convencionales para formar lo que en dicha anterioridad se menciona como una dispersión sólida de tres componentes. En efecto, todos los ejemplos de dispersiones sólidas de tres componentes enseñadas en D4 incluyen dodecil sulfato de sodio (SDS) ó Tween 20, y tal como se muestra en los anexos I y II del presente memorial, el SDS tiene un valor de HLB de 40, mientras que Tween 20 tiene un valor de HLB de alrededor de 16.

De acuerdo con lo anterior, es claro que D4 enseña el uso de surfactantes tipo Span como portadores, pero no como parte de los componentes de una dispersión sólida de tres componentes, es decir, no enseña la adición de un surfactante tipo Span a una dispersión sólida medicamento-polímero para formar una dispersión sólida medicamento-polímero-surfactante.

- (e) Lo anterior es consistente con lo que se conocía en el estado de la técnica en el momento en el que la presente invención fue revelada por el solicitante, toda vez que, por ejemplo, tal como se muestra en el anexo I del presente escrito, SDS y Tween 20 (así como muchos otros surfactantes con un valor HLB mayor a 10) son conocidos como agentes solubilizantes, es decir, agentes capaces de ayudar a que un material poco soluble se disuelva mejor. En contraste, Span 20, así como muchos otros surfactantes con un valor HLB de entre 4 y 10 son conocidos como agentes emulsificantes. Ahora bien, en el momento en el que se reveló la presente invención no era conocido, y de hecho iba en contra del sentido común, emplear un agente emulsificante (tal como Span 20 y muchos otros surfactantes con un valor HLB de entre 4 y 10) para mejorar la disolución de un medicamento con baja solubilidad en una dispersión sólida medicamento-polímero.

Para demostrar lo anterior me permito resaltar ante ese Despacho que en el anexo III del presente memorial se describe el uso de una dispersión sólida basada en PEG para mejorar la disolución de medicamentos con baja

solubilidad en agua, y específicamente en la página 463 de dicho anexo (columna izquierda, mitad del primer párrafo) claramente se establece lo siguiente:

"Los resultados de algunos estudios preliminares también indican que el valor HLB de un vehículo de superficie activa debe ser de al menos 12 para asegurar la completa disolución del medicamento".

Por lo tanto, teniendo en mente el objetivo de mejorar la disolución de un medicamento con poca solubilidad, es claro que una persona con conocimientos medios en la materia habría usado un surfactante con un valor HLB por encima de 12.

- (f) De conformidad con lo anterior vale la pena aclarar ante ese Despacho que algunos surfactantes tipo Span tienen un valor HLB por encima de 10 (por ejemplo, de acuerdo con lo divulgado en el Anexo II, Span 85 tiene un valor HLB alrededor de 13). Por lo tanto, incluso si la persona medianamente versada en la materia pensara en adicionar un surfactante tipo span a una dispersión sólida medicamento-polímero, dicha persona habría escogido Span 85 ó cualquier otro surfactante tipo Span que tenga un valor HLB por encima de 12, toda vez que en el estado de la técnica era claro que debían utilizarse ese tipo de surfactantes si el objetivo técnico buscado era mejorar la disolución de un medicamento con poca solubilidad en una dispersión sólida medicamento-polímero.
- (g) Ahora bien, aparte de lo planteado previamente me permito señalar que en el documento D4 también se establece que:

"Sin embargo, se han reportado problemas debido a la estabilidad física de los sistemas conteniendo surfactantes, toda vez que las velocidades de disolución decrecieron sobre un período de 12 meses (31)." (página 2649, parte superior de la columna derecha),

con lo cual es claro que el documento D4 en realidad desalienta la posibilidad de adicionar cualquier surfactante a una dispersión sólida medicamento-polímero, mucho menos un surfactante que tenga un valor HLB entre 4 y 10.

Todo lo anterior demuestra que al momento en el que el solicitante reveló la presente invención, ni el documento D4 ni el sentido común sugerían el uso de un surfactante con valor HLB entre 4 y 10 para mejorar la disolución de medicamentos con baja solubilidad en una dispersión sólida medicamento-polímero.

En vista de lo anterior, esto es, habiendo demostrado que, contrario a lo afirmado por el señor Examinador en su Concepto Técnico, el documento D4 no enseña sistemas de dispersión sólida que modifican la biodisponibilidad de agentes activos hidrofóbicos mediante el empleo de surfactantes tipo Span con un valor HLB entre 4 y 10, así como teniendo en cuenta que el documento D1 tampoco enseña o sugiere una forma de dosis farmacéutica sólida que comprenda ritonavir, lopinavir y un surfactante con un valor HLB entre 4 y 10, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la persona medianamente versada en la materia no encontraría en la combinación de tales anterioridades alguna sugerencia técnica para proponer las novedosas formas de dosis farmacéuticas reveladas en la solicitud de patente en cuestión, las cuales adicionalmente se caracterizan de manera sorprendente porque permiten mejorar drásticamente la biodisponibilidad de dichos agentes activos, tal y como se analiza en detalle a continuación.

