

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

ABOGA

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-019306- -00016-0000

Fecha: 2012-04-12 16:40:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 33

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D

No. 06-019306- -00016-0000

Fecha: 2012-04-12 16:40:59 Dep. 2000 DES PROPIEDA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 422 APELARECUR Folios: 33

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. **ALICIA LLORED RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **ABBOTT LABORATORIES**, organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América, domiciliada en Abbott Park, Estado de Illinois, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **11752**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio (E) el 29 de Febrero de 2012 y notificada por Edicto fijado el 21 de Marzo del mismo año, en cuanto hace a la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia.

2. FUNDAMENTOS

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución Número **11752** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud en cuestión de ninguna manera se consideró el alcance, objeto e importancia de la invención denegada en su verdadera dimensión, esto es, no se consideró el valioso aporte técnico que representan para el arte en cuestión la forma de dosis farmacéutica sólida que comprende agentes inhibidores de proteasa de VIH y que es revelada en la solicitud en cuestión.

En efecto, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en respuesta al Concepto Técnico de Noviembre 18 de 2011, en la Resolución impugnada este Despacho mantiene las objeciones frente al nivel inventivo de la invención, argumentando básicamente que:

"En el presente caso, el método reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 2 está referida a: "Una forma de dosis farmacéutica 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";

Así como también que:

"La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer formulaciones de lopinavir y ritonavir con una mejor biodisponibilidad, puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D4 las dispersiones sólidas de lopinavir y ritonavir pueden contener un surfactante con un valor de HLB entre 4 y 10 y un polímero PVP para lograr que se modifique la biodisponibilidad del principio activo. Hay que tener en cuenta que en la descripción de la presente solicitud en el folio 21 se enseña que es indiferente emplear polivinilpirrolidona o copolímero de N-vinil-pirrolidona y vinil-acetato, además, en la descripción no se evidencia que las formas de dosificación de ritonavir sean más disponibles en relación con las conocidas en el estado de la técnica".

Por consiguiente, a continuación me permito demostrar ante ese Despacho que la presente invención sí cumple con el requisito de nivel inventivo exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que el sorprendente efecto técnico logrado mediante la forma de dosis farmacéutica sólida revelada en la presente solicitud de ninguna manera podría haber sido predecido por una persona medianamente versada en la materia que se base en las enseñanzas encontradas en el estado de la técnica anterior.

3. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION DENEGADA

En conexión con el punto anterior, inicialmente me permito realizar un resumen de las principales características y ventajas técnicas de la materia revelada en la solicitud de patente negada, con el fin de reiterar ante ese Despacho el verdadero objeto y la importancia de la invención en estudio:

La solicitud de patente denegada revela 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,

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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.

Una medida de la utilidad potencial de una forma de dosis oral del un agente farmacéutico es la biodisponibilidad observada después de la administración oral de la forma de dosis. Varios factores pueden afectar la biodisponibilidad de un fármaco cuando es administrado oralmente. Estos factores incluyen solubilidad acuosa, absorción de fármaco a través del tracto gastrointestinal, intensidad de dosificación de la dosis y efecto de primer paso. La solubilidad acuosa es uno de los más importantes de estos factores.

Desafortunadamente, muchos de los compuestos que inhiben la proteasa de VIH, en particular lopinavir y ritonavir, se caracterizan por tener solubilidad acuosa pobre. Adicionalmente, por una variedad de razones, tales como conformidad de un paciente y enmascaramiento de sabor, una forma de dosis sólida es usualmente preferida sobre una forma de dosis líquida. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las formas de dosis sólida de un fármaco proveen una biodisponibilidad menor que las soluciones orales del fármaco.

Sin embargo, la forma de dosis farmacéutica sólida que comprende inhibidores de proteasa de VIH de acuerdo con la presente invención se caracteriza sorprendentemente porque presenta una biodisponibilidad oral adecuada y no necesita de altos volúmenes de vehículo o portador.

En este sentido, el solicitante ha demostrado que los surfactantes que tienen un valor de HLB entre 4 y 10 permiten mejorar drásticamente la biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir en dispersión sólida, lo cual es un efecto inesperado con base en las enseñanzas del arte previo.

Ahora bien, tal y como se analizará más adelante en el presente recurso, la actividad farmacológica sorprendente que es mostrada por dicha forma de dosis farmacéutica sólida novedosa representa una prueba inequívoca de las ventajas técnicas logradas por el solicitante con respecto a las enseñanzas encontradas en el estado del arte anterior, y por lo tanto, del carácter inventivo de la materia técnica revelada en la presente solicitud de patente.

4. **CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE A LAS ENSEÑANZAS DEL ARTE PREVIO**

Ahora bien, teniendo en cuenta las características técnicas mencionadas anteriormente, me permito manifestar ante ese Despacho que la forma de dosis farmacéutica sólida que es revelada en la solicitud de patente denegada presenta un

inequívoco carácter inventivo con respecto a las enseñanzas de las anterioridades mencionadas en la Resolución Número **11752**, esto es, frente a los documentos **WO 01/34119 (D1)** y **M. Dekker. "Surfactants in Pharmaceutical Products and System"; Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Volumen 14 (D4)**. En este sentido, a continuación me permito realizar un análisis comparativo detallado entre la información revelada en la presente solicitud y las enseñanzas brindadas por tales documentos D1 y D4.

4.1 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 se afirma en la Resolución Número **11752**, 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.

Así, por ejemplo, D1 no enseña y tampoco sugiere el empleo de algún surfactante, y por lo tanto tampoco enseña o sugiere el empleo de un surfactante que tenga un valor HLB entre 4 y 10. Así mismo, el documento D1 tampoco enseña o sugiere

una formulación sólida que contenga ritonavir y lopinavir. Adicionalmente, D1 no enseña y tampoco sugiere el uso de al menos el 50% en peso de un polímero que tenga un Tg de al menos 50 °C. Ahora bien, aparte de lo anterior, es claro que el portador empleado en las composiciones de D1 es polietilen glicol (PEG), el cual es un polímero cristalino que tiene un Tg por debajo de 0 °C, mientras que PVP u otro polímero amorfo con un Tg de al menos 50 °C es incluido dentro del portador como un componente menor para inhibir la cristalización del ingrediente activo dispersado en el portador (ver por ejemplo la página 5, líneas 9 - 11 y la página 11, líneas 7 - 8 del documento D1).