- **Con respecto al efecto sorprendente de la forma de dosis farmacéutica sólida revelada en la presente invención:**

Ahora bien, con respecto al sorprendente aumento de la biodisponibilidad oral del ritonavir y el lopinavir mediante la forma de dosis farmacéutica revelada en la presente invención, atentamente me permito resaltar lo siguiente ante ese Despacho:

- En el ejemplo 1 revelado por el solicitante de la invención en cuestión (página 18 de la descripción) se demuestra que una dispersión sólida que comprende ritonavir y lopinavir junto con copovidona y cremophor RH40, -el cual es un compuesto que presenta un índice HLB entre 14 y 16 (ver anexo IV)-, permite obtener tan sólo un ligero aumento en la biodisponibilidad de dichos agentes activos con respecto a la biodisponibilidad obtenida mediante composiciones que no incluyen el cremophor RH40 (ver el ejemplo comparativo de la página 18 de la descripción):

Ejemplo	Características	Biodisponibilidad ritonavir	Biodisponibilidad lopinavir
comparativo	• copovidona • ritonavir • lopinavir	0,52 µg.h/ml/100mg	4,54 µg.h/ml/100mg
1	• copovidona • ritonavir • lopinavir • Cremophor RH40	0,60 µg.h/ml/100mg	7,43 µg.h/ml/100mg
2	• copovidona • ritonavir • lopinavir • Span 20	10,88 µg.h/ml/100mg	51,2 µg.h/ml/100mg

TABLA 1. Datos experimentales revelados en las páginas 18 y 19 de la descripción.

Contrario a esto, en el ejemplo 2 revelado por el solicitante de la invención en cuestión (página 19 de la descripción) se demuestra que una dispersión sólida que comprende ritonavir y lopinavir junto con copovidona y span 20, -el cual es un compuesto que presenta un índice HLB igual a 8,6 (ver anexo IV)-, permite obtener un aumento considerable en la biodisponibilidad de dichos agentes activos con respecto a la biodisponibilidad obtenida mediante composiciones que no incluyen span 20 (ver el ejemplo comparativo de la página 18 de la descripción) o que incluyen un compuesto con un índice HLB mayor a 10 (ejemplo 1 de la página 18 de la descripción).

Dicho efecto que generan los surfactantes con índice HLB entre 4 y 10 sobre la biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir en dispersiones sólidas que presentan una matriz polimérica amorfa NO es enseñado y mucho menos sugerido en los documentos D1 ó D4 mencionados por el señor Examinador en su Concepto Técnico.

- b) Ahora bien, en conexión con lo anterior, me permito destacar que el aumento en la biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir como consecuencia del empleo de formas de dosis farmacéuticas que comprenden un surfactante con un valor HLB entre 4 y 10 resulta ser completamente inesperado al tener en cuenta que los surfactantes con valores HLB mayores a 10 (tal como Cremophor RH40) presentan mayor solubilidad en agua que aquellos surfactantes con valores HLB por debajo de 10 (tal como Span 20), y por lo tanto la persona medianamente versada en la materia esperaría que aquellos surfactantes con mayor solubilidad en agua sean más adecuados para mejorar la biodisponibilidad. Sin embargo, contrario al sentido común y de conformidad con lo demostrado por el solicitante de la invención en cuestión a través de los ejemplos divulgados en la descripción, un surfactante con valor HLB entre 4 y 10 permite mejorar significativamente la biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir en una dispersión sólida, hecho que de ninguna manera es enseñado o sugerido en los documentos D1 o D4 señalados por el señor Examinador en su Concepto Técnico.
- c) De otro lado, considero de gran importancia resaltar una vez más ante ese Despacho que en la presente invención se revela una forma de dosificación que comprende una dispersión sólida de ritonavir y lopinavir junto con un surfactante y un polímero soluble en agua con un valor Tg (temperatura de transición vítrea) igual o mayor a 50 °C (por ejemplo polivinilpirrolidona), el cual forma una matriz amorfa en la que los compuestos activos y el surfactante son distribuidos.

Dicha novedosa dispersión sólida permite obtener un aumento considerable en la biodisponibilidad del ritonavir (así como del lopinavir), tal como lo demuestra el solicitante en los ejemplos divulgados en las páginas 18 a 22 de la descripción (el análisis detallado de dichos ejemplos se presenta más adelante), lo cual representa un importante aporte al estado de la técnica si se tiene en cuenta que dicho agente activo es un compuesto de clase IV de acuerdo con el sistema de clasificación de biofarmacéuticos (*esto es, dicho compuesto se caracteriza por presentar una baja solubilidad en agua y una baja permeabilidad de membrana, por lo cual tiene una muy baja biodisponibilidad y no es absorbido de forma adecuada por la mucosa gastrointestinal*), y por lo tanto no existe una formulación general que permita lograr una biodisponibilidad satisfactoria para tal producto.

- d) Ahora bien, de manera completamente contraria a lo anterior, en el documento D1 se enseña un sistema de dispersión sólida que emplea una matriz cristalina formada por un portador soluble en agua (el cual es polietilenglicol) y un agente inhibidor de cristalización escogido entre polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa.

En este sentido, resulta de gran importancia señalar que el polietilenglicol 8000 (mencionado, por ejemplo, en las líneas 20 y 21 de la página 10 de D1) no sólo se caracteriza porque presenta una temperatura de transición vítrea (Tg) de -55 °C, sino también porque es un polímero que tiende a ser altamente cristalino (página 11, líneas 13 y 14 de D1).

Por su parte, con respecto a la presencia de polivinilpirrolidona en las composiciones de D1, es claro que dicho polímero actúa exclusivamente como un inhibidor de cristalización, pero de ninguna manera conforma la matriz polimérica en la que un agente activo como el ritonavir es distribuido. De hecho, en la página 11 (líneas 8 a 11) del documento D1 se indica claramente que la polivinilpirrolidona NO puede ser empleada como matriz polimérica porque: 1) su procesamiento es complejo debido a su carácter higroscópico y, 2) al disolverse forma una capa viscosa en la interfase sólido - líquido que dificulta la disolución del medicamento. Asimismo, del atento análisis de todos los ejemplos divulgados en el documento D1 es absolutamente claro que las composiciones allí enseñadas comprenden polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicol (PEG) en una razón no mayor a 20:80, lo cual demuestra que la matriz polimórfica está formada por el PEG cristalino, mientras que la PVP amorfa tan sólo actúa como un agente inhibidor de cristalización.

Visto lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1, D4 o la combinación de los mismos, cumpliendo por lo tanto a

cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

5. CONCLUSIÓN

De conformidad con lo mencionado en el presente memorial, es claro que la forma de dosis farmacéutica sólida revelada en la presente invención es novedosa e inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D4, toda vez que el solicitante ha demostrado que una forma de dosis farmacéutica que comprende una dispersión sólida de ritonavir y lopinavir junto con un surfactante con un valor HLB entre 4 y 10, y un polímero soluble en agua con un valor Tg igual o mayor a 50 °C, de ninguna manera había sido divulgada en tales anterioridades e inesperadamente permite mejorar ampliamente la biodisponibilidad de dichos agentes activos. De manera específica, el solicitante ha demostrado que una mezcla de ritonavir y lopinavir que hace parte de una dispersión sólida obtenida mediante un proceso de extrusión por fusión NO permite obtener una biodisponibilidad adecuada del ritonavir (0,52 µg h/ml/100mg en perros), a menos que un surfactante con un valor HLB entre 4 y 10 sea adicionado a dicha dispersión sólida, caso en el que se obtiene un aumento considerable en la biodisponibilidad de dicho agente activo (10,88 µg h/ml/100mg en perros).

Por lo tanto, teniendo en cuenta los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter inventivo de la invención en cuestión, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

6. Anexo al presente memorial me permito presentar:

Anexo I → <http://iransurfactant.tripod.com/id15.html>

Anexo II → <http://pharmlabs.unc.edu/labs/emulsions/hlb.htm>

Anexo III → A. Serajuddin, et al.; *"Improved Dissolution of a Poorly Water-Soluble Drug from Solid Dispersions in Polyethylene Glycol:Polysorbate 80 Mixtures"*; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. **79**, No. **5**, May **1990**

Anexo IV → BASF Aktiengesellschaft; **Cremophor RH40: Technical information**; August 1997.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215



[Hi-Mar Specialty Chemical](#) Silicone & Non-Silicone Antifoams & Defoamers, Dispersants, Surfactant
[Cheapest Thickest Sorbent](#) Texas Rag and Supply the thickest Cheapest thickest absorbents [www.t](#)
[Polymethylsilsesquioxane](#) Your best source for Polymethylsilsesquioxane. Call today [graninc.com](#)

[Home](#) | [Surfactant Classification](#) | [Favorite Links](#) |
[Contact Me](#) | [HLB](#) | [CMC](#) | [Surfactant Application](#)

HLB

Surfactant

The Concept of HLB

The term "HLB" was first employed by the lab staff of the Atlas Powder Co. in America. Amphiphilic surfactants are characterized by the hydrophilic-lipophilic balance (HLB): a relative ratio of polar and non-polar groups in the surfactant

This means the balance between the oil soluble and water soluble moieties in a surface active molecule, and is expressed as the "Hydrophile-Lipophile Balance".

A more oil-soluble emulsifier shows a lower HLB and a more water-soluble emulsifier shows the reverse. HLB is a very useful method in selecting an emulsifier, but it still has several limitations to application for every surfactant.

The HLB concept is not enough to describe all the characteristics of emulsion.

Calculation of the HLB number from a mixture of surfactants

The HLB number of a mixture composed of x% of surfactants of HLB A and y% of surfactants of HLB B is obtained by the following formula.

$$\text{HLB} (A + B) = (Ax + By) / (x + y)$$

For instance, if 60 wt.% of POE(3) Octyl Phenol of HLB number 8 is mixed with 40 wt.% of POE(5) Nonyl Phenol of HLB number 10, then the HLB number of this mixture becomes 8.8.

Reversely, to make the mixture of HLB number 11 which is composed of POE(15) Nonyl Phenol of HLB number 15 and POE(2) Nonyl Phenol of HLB number 5.5, then one should mix 42 wt.% of POE(2) Nonyl Phenol with 58 wt.% of POE(15) Nonyl Phenol.

HLB ca. 1 to 3.5: Antifoams

HLB ca. 3.5 to 8: Water-in-Oil Emulsifiers

HLB ca. 7 to 9: Wetting and spreading agents

HLB ca. 8 to 16: Oil-in-Water Emulsifiers

HLB ca. 13 to 16: Detergents

HLB ca. 15 to 40: Solubilizers

It is useful to correlate the characteristics of surfactants with the properties that are needed to make various heterogenous systems. A common system which is used to do this is the HLB system. The HLB value for a given surfactant is the relative degree to which the surfactant is water soluble or oil soluble. The lower the HLB, value the more lipophilic. The higher the HLB value, the more hydrophilic. I will not go over how these numbers are derived. You can look it up if you like. The range is usually between 1 and 20. Please note the one exception at the bottom of the table.>

HLB Values and the use for those surfactants

HLB VALUE	USE	EXAMPLE
1	Antifoaming Agent	Oleic Acid
2	Antifoaming Agent	Sorbitan Tristearate
3	Antifoaming Agent	Glyceryl Monostearate
4	Emulsifying Agent W/O	Sorbitan mono-oleate (Span 80)
5	Emulsifying Agent W/O	Glyceryl Monostearate