- (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. Sjökvist 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 recurso, 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 recurso 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 ese Despacho en la Resolución Número **11752**, 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.

4.2 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 invención denegada, atentamente me permito resaltar lo siguiente ante ese Despacho:

- a) En el ejemplo 1 revelado por el solicitante (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). Adicionalmente me permito señalar que la reivindicación 10 de la solicitud está dirigida a proteger, en

efecto, una dispersión sólida que comprende ritonavir, lopinavir, copovidona y span 20 (monolaurato de sorbitan).

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 en la Resolución impugnada.

- 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 de un medicamento con poca solubilidad, tal como el ritonavir o el lopinavir. 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 en la Resolución Número **11752**.
- 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 (la formación de la matriz amorfa es debida al empleo de al menos el 50% en peso de un polímero soluble en agua con un valor Tg de al menos 50 °C, toda vez que a temperatura ambiente dicho polímero soluble en agua forma necesariamente una matriz amorfa).

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 (ritonavir) es un compuesto de clase IV de acuerdo con el sistema de clasificación de biofarmacéuticos (*esto es, dicho compuesto se*

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

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. Finalmente, en este punto resulta de gran importancia resaltar que los compuestos de clase IV de conformidad con el sistema de clasificación biofarmacéutica son también conocidos por ser los medicamentos de mayor complejidad para ser formulados en una forma de dosis sólida.

- 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 polietilén glicol) y un agente inhibidor de cristalización escogido entre polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, es claro que dicho agente inhibidor de cristalización únicamente forma regiones amorfas dentro de la matriz cristalina, pero de ninguna manera forma una matriz amorfa.

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 (T_g) 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.

En consecuencia, es claro que el documento D1 no enseña y tampoco sugiere el empleo de un agente inhibidor de cristalización para formar una matriz amorfa debido a que según los autores de dicha anterioridad tal agente inhibidor de

cristalización tiende a formar una capa viscosa cuando es disuelto, hecho que dificulta su empleo durante cualquier proceso industrial.

Sin embargo, tal y como ha sido mencionado previamente en el presente recurso, el solicitante de la invención denegada ha resuelto satisfactoriamente dicho problema técnico al incluir dentro de las formulaciones sólidas surfactantes con un valor HLB entre 4 y 10.

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. REQUISITOS EXIGIDOS POR EL ARTÍCULO 18 DE LA DECISIÓN 486 DE 2000:

CONSIDERACIONES FRENTE AL ESTUDIO DEL NIVEL INVENTIVO

Por último, me permito señalar ante ese Despacho que en la Guía para el examen de solicitudes de patente de la Superintendencia de Industria y Comercio se establecen los siguientes indicios como mecanismo para identificar la existencia de nivel inventivo en una solicitud:

- el carácter inesperado del resultado;
- el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;
- la sorprendente sencillez de la solución propuesta; y
- el hecho de haber superado dificultades técnicas reales.

Ahora bien, tal como se ha demostrado a lo largo del presente recurso, la solicitud de patente denegada se caracteriza efectivamente porque representa una solución efectiva y simple de un problema existente en el estado del arte previo (los compuestos que inhiben la proteasa de VIH se caracterizan típicamente por presentar una pobre solubilidad acuosa), mostrando además un efecto farmacológico superior a pesar de las enseñanzas del estado de la técnica (las formas de dosis sólidas orales de un medicamento presentan una biodisponibilidad menor que las soluciones orales del mismo medicamento).

Por lo tanto, me permito manifestar ante ese Despacho que la persona medianamente versada en la materia no habría podido predecir a partir de los

documentos D1 y D4 las ventajas técnicas logradas mediante la composición farmacéutica revelada, razón por la cual es evidente que la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de dichas anterioridades, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. **RESPUESTA A LOS ARGUMENTOS PRESENTADOS EN LA RESOLUCIÓN IMPUGNADA**

De conformidad con los anteriores argumentos, me permito señalar ante ese Despacho que las afirmaciones presentadas en la Resolución impugnada carecen de toda relevancia para desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud, tal como me permito señalar a continuación:

- En la Resolución Número **11752** se afirma que: *"...cabe señalar que la reivindicación 4 de la presente solicitud no especifica que el tipo de span (surfactante) sea span 20 ni establece cómo está conformada la formulación que se reclama, es decir, si es una dispersión sólida de tres componentes, si es de dos componentes y el otro componente forma parte del vehículo, etc. Se observa que los componentes de la forma de dosis farmacéutica que se reclama en la presente solicitud, estaban sugeridos en el estado de la técnica y es obvio para la persona versada en la materia la solución al problema técnico planteado en la presente solicitud. De hecho, no se evidencia que las formas de dosificación de ritonavir sean más biodisponibles en relación con las conocidas en el estado de la técnica, sobre todo, no se observa una comparación entre formulaciones de ritonavir con diferentes tipos de surfactante, en especial, span de diferentes categorías".*

En respuesta a lo anterior, y a pesar de que la objeción realizada por ese Despacho no es clara debido a que la reivindicación 4 de la solicitud de patente denegada está simplemente dirigida a especificar que el polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable de la forma de dosis reivindicada es un polímero que tiene un TG entre 80 °C y 180 °C, atentamente me permito resaltar lo siguiente:

- En la reivindicación 1 claramente se establece que la forma de dosis farmacéutica sólida revelada 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.
- Una vez aclaradas las características de la forma de dosis farmacéutica sólida revelada en la solicitud de patente en cuestión y a partir del análisis detallado de las

enseñanzas del arte previo, es claro que 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 dentro de una matriz polimérica, mientras que el documento D1 tampoco enseña o sugiere una forma de dosis farmacéutica sólida que comprenda ritonavir y lopinavir, o que comprenda algún surfactante, por ejemplo, un surfactante con un valor HLB entre 4 y 10.