6	Emulsifying Agent W/O	Diethylene glycol monolaurate
7	Emulsifying Agent W/O; Wetting and Spreading Agents	{none}
8	Emulsifying Agent W/O; Wetting and Spreading Agents	Sorbitan monolaurate (Span 20)
9	Emulsifying Agent O/W; Wetting and Spreading Agents	Polyethylene lauryl ether(Brij 30)
10	Emulsifying Agents O/W	Methyl Cellulose(Methocel15 cps)
11	Emulsifying Agents O/W	Polyoxyethylene monostearate (Myrj 45)
12	Emulsifying Agents O/W	Triethanolamine oleate
13	Emulsifying Agents O/W ; Detergents	Polyethylene glycol 400 monolaurate
14	Emulsifying Agents O/W ; Detergents	(none)
15	Emulsifying Agents O/W ; Detergents	Polyoxyethylene sorbitan mono-oleate(Tween 80)
16	Emulsifying Agent O/W ; Detergents: Solubilizing Agents	Polyoxyethylene sorbitan monolaurate (Tween 20)
17	Solubilizing Agents	Polyoxylene lauryl ether(Brij 35)
18	Solubilizing Agents	Sodium oleate
19	Solubilizing Agents	None
20	Solubilizing Agents	Potassium oleate
40	Everything	Sodium Lauryl Sulfate (Tide)

In laboratory we used Sodium Lauryl Sulfate for most experiments. It dissolves in water very well and is a common additive to most heterogenEous systems and to almost all common detergents, shampoo etc. However, when we made the 1% surfactant in mineral oil we used Span 80.

**Real patient interviews and clinical data
with related physiology experiments**



The Pharmaceutics and Compounding Laboratory

Content	Labs	Videos	Test
Emulsions: Preparation and Stabilization			
Objectives	Commonly Used Emulsifiers And Their HLB Values		
Introduction			
Emulsifying Agents	Commercial Name	Chemical Name	HLB Value
Synthetic	Glyceryl monostearate	Glyceryl monostearate	3.8
Natural	PEG 400 Monoleate	Polyoxyethylene monooleate	11.4
Finely Divided			
Auxiliary	PEG 400 Monostearate	Polyoxyethylene monostearate	11.6
HLB Systems			
Methods of Emulsion Preparation	PEG 400 Monolaurate	Polyoxyethylene monolaurate	13.1
Resources			
	Potassium oleate	Potassium oleate	20.0
	Sodium lauryl sulfate	Sodium lauryl sulfate	40
	Sodium oleate	Sodium oleate	18
	Span® 20	Sorbitan monolaurate	8.6

Span® 40	Sorbitan monopalmitate	6.7
Span® 60	Sorbitan monostearate	4.7
Span® 65	Sorbitan tristearate	2.1
Span® 80	Sorbitan monooleate	4.3
Span® 85	Sorbitan trioleate	13.2
Triethanolamine oleate	Triethanolamine oleate	12
Tween® 20	Polyoxyethylene sorbitan monolaurate	16.7
Tween® 21	Polyoxyethylene sorbitan monolaurate	13.3
Tween® 40	Polyoxyethylene sorbitan monopalmitate	15.6
Tween® 60	Polyoxyethylene sorbitan monostearate	14.9
Tween® 61	Polyoxyethylene sorbitan monostearate	9.6
Tween® 65	Polyoxyethylene sorbitan tristearate	10.5
Tween® 80	Polyoxyethylene sorbitan monooleate	15.0

Tween® 81	Polyoxyethylene sorbitan monooleate	10.0
Tween® 85	Polyoxyethylene sorbitan trioleate	11.0

Improved Dissolution of a Poorly Water-Soluble Drug from Solid Dispersions in Polyethylene Glycol:Polysorbate 80 Mixtures

To the Editor:

Since the early work of Sekiguchi and Obi¹ in 1961, there has been a great interest in the pharmaceutical field in using solid dispersions and solid solutions to improve the dissolution rate and the bioavailability of poorly water-soluble drugs.²⁻⁶ Polyethylene glycols (PEG) of intermediate molecular weight (1000-8000) are the most commonly used vehicles for this purpose. However, the dissolution of a poorly water-soluble drug from a PEG-based formulation may be slow and incomplete due to the formation of drug-rich surface layers which prevents further erosion of matrix or due to the reaggregation of drug particles once the carriers are dissolved.⁶⁻¹⁰ We have earlier reported the complete dissolution of a drug from a surface-active vehicle having a HLB (hydrophilic-lipophilic balance) value of 14.¹⁰ The results of some preliminary studies also indicated that the HLB value of a surface-active vehicle must be at least 12 to insure complete dissolution of the drug. The number of such surfactants which are solid at room temperature and generally accepted as safe for oral use is, however, limited. Now we are reporting that a commonly used surfactant, polysorbate 80, which is liquid at room temperature and has a HLB value of 15, may be used as a solid dispersion vehicle by combining it with a PEG (MW 1000-8000). At a polysorbate 80-PEG ratio up to 3:1, the decrease in melting point of the PEG used was <5 °C. Complete dissolution of a poorly water-soluble drug was obtained from such a system.