- La reivindicación 1 de la solicitud de patente en cuestión requiere que el ritonavir y el lopinavir sean formulados en dispersión sólida, a pesar de que tales compuestos activos no son capaces de formar dispersiones sólidas por sí mismos. Como consecuencia de lo anterior y tal como se ha descrito en detalle a lo largo del presente recurso, dicha dispersión sólida únicamente se logra empleando un portador que comprende un polímero soluble en agua con un Tg de al menos 50 °C en combinación con un surfactante que tiene un valor HLB entre 4 y 10.
- Ahora bien, con relación al posible empleo de surfactantes diferentes a monolaurato de sorbitan (Span 20), atentamente me permito allegar a ese despacho la declaración rendida por el Doctor Joerg Rosenberg (Anexo V), científico experto con más de 20 años de experiencia en el campo de las formulaciones farmacéuticas, y quien ha desarrollado y creado un conjunto de plataformas de formulación para mejorar la biodisponibilidad de principios activos farmacéuticos muy poco solubles en agua.

En dicha declaración se revelan una serie de resultados experimentales que demuestran el efecto de surfactantes diferentes a Span 20 sobre la biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir en las formulaciones de acuerdo con la invención. Así, por ejemplo, el Dr. Rosenberg destaca que una forma de dosis sólida que comprende lauroglicol (surfactante con HLB de 4) permite lograr una biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir similares a aquella exhibida por una formulación que comprende Span 20, mientras que una forma de dosis sólida que comprende vitamina E-TPGS (surfactante con HLB de 13) hace que la biodisponibilidad de tales agentes activos sea prácticamente despreciable.

En consecuencia, es claro que la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado en la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D4 alguna sugerencia técnica que le permitiera proponer de manera evidente la novedosa forma de dosis farmacéutica sólida revelada en la solicitud de patente denegada, la cual se caracteriza sorprendentemente porque permite mejorar dramáticamente la biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir. Desafortunadamente, lo anterior fue totalmente ignorado por ese Despacho durante el examen de patentabilidad llevado a cabo.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

- De otro lado, en la Resolución impugnada se afirma que: *"En relación con los datos comparativos que presentó la solicitante, se puede decir que, son resultados esperados, puesto que es sabido por la persona versada en la materia que los surfactantes se utilizan para mejorar la disolución de los fármacos poco solubles y esto se corrobora en el documento D1, el cual divulga formulaciones de dispersión sólida de lopinavir-ritonavir con un polímero y surfactantes, y en el documento D4 se evidencia el efecto de los surfactantes tipo span (presentan un HLB entre 4 y 10) para lograr una mayor disolución y así mejorar las propiedades de liberación del fármaco (Fl. 278, pág. 2649). Se reitera que para una persona del oficio normalmente versada en la materia, es de práctica común seleccionar agentes surfactantes tipo span con el fin de modificar la solubilidad de los fármacos en la formulación reclamada como lo enseña el documento D4, conociendo que estos surfactantes actúan como agentes solubilizantes de principios activos con baja solubilidad"*

En respuesta a lo anterior, simplemente me permito resaltar una vez más ante ese Despacho que el efecto generado por surfactantes con índice HLB entre 4 y 10 sobre la biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir en dispersiones sólidas que tienen una matriz polimérica amorfa no es enseñado y tampoco sugerido en los documentos D1 y D4. En este sentido, me permito destacar nuevamente 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 de un medicamento con poca solubilidad, tal como el ritonavir o el lopinavir. 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 en la Resolución Número **11752**.

7. **CONCLUSIONES**

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos citados en la Resolución Número **11752** aquí impugnada, cumpliendo de esta manera con las disposiciones establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, la forma de dosis farmacéutica sólida que comprende inhibidores de proteasa de VIH de acuerdo con la presente invención se caracteriza sorprendentemente porque presenta una biodisponibilidad oral adecuada y no necesita de altos volúmenes de vehículo o portador. Así mismo, el solicitante ha demostrado que los surfactantes que tienen un valor de HLB entre 4 y 10 permiten mejorar drásticamente la biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir en dispersión sólida, lo cual es un efecto inesperado con base en las enseñanzas del arte previo.

También ha sido de demostrado que la persona medianamente versada en la materia técnica en cuestión no estaba en capacidad de obtener dicha novedosa forma de dosificación a partir de las enseñanzas de los documentos D1, D4 ó la combinación de los mismos, así como tampoco estaba en capacidad de predecir que dicha forma de dosificación se caracteriza sorprendentemente por mostrar los efectos técnicos detallados a lo largo del presente recurso.

Por lo tanto, es claro que la presente invención sí posee el nivel inventivo requerido por la Decisión 486 de 2000 con respecto a las enseñanzas de la referencia citada, y por lo tanto dicha solicitud es clara merecedora del privilegio de patente solicitado.

8. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho considerar los argumentos expuestos anteriormente y revocar la Resolución Número **11752** impugnada.

9. Anexo al presente recurso me permito presentar:

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

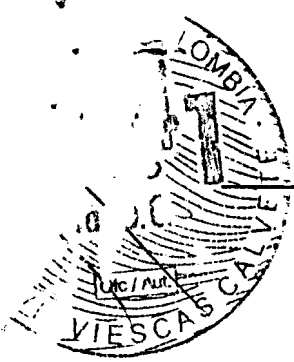
Anexo II → <http://pharmlabs.unc.edu/labs/emulsions/hlb.htm>

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.

ANEXO V → Declaración rendida por el Dr. Joerg Rosenberg junto con su correspondiente traducción al castellano. La declaración debidamente apostillada será presentada ante ese Despacho una vez se acaben de surtir los trámites de legalización.

10. El documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria, fue presentado junto con la solicitud el 27 de Febrero de 2006.



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

11. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C. Colombia

Del Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.125

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: C.C. 39.690.713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53718 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 09 ABR 2012
Alicia Lloreda Ricaurte CIENTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

Jenny Nataly
Morales Beltrán
C.C. 1.015.393.713
V.Bu. 21



17



BUILD A WEBSITE
OF YOUR OWN ON

TRIPOD

Hi-Mar Specialty Chemical Silicone & Non-Silicone Antifoams & Defoamers, Dispersants, Surfactant

Cheapest Thickest Sorbent Texas Rag and Supply the thickest Cheapest thickest absorbents

Polymethylsilsesquioxane Your best source for Polymethylsilsesquioxane. Call today www.surfactant.tripod.com

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

HLB

Surfactant

Abbot Laboratories

06-019-306

Anexo 1

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.