α -Pentyl-3-(2-quinolinylmethoxy)benzenemethanol (REV 5901; 1) was used as the poorly water-soluble drug. The physicochemical properties of this compound were described earlier.¹¹ For the preparation of solid dispersions of the drug in PEG 1000, PEG 1450, PEG 8000 (Union Carbide, Danbury, CT), or in their mixtures with polysorbate 80 (ICI America, Wilmington, DE), each vehicle was heated in a beaker until a clear liquid was formed (~2 °C above m. p.), the drug was dissolved, and then the liquid was filled in hard gelatin capsules. The liquid solidified at room temperature. Each capsule contained 650 mg of solid dispersion; 100 mg of this amount was drug and 550 mg was vehicle. When mixtures of PEG and polysorbate 80 were used as vehicles, the ratios of the two components were 3:1, 1:1, and 1:3. The melting behavior of the vehicles and the formulations were determined by differential scanning calorimetry (DSC). The solid dispersions were also examined microscopically using polarizing lenses for any possible crystallization of drug.

The dissolution of 1 from a capsule in simulated gastric fluid or the dispersion in water (pH ~6) was studied, as described earlier,¹⁰ according to the USP paddle method. Only the rate at which 1 dispersed in water was determined because the dissolution in this medium could not be studied due to the low solubility of 1. The solutions or dispersions of 1 were assayed spectrophotometrically at 239 nm after appropriate dilution with acidified methanol (1 M HCl:CH₃OH, 1:9 v/v). Acidification of methanol ensured that the compound ($pK_a = 3.7$) remained ionized in test solutions so that there was no variation in absorbance due to a change in pH. The presence of PEGs did not interfere with the analysis of 1. The absorbance of polysorbate 80 present in a solution was up to 5% of 1 and, therefore, the absorbance of a

drug solution was corrected for the presence of the surfactant.

Periodic microscopic examination of the fill material of capsules stored at room temperature (~23 °C) did not show any crystallization of 1 in 3 months, while the crystallization occurred in <1 week when the capsules were stored at 5-8 °C. A few crystals of drug (<20 μ m) were observed inside some capsules, especially in the interface of capsule shell and fill material when the capsules were stored in high density polyethylene bottles for >3 months. No such crystallization occurred in fill materials stored in glass vials and, therefore, it is possible that the observed crystallization was due to the migration of water from capsule shell to fill material.¹² In separate experiments, it was observed that any crystallization of 1 could be avoided by reducing its concentration from 100 mg/550 mg of vehicle in a capsule to 75 mg/575 mg of vehicle.

Figures 1a, 1b, and 1c show the DSC scans of the solid dispersions of 1 in PEG 1000, PEG 1450, and PEG 8000, respectively, and in their mixtures with polysorbate 80. The scans of drug-free PEGs are also given for comparison. All formulations were solid at room temperature even when the vehicles contained 75% polysorbate 80. The decrease in peak melting temperature of a PEG due to the presence of polysorbate 80 and/or drug was <5 °C. The structural analyses of PEG-polysorbate 80 mixtures were not conducted in the present study.

The dissolution and the dispersion of 1 in simulated gastric fluid and water, respectively, from solid dispersions in PEG 1000 and PEG 1000-polysorbate 80 mixtures are shown in Figure 2. It was observed that the rate slowed down after dissolution of ~35% of 1 from a solid dispersion in PEG 1000 during the initial 15 min. Similarly, a plateau was reached when ~20% of 1 dispersed in water. The percentage of drug released from a capsule increased by the incorporation of

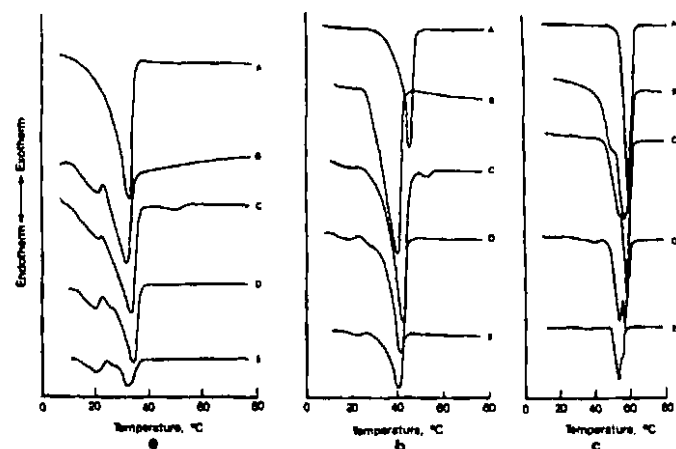


Figure 1—Differential scanning calorimetry (DSC) scans of solid dispersions of 1 in mixtures of polysorbate 80 with (a) PEG 1000, (b) PEG 1450, and (c) PEG 8000. Each capsule contained 100 mg of 1 and 550 mg of vehicle. Two milligrams of sample was used in scan A; all other scans were recorded using 5-mg sample size. Key: (A) PEG alone (no drug); (B) solid dispersion in PEG only; (C) solid dispersion in 3:1 PEG:polysorbate 80 mixture; (D) solid dispersion in 1:1 PEG:polysorbate 80 mixture; and (E) dispersion in 1:3 PEG:polysorbate 80 mixture.

Technical Information
ME 069 e (262) August 1997 (MPM)
Register 5

Cremophor® RH 40

® - Registered trademark of
BASF Aktiengesellschaft

For the pharmaceuticals industry

Cremophor RH 40 is a solubilizer for fat-soluble vitamins, essential oils and other hydrophobic pharmaceuticals. Particular features are that it has very little odour and in aqueous solutions is almost tasteless.

The use of Cremophor RH 40 grades in cosmetic preparations is the subject of a separate leaflet.

Generic name	Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil (USP/NF). Macrogol-Glycerolhydroxystearat (DAB). Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat (DAC).	
Chemical nature	Cremophor RH 40 is a nonionic solubilizer and emulsifying agent obtained by reacting 45 moles of ethylene oxide with 1 mole of hydrogenated castor oil. The main constituent of Cremophor RH 40 is glycerol polyethylene glycol oxystearate, which, together with fatty acid glycerol polyglycol esters, forms the hydrophobic part of the product. The hydrophilic part consists of polyethylene glycols and glycerol ethoxylate.	
Properties	Cremophor RH 40 is a white to yellowish thin paste at 20 °C. The HLB value lies between 14 and 16. Particular features are that it has very little odour and in aqueous solutions is almost tasteless.	
Specification	Solidification point Saponification value Hydroxyl value Acid value Iodine value Water content, K. Fischer pH value of 10% aqueous solution Colour strength of 10% aqueous solution (Ph. Eur.) Viscosity, Hoeppler, at 25 °C, 30% aqueous solution Ash Heavy metals	20 – 28 °C 50 – 60 60 – 75 ≤ 1 ≤ 1 ≤ 2 % 6 – 7 Yellow 6 max. 20 – 40 mPa · s ≤ 0.25 % ≤ 10 ppm
	Unless stated otherwise, the analytical methods have been taken from the monograph "Macrogol-Glycerolhydroxystearat" in DAB. The product fulfills the requirements of this monograph and those of USP/NF monograph "Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil".	
Solubility	Cremophor RH 40 forms clear solutions in water, ethanol, 2-propanol, n-propanol, ethyl acetate, chloroform, carbon tetrachloride, toluene and xylene. Solutions become cloudy as the temperature increases. Cremophor RH 40 can be mixed with all other Cremophors. At elevated temperatures it forms clear mixtures with fatty acids and fatty alcohols.	
Stability	Pure Cremophor RH 40 is chemically very stable. Prolonged exposure to heat can cause physical separation into a liquid and a solid phase on cooling but the product can be restored to its original form by homogenization. Cremophor RH 40 is stable in aqueous alcohol and purely aqueous solutions. However, it must be noted that strong bases or acids should not be added, as otherwise the ester components may be saponified. Aqueous Cremophor RH 40 solutions can be sterilized by heating to 120 °C. Allowance must be made for the fact that this can cause a slight decrease in the pH value. The phases may also separate during sterilization, but this can be remedied by agitating the solution while it is still hot. The preservatives normally used in the pharmaceuticals industry may be added to the aqueous solutions. The requisite concentrations should be determined in tests. Cremophor RH 40 is largely insensitive to water hardness.	

Application

Solubilization

Aqueous solutions of vitamins A, D, E and K for oral and topical administration can be prepared with the aid of Cremophor RH 40. The fact that the solubilizer has very little taste and odour is an asset for such applications.

In order to ensure that clear, aqueous solutions are obtained, the fat-soluble vitamins must first be intimately mixed with the solubilizer. Best results with vitamin A are obtained if it is in the form of vitamin A palmitate 1.7 million I.U./g, or vitamin A propionate 2.5 million I.U./g; or, in the case of vitamin K, if it is in the form of vitamin K 1 (phytomenadione).

As the method of preparing the solubilize is very important, the production of a 150000 I.U./ml aqueous vitamin A palmitate solution is described in detail as a typical example:

Vitamin A palmitate 1.7 million I.U./g	8.8 g
Cremophor RH 40	25.0 g
Water	ad 100 ml

The vitamin is mixed with Cremophor RH 40 and heated to 60 – 65 °C. The water, also heated to 60 – 65 °C, is added very slowly with thorough stirring into this mixture. As a result of hydration, the solution thickens, with the viscosity attaining a maximum after about half of the water has been added. Further addition of water then decreases the viscosity again. If the first half of the water is added too quickly, the solution can become opalescent. Alternatively, the warm mixture of the vitamin and Cremophor RH 40 can be slowly stirred into the water, which results in a lower increase in intermediate viscosity.

The following three diagrams demonstrate the use of Cremophor RH 40 for producing clear, highly concentrated, aqueous solutions of vitamin A palmitate, vitamin A propionate and vitamin E acetate.