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

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 heterogenous 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 Monooleate	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

Abbott Laboratories
06-019306
Aereo "

Span® 40	Sorbitan monopalmitate	6.7
Span® 60	Sorbitan monostearate	4.7
Span® 65	Sorbitan tristearate	2.1
Span® 80	Sorbitan monoolate	4.3
Span® 85	Sorbitan trioleate	13.2
Triethanolamine oleate		
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 monoolate	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

Abbott Laboratories

OG-01436

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

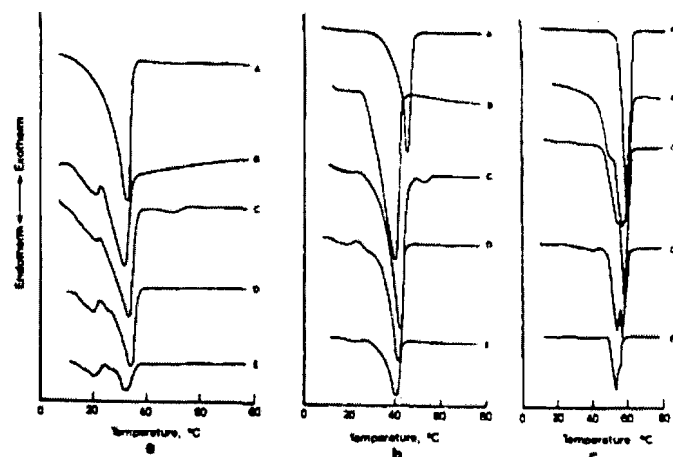


Figure 1—Differential scanning calorimetry (DSC) scans of solid dispersions of 1 in mixtures of polysorbate 80 with (a) PEG 1000, (b) PEG 1450, and (c) PEG 8000. Each capsule contained 100 mg of 1 and 550 mg of vehicle. Two milligrams of sample was used in scan A; all other scans were recorded using 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.

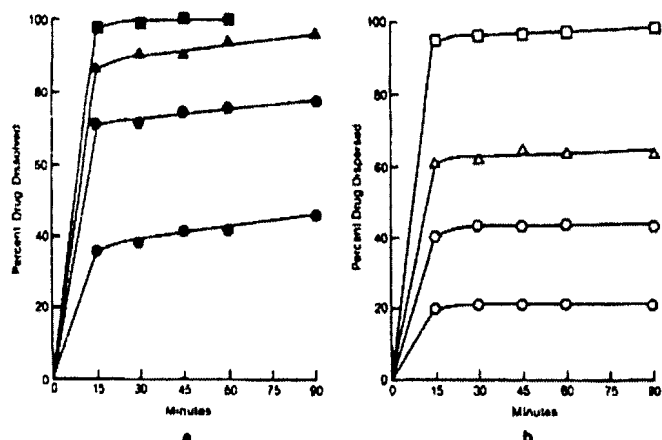


Figure 2—(a) Dissolution of 1 in simulated gastric fluid (without enzyme) from solid dispersions in PEG 1000:polysorbate 80 mixtures at 37 °C. **(b)** Dispersion of 1 in water from solid dispersions in PEG 1000:polysorbate 80 mixtures at 37 °C. Each capsule contained 100 mg of drug and 550 mg of vehicle. Key to ratio of PEG 1000 and polysorbate 80 in the vehicle: (●, ○) 1:0 (PEG 1000 only); (▲, △) 1:1; and (■, □) 1:3. Each datum point represents the average of three determinations.

polysorbate 80 in the vehicle, and a complete dissolution or dispersion could be obtained from a 1:3 mixture of PEG 1000 and polysorbate 80. The dissolution and dispersion profiles of 1 from capsules containing PEG 1450 and PEG 8000 are shown in Figures 3 and 4, respectively. Over 80% of the drug dissolved or dispersed in <30 min when the ratios of PEG and polysorbate 80 in these preparations were 1:1 and 1:3. The presence of polysorbate 80 with PEG retarded and, at a high concentration, prevented the formation of a drug-rich layer on the surface of a solid dispersion. It was also noted that the observed increase in dissolution and dispersion of 1 from capsules was not due to any increase in its solubility in dissolution media. The incorporation of polysorbate 80 in a medium did not have any effect on dissolution or dispersion rate. It is important that the surfactant is present in the fill material so that the local concentration at the dissolving surface is high.

In conclusion, improvement in dissolution of a poorly water-soluble drug from its solid dispersions in PEG could be

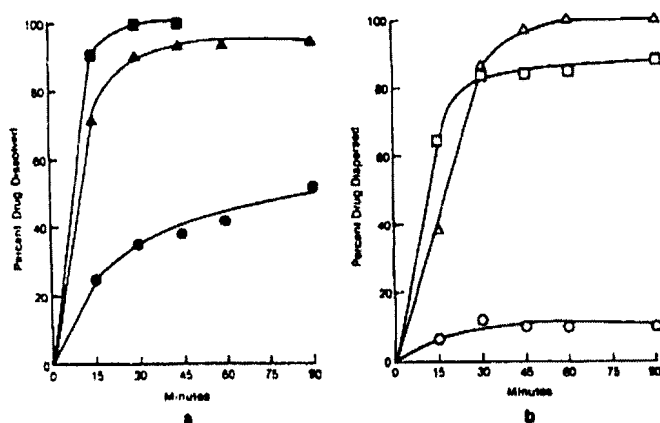


Figure 3—(a) Dissolution of 1 in simulated gastric fluid (without enzyme) from solid dispersions in PEG 1450:polysorbate 80 mixtures at 37 °C. **(b)** Dispersion of 1 in water from solid dispersions in PEG 1450:polysorbate 80 mixtures at 37 °C. Each capsule contained 100 mg of drug and 550 mg of vehicle. Key to ratio of PEG 1450 and polysorbate 80 in the vehicle: (●, ○) 1:0 (PEG 1450 only); (▲, △) 1:1; and (■, □) 1:3. Each datum point represents the average of three determinations.

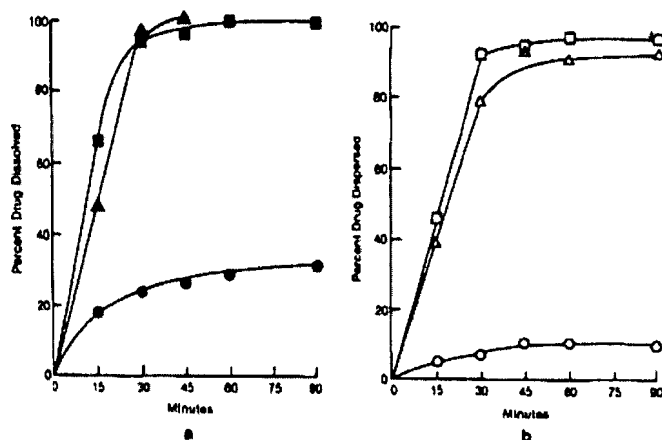


Figure 4—(a) Dissolution of 1 in simulated gastric fluid (without enzyme) from solid dispersions in PEG 8000:polysorbate 80 mixtures at 37 °C. **(b)** Dispersions of 1 in water from solid dispersions in PEG 8000:polysorbate 80 mixtures at 37 °C. Each capsule contained 100 mg of drug and 550 mg of vehicle. Key to ratio of PEG 8000 and polysorbate 80 in the vehicle: (●, ○) 1:0 (PEG 8000 only); (▲, △) 1:1; and (■, □) 1:3. Each datum point represents the average of three determinations.

obtained by the incorporation of a commonly used surfactant, polysorbate 80. The processing of the dosage form was simplified by encapsulating the formulation directly into hard gelatin capsules as molten solutions. At room temperature, the dispersion solidified to form plugs inside capsules. Large scale manufacturing of such a dosage form is feasible.¹³

References and Notes

1. Sekiguchi, K.; Obi, N. *Chem. Pharm. Bull.* 1961, 9, 866-872.
2. Goldberg, A. H.; Gibaldi, M.; Kanig, J. L. *J. Pharm. Sci.* 1965, 54, 1145-1148.
3. Chiou, W. L.; Riegelman, S. *J. Pharm. Sci.* 1971, 60, 1281-1302.
4. Lefebvre, C.; Brazier, H.; Robert, H.; Guyot-Hermann, A. M. *S. T. P. Pharm.* 1985, 1, 300-322.
5. Ford, J. L. *Pharm. Acta Helv.* 1986, 61, 69-88.
6. Geneidi, A. S.; Hamacher, M. *Pharm. Ind.* 1980, 42, 401-404.
7. Ravis, W. R.; Chen, C. *J. Pharm. Sci.* 1981, 70, 1353-1357.
8. Ford, J. L.; Elliott, P. N. C. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1985, 11, 537-549.
9. Ford, J. L.; Stewart, A. F.; Dubois, J. *Int. J. Pharm.* 1986, 28, 11-22.
10. Serajuddin, A. T. M.; Sheen, P. C.; Mufson, D.; Bernstein, D. F.; Augustine, M. A. *J. Pharm. Sci.* 1988, 77, 414-417.
11. Serajuddin, A. T. M.; Sheen, P. C.; Mufson, D.; Bernstein, D. F.; Augustine, M. A. *J. Pharm. Sci.* 1986, 75, 492-496.
12. Serajuddin, A. T. M.; Sheen, P. C.; Augustine, M. A. *J. Pharm. Sci.* 1986, 75, 62-64.
13. Jones, B. E. *Mfg. Chemist* 1987, January, 27-31.

Acknowledgments

Presented at the Second Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, Boston, MA, June 5-12, 1987 (Abstract No. PT-331).

ABU T. M. SERAJUDDIN**

PAI-CHANG SHEEN

MATTHEW A. AUGUSTINE

New Product Development Department

Rorer Central Research

Horsham, PA 19044

*Present address: Squibb Institute for Medical Research
New Brunswick, NJ 08903

Received February 6, 1989.

Accepted for publication September 13, 1989.

Technical Information

ME 069 e
(262) August 1997 (MPM)

Register 5

® - Registered trademark of
BASF Aktiengesellschaft

Cremophor® RH 40

Abbott Laboratories

OG-014-306

Anexo IV

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.

Fine Chemicals

BASF

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	<table><tr><td>Solidification point</td><td>20 – 28 °C</td></tr><tr><td>Saponification value</td><td>50 – 60</td></tr><tr><td>Hydroxyl value</td><td>60 – 75</td></tr><tr><td>Acid value</td><td>≤ 1</td></tr><tr><td>Iodine value</td><td>≤ 1</td></tr><tr><td>Water content, K. Fischer</td><td>≤ 2 %</td></tr><tr><td>pH value of 10 % aqueous solution</td><td>6 – 7</td></tr><tr><td>Colour strength of 10 % aqueous solution (Ph. Eur.)</td><td>Yellow 6 max.</td></tr><tr><td>Viscosity, Hoesppler, at 25 °C, 30 % aqueous solution</td><td>20 – 40 mPa s</td></tr><tr><td>Ash</td><td>≤ 0.25 %</td></tr><tr><td>Heavy metals</td><td>≤ 10 ppm</td></tr></table> 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".	Solidification point	20 – 28 °C	Saponification value	50 – 60	Hydroxyl value	60 – 75	Acid value	≤ 1	Iodine value	≤ 1	Water content, K. Fischer	≤ 2 %	pH value of 10 % aqueous solution	6 – 7	Colour strength of 10 % aqueous solution (Ph. Eur.)	Yellow 6 max.	Viscosity, Hoesppler, at 25 °C, 30 % aqueous solution	20 – 40 mPa s	Ash	≤ 0.25 %	Heavy metals	≤ 10 ppm	
Solidification point	20 – 28 °C																							
Saponification value	50 – 60																							
Hydroxyl value	60 – 75																							
Acid value	≤ 1																							
Iodine value	≤ 1																							
Water content, K. Fischer	≤ 2 %																							
pH value of 10 % aqueous solution	6 – 7																							
Colour strength of 10 % aqueous solution (Ph. Eur.)	Yellow 6 max.																							
Viscosity, Hoesppler, at 25 °C, 30 % aqueous solution	20 – 40 mPa s																							
Ash	≤ 0.25 %																							
Heavy metals	≤ 10 ppm																							
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 K₁ (phytylmenadione).

As the method of preparing the solubilize is very important, the production of a 150 000 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.