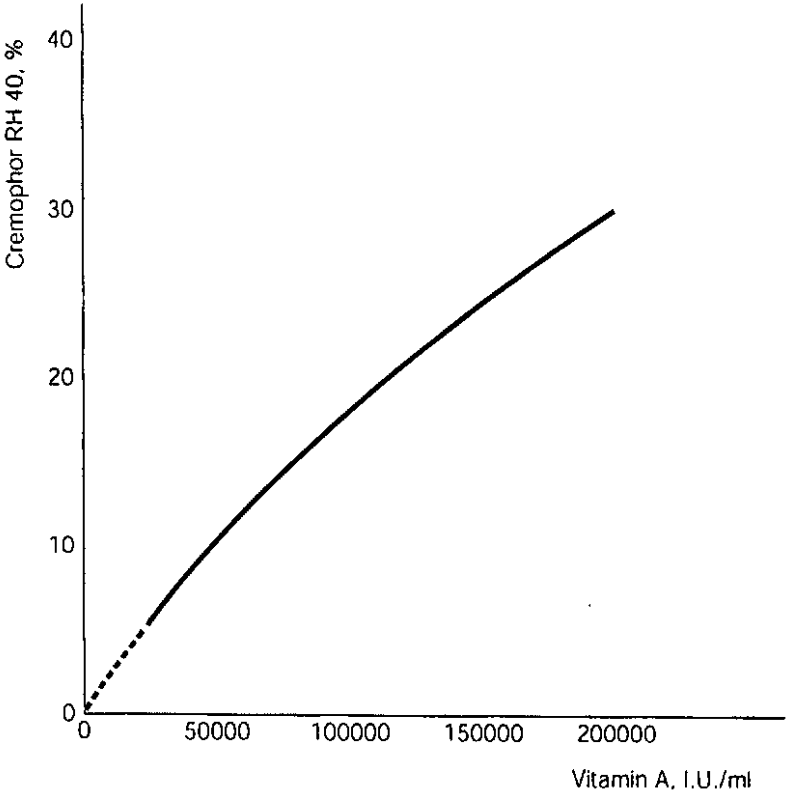


Fig. 1 Solubilization of vitamin A palmitate 1.7 million I.U./g

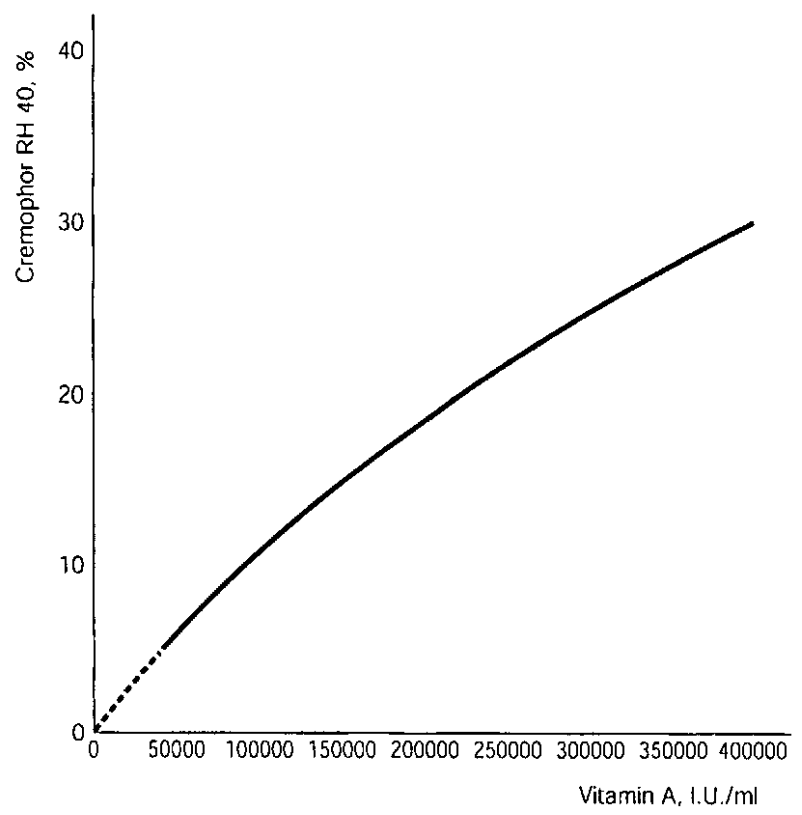


Fig. 2 Solubilization of vitamin A propionate 2.5 million I. U./g

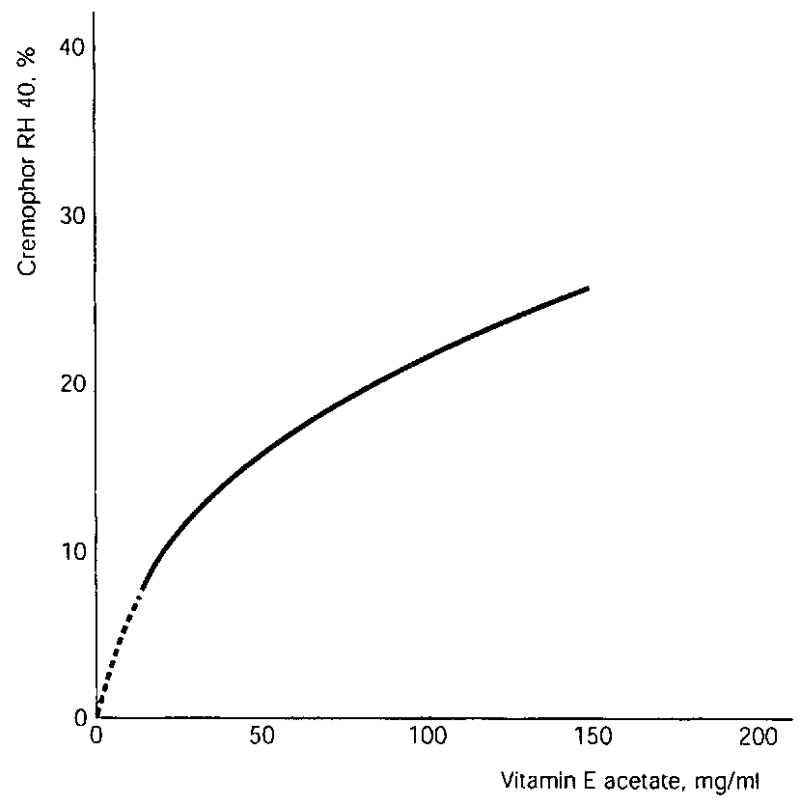


Fig. 3 Solubilization of vitamin E acetate

Likewise, the following vitamin quantities can be solubilized by a 6% Cremophor RH 40 solution.