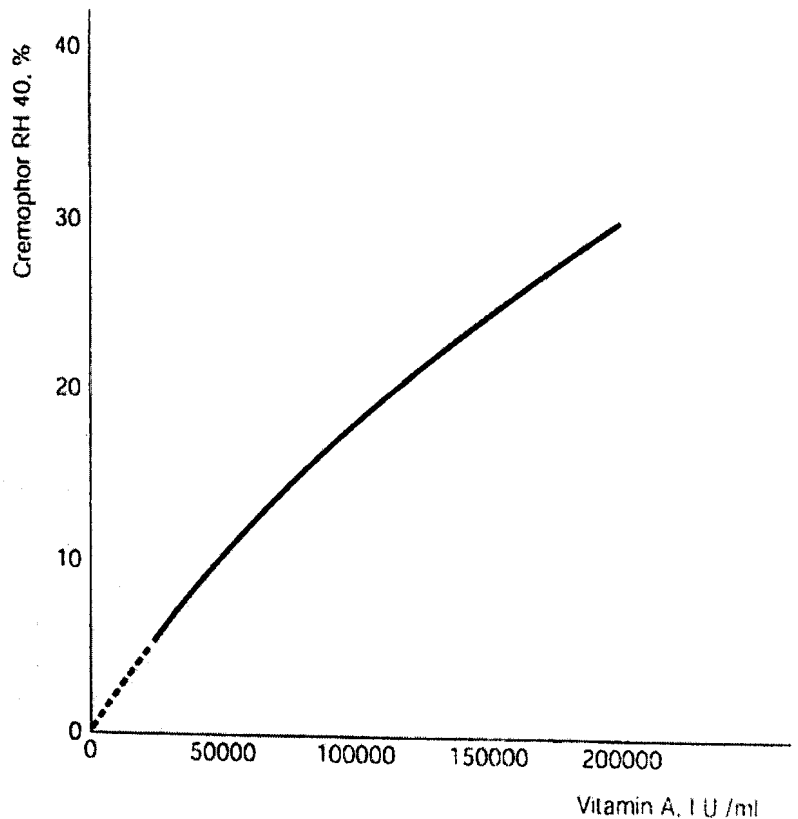


Fig. 1 Solubilization of vitamin A palmitate 1.7 million I.U./g

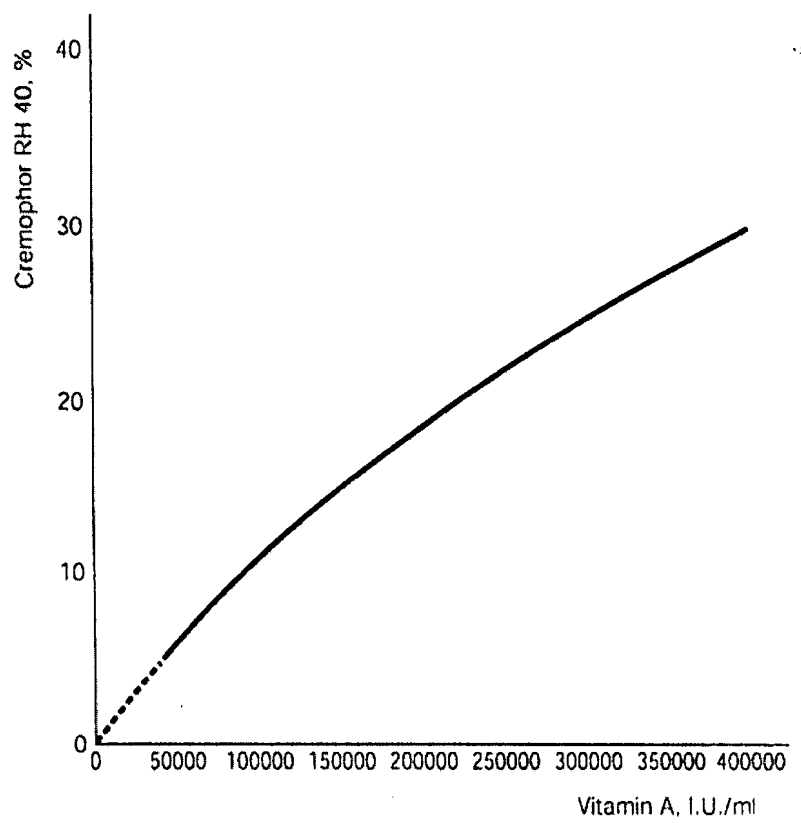


Fig. 2 Solubilization of vitamin A propionate 2.5 million I.U./g

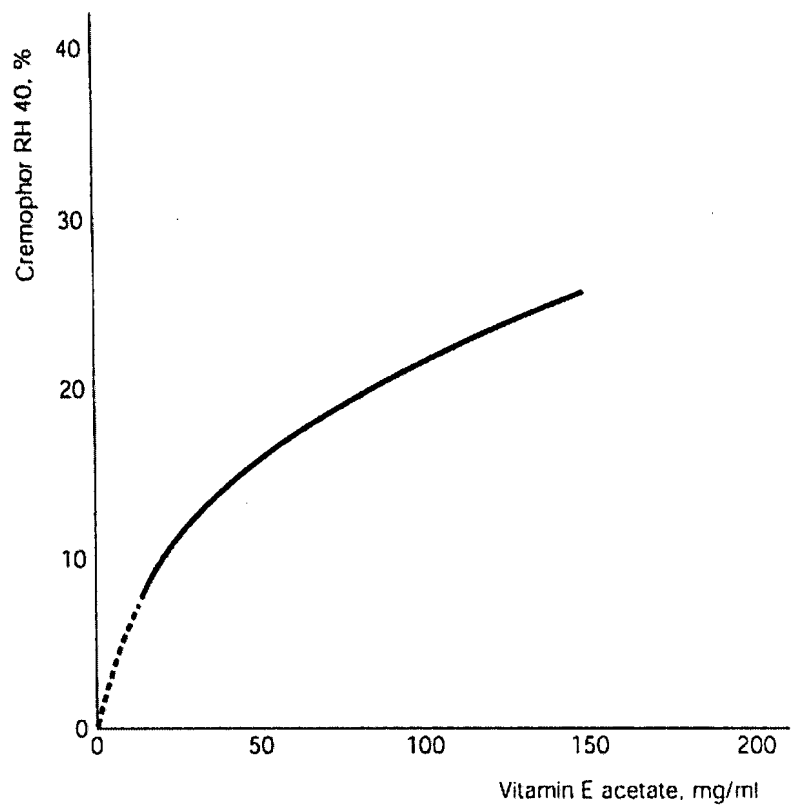


Fig. 3 Solubilization of vitamin E acetate

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® L 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

EN LA OFICINA DE PATENTES COLOMBIANA
(SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO)

Abbott laboratories

06-019.306

Anexo V

Solicitante: Abbott Laboratories

Fecha de presentación: Febrero 27, 2006

Prioridad: US 10/650,178 de Agosto 28, 2003

Para: FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA
SÓLIDA

Número de las solicitudes colombianas:

06-019.306

06-019.306 A(Solicitud divisional presentada
en Septiembre, 2010)

DECLARACIÓN DE JÖRG ROSENBERG, PH.D.

1. Soy Jörg Rosenberg, residente de Alemania. Estoy empleado por Abbott GmbH & Co. KG, una sucursal de Laboratorios Abbott. Soy director en la organización de desarrollo de medicamentos farmacéuticos de Abbott GmbH & Co. KG, y estuve liderando el grupo de desarrollo farmacéutico dentro de la unidad de negocios de distribución de fármacos SOLIQS de Abbott GmbH & Co. KG desde el 2005 hasta el 2010. Recibí mi título de Ph.D. en química orgánica y bioorgánica de la Universidad Libre de Berlín, Berlín, Alemania. Tengo más de 20 años de experiencia en el campo de las formulaciones farmacéuticas, y he desarrollado y creado un conjunto de plataformas de formulación para mejorar la biodisponibilidad de principios activos farmacéuticos muy poco solubles en agua. Una copia de mi currículum se anexa a la presente.
2. Soy co-inventor de la solicitud de patente identificada previamente (de aquí en adelante solicitud '306), y estoy familiarizado con la invención descrita en

la misma. Un aspecto de la solicitud '306 describe una forma de dosis sólida que comprende ritonavir, lopinavir, un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable que tiene una Tg de al menos 50 °C, y un tensoactivo farmacéuticamente aceptable que tiene un valor de HLB desde 4 hasta 10. Ejemplos no limitantes de esta forma de dosis sólida se proveen en los Ejemplos 2, 3, 4 y 5 de la solicitud '306.

3. Fue totalmente inesperado que los tensoactivos con un valor de HLB desde 4 hasta 10 podían mejorar de forma significativa la biodisponibilidad de ritonavir y lopinavir en formas de dosis sólidas.
4. Span 20 es un tensoactivo que tiene un valor de HLB de 8.6 ± 1 , mientras que Cremophor RH40 es otro tensoactivo que tiene un valor de HLB entre 14 y 16.
5. Como se demuestra con el Ejemplo 2 de la solicitud '306, el uso de Span 20 mejoró drásticamente la biodisponibilidad de ritonavir y lopinavir en comparación con el uso de Cremophor RH40 (Ejemplo 1 de la solicitud '306) o sin el uso de ningún tensoactivo (Ejemplo Comparativo de la solicitud '306).
6. El Lauroglicol FCC es un tensoactivo que tiene un valor de HLB de 4.
7. El Lauroglicol FCC (Gattefosse) se utilizó para preparar una composición que contenía 6% p/p de ritonavir, 24% p/p de lopinavir, 61% p/p de copovidona, 8% de lauroglicol FCC y 1% de Aerosil 200. La biodisponibilidad de ritonavir y lopinavir en esta composición fue comparable a una tableta de referencia similar a aquella del Ejemplo 2 de la solicitud '306. Específicamente, cuando la composición se administró a perros, las AUCs de lopinavir y ritonavir tenían estimados puntuales de 0.80 y 0.82, respectivamente, relativos a aquellos de la tableta de referencia.
8. La vitamina E-TGPS (Eastman) es un tensoactivo que tiene un valor de HLB de 13.
9. La vitamina E-TGPS se utilizó para preparar una composición que contiene 6% p/p de ritonavir, 24% p/p de lopinavir, 61% p/p de copovidona, 8% de vitamina E_TGPS y 1% de Aerosil 200. Cuando la composición se

administró a perros, las concentraciones de ritonavir y lopinavir en plasma estaban apenas sobre los límites de cuantificación en todos los perros en los que se probó. La AUC de Lopinavir fue 0.32 µg/ml, y las concentraciones de ritonavir en plasma tenían valores de C_{máx} de menos de 15 ng/ml para 10 de 11 perros.

10. Todas las afirmaciones hechas aquí de mi propio conocimiento son verdaderas y todas las afirmaciones hechas sobre información y creencia se creen ciertas.

<u>11 ABR 2012</u>	Signature Illegible
Fecha	Jörg Rosenberg

Jörg Rosenberg, Ph.D.

EXPERIENCIA

ABBOTT GMBH & CO KG

Director

Dirigiendo el grupo de desarrollo farmacéutico dentro de Abbott & Co KG desde 01/2011

ABBOTT GMBH & CO KG

Director SOLIQS

Dirigiendo grupo de Desarrollo Farmacéutico en SOLIQS desde 12/2006

ABBOTT GMBH & CO KG

Director Asociado SOLIQS

Dirigiendo grupo de Desarrollo Farmacéutico en SOLIQS desde 09/2005

ABBOTT GMBH & CO KG (desde 2001)

Investigador Adjunto Asociado SOLIQS desde 1997

- Formulador principal dentro de diferentes proyectos de distribución de fármacos incluyendo fabricación de muestras para ensayos clínicos.
- Descubrió y desarrolló formulaciones y procesos para mejorar la tasa de disolución y biodisponibilidad de farmacéuticos muy poco solubles en agua.
- Responsable como "Jefe de Producción" desde 02/2006 de fabricación de medicación para uso en humanos en estudios clínicos.