- 8 – 9 mg/ml Vitamin D₂ (400 000 I. U.), or
- 5 mg/ml Vitamin D₃ (125 000 I. U.), or
- 10 mg/ml Vitamin K₁

Less Cremophor RH 40 is usually required for mixtures of vitamins.

A small addition of polyethylene glycol (Lutrol® E 400), 1,2-propylene glycol or glycerol allows the preparation temperature and sometimes also the concentration of Cremophor RH 40 to be reduced. Typical formulations are contained in the brochure "Vitamin formulations – Solutions and tablets". The stability of most solubilized vitamins is affected by light.

Miscellaneous
solubilizer applications

Clear, aqueous solutions of hydrophobic substances other than vitamins can be obtained with Cremophor RH 40. Examples are essential oils and certain drugs for oral and topical application. A feature of the solutions thus obtained is their good stability. The following substances serve as examples:

- | | |
|-----------------------|--------------|
| Hexachlorocyclohexane | Miconazole |
| Hexeditine | Gramicidin |
| Levomepromazine | Eucalyptol |
| Thiopental | Azulene |
| Benzocaine | Oil of anise |
| Clotrimazole | Oil of sage |
| Diazepam | |

Cremophor RH 40 shows little tendency to foaming, which is particularly important for solutions in aqueous ethanol. Further foam suppression can be obtained by the addition of a small quantity of Polypropylene Glycol 2000.

Use as emulsifier

Cremophor RH 40 is also very suitable as an emulsifying agent. It will emulsify a wide range of hydrophobic substances, e.g. fatty acids, fatty alcohols and drugs.

Toxicity

Acute toxicity

The following values for the average lethal dose (LD 50) with a seven-day follow-up period were determined for Cremophor RH 40:

Species	Route	LD 50
		g/kg body weight
Rat	oral	> 16.0
Mouse	intraperitoneal	> 6.4
Mouse	intravenous	> 12.0

Subacute toxicity

For four weeks, rats were given feed containing Cremophor RH 40 in proportions of 3.2% and 6.4%. None of the animals displayed any symptoms whatever of poisoning.

Similarly, beagles tolerated Cremophor RH 40 in concentrations of 1%, 3% and 9% in their feed for four weeks without any clinically detectable symptoms.

The tolerance of Cremophor RH 40 was checked by intravenous administration in rats over a period of four weeks. It was found that, of the three dosages tested, the lowest, 300 mg/kg body weight/day was tolerated locally, while the next, 900 mg/kg body weight/day was tolerated generally.

Chronic toxicity

In feeding tests that lasted for six months, Cremophor RH 40 was tolerated in concentrations of up to 5% by dogs and in concentrations of up to 10% by rats.

Inhalation toxicity	Air saturated at 20 °C with any volatile components that may have been given off by the product was inhaled by rats for eight hours without any injury. It should also be noted that the use of Cremophor RH 40 in surface active inhalants for aerosol application to the mucous membranes of the human respiratory tract does not cause any irritation.
Compatibility with the skin and mucous membranes	Swab tests have demonstrated that Cremophor RH 40 is compatible with human skin. The compatibility with the mucous membranes was investigated by applying a 30 % aqueous solution of Cremophor RH 40 to the eyes of rabbits. This solution did not cause any inflammation.
Sensitization	Cremophor RH 40 solutions of 20% and 50% concentration in acetone were brushed ten times onto the skin of guinea pigs. They did not cause any sensitization of the skin. Likewise, no indications of a sensitizing effect on the skin of guinea pigs were observed in the Magnusson and Kligman maximization test (J. invest. Derm., 52, 268 – 276 [1969]).
Teratogenicity	This was investigated by the FDA guidelines for reproduction studies for safety evaluation of drugs for human use (Food and Drug Administration, Washington, January 1966). Cremophor RH 40 was administered orally ten times in doses of 5 000 and 10 000 mg/kg of body weight to pregnant NMRI mice from the sixth to the fifteenth day post coitum. No teratogenic or embryotoxic effects were detected. Likewise, 5% and 10% of Cremophor RH 40 added on days zero to twenty post coitum to the feed of pregnant Sprague-Dawley rats did not exert any embryotoxic or teratogenic effects.
General	In common with other surfactants, Cremophor RH 40 may alter the rate of absorption of active substances. For this reason, it is advisable to subject preparations containing Cremophor RH 40 to pharmacological and clinical tests before they are released for general use. Attention is also drawn to local legislation concerning the handling of foodstuffs, food wrappings, cosmetics etc. As there have been isolated reports of an anaphylactic reaction in animals and humans to the parenteral use of pharmaceutical products containing Cremophor EL (see technical leaflet Cremophor EL, BASF), similar reactions cannot be precluded for products containing Cremophor RH 40. No such reactions have been observed after oral administration.
Storage	The drums in which Cremophor RH 40 is stored should be kept tightly closed. The method of production employed for Cremophor RH 40 ensures that it is practically sterile. If the containers are repeatedly opened, microorganisms may grow in the product, particularly if the equipment used is not sterile.
Packaging	Drums of 40 kg capacity.
Product No.	67 363/1/36
Safety Data Sheet	A Safety Data Sheet is available.
Note	The data submitted in this publication are based on our current knowledge and experience. They do not constitute a guarantee in the legal sense of the term and, in view of the manifold factors that may affect processing and application, do not relieve processors from the responsibility of carrying out their own tests and experiments. Any relevant patent rights and existing legislation and regulations must be observed.

BASF Aktiengesellschaft
Unternehmensbereich Feinchemie
67056 Ludwigshafen, Germany

BASF