KNOLL AG/ BASF PHARMA

1992-1997

Investigador Adjunto Asociado en I+D empresarial

KNOLL AG/ BASF PHARMA

1986-1991

Científico Investigador/ Científico Investigador Senior en I+D empresarial

EDUCACIÓN

UNIVERSIDAD LIBRE DE BERLÍN, Berlín, Alemania

1977- 1986

PhD. summa cum laude en Química Orgánica y Bioorgánica

1986

22

Sintetizó lípidos diastereoméricos y enantioméricos y estudió su auto-organización en agua utilizando diferentes métodos analíticos.

UNIVERSIDAD LIBRE DE BERLÍN, Berlín, Alemania

Título Oficial ("Diplom") en Química Orgánica

1983

PUBLICACIONES Y CONFERENCIAS

- J.H. Fuhrhop, P. Schnieder, J. Rosenberg, E. Boekema
"The chiral bilayer effect stabilizes micellar fibres", J. Am. Chem. Soc. 109, (1987), 3387-3390
- J. Breitenbach, G. Berndl, J. Neumann, J. Rosenberg, D. Simon, J. Zeidler
"Solid Dispersions By An Integrated Melt Extrusion System", Proceed 25th International Symposion Controlled Release Bioact. Mater.(1998), 804-805
- J. Breitenbach, S. Grabowski, J. Rosenberg
"Extrusion von Polymer-Wirkstoff-Gemischen zur Herstellung von Arzneiformen", Spektrum der Wissenschaft 11, (1995), 18-19
- V. Christmann, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
"Simultaneous In Vivo Visualization and Localization of Solid Oral Dosage Forms in the Rat Gastrointestinal Tract by Magnetic Resonance Imaging (MRI)"
Pharm. Res. 14, (1997), 1066-1072
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
"Magnetic Resonance Imaging of solid oral dosage forms in the rat intestinal tract in vivo"
APV 42nd Annual meeting 1996
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
"Magnetic Resonance Imaging of a tablet formulation in vivo in the gastrointestinal tract of the rat"
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 22, (1995), 304-305
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr

“Double contrast MRI technique for the visualization of tablets in vivo in the gastrointestinal tract in vivo”

Conferencia International sobre MRI de Abdomen y Pelvis – Nuevas técnicas y medios de contraste

Munich, 1995 (Poster)

- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr

“Visualization of solid oral dosage forms in the GI tract by combined ¹H- and ¹⁹F MRI”

23rd International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials

Kyoto, Japón 1996 (Poster)

- J. Rosenberg, M. Degenhardt, M. Mägerlein, K. Fastnacht, G. Berndl, J. Breitenbach

“Melt extrusion: Assessing the potential of poorly soluble drugs to form glass solutions”

226th ACS National Meeting, Septiembre 7-11, 2003, Ciudad de New York (presentación oral)

Abstract of papers American Chemical Society, Vol 226, no. 1-2, 2003, página PMSE 128, XP009054930 (ISSN: 0065-7727)

- J. Rosenberg

“Pellets durch Schmelzextrusion”

APV seminar Junio 24, 2003 Bielefeld, Alemania (presentación oral)

- J. Rosenberg, B. Liepold, U. Reinhold, G. Berndl, J. Breitenbach, T. Hantke

“Formulation of insoluble drug compounds by Meltrex®-technology”

Proc. 4th World Meeting ADRITELF / APV / APGI, Florencia, 8/11 Abril 2002

- J. Breitenbach, B. Liepold, J. Neumann, M. Mägerlein, U. Reinhold, J. Rosenberg, Ch. Vollgraf, J. Zeidler

“Modified Release Metoprolol tablets by melt extrusion and on-line calendering”

Proceedings 26th Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater. (1999), 941-942

- J. Rosenberg, G. Berndl, J. Breitenbach, B. Liepold, M. Maegerlein, U. Reinhold

“Meltrex®-formulations containing solid solutions of nearly insoluble drugs: Formation of nanoparticles on dissolution in water”

Proceedings 28th Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater. (2001), 738-739

- M. Mägerlein, D. Gessner, J. Rosenberg, J. Breitenbach, H. Seidel

“Miscibility of Span 40 and Kollidon VA-64: Characterization of mixtures and impact on pharmaceutical parameters”

International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials

Glasgow, Gran Bretaña 2003 (Poster)

- J. Rosenberg, M. Degenhardt, J. Breitenbach, M. Mägerlein, G. Berndt, T. Hantke

“Amorphous embedding of a lipophilic drug substance by Meltrex® - technology”

Proc. 7th European Symposium on Controlled Drug Delivery

Noordwijk aan Zee (Netherlands), April 3-5, 2002 (Poster)

- J. Breitenbach, B. Liepold, K. Fastnacht, T. Hantke, J. Neumann, M. Mägerlein, B. Rehbock, U. Reinhold, J. Rosenberg, W. Schrof, C. Vollgraf, J. Zeidler

Screening tool for solid dispersions, mapping of drugs and dissolution behaviour: Confocal Raman spectroscopy”

Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences

San Francisco, April 16 – 20, 2000 (Poster)

- J. Rosenberg

“Bioavailability Enhancement by Melt Extrusion”

AAPS Conference “Pharmaceutics and Drug Delivery”

Filadelfia, PA, Junio 7-9, 2004 (presentación oral)

- J. Rosenberg

“A new approach to a classic challenge: What are the significant trends in the development of poorly water-soluble drugs?”

4th Annual European Drug Delivery Partnerships Conference

París, Francia, April 28, 2005 (presentación oral)

- J. Rosenberg

"Schmelzextrusion von Wirkstoffen mit PVP-Polymeren: MELTREX – Potential zur Freisetzungsteuerung und Erhöhung der Bioverfügbarkeit"

APV seminar "Extrusion in development and production" 02 Junio 2005, Bielefeld, Germany (presentación oral)

- J. Rosenberg, M. Degenhardt, C. Pujara, H. van Lishaut, K. Marsh:

"NanoMorph® – SOLIQS's nanoparticle platform enhancing bioavailability and source for early tox formulations"

Presentación interna de poster (Volwiler Scientific Meeting Septiembre 2005)

- M. Degenhardt, B. Liepold, M. Mägerlein, J. Rosenberg, V. Vucenovic:

"SoliSolv™ – SOLIQS's new solvent for screening systems and liquid formulation concepts"

Presentación interna de poster (Volwiler Scientific Meeting Septiembre 2005)

- M. Mägerlein, J. Rosenberg, B. Liepold, J. Zeidler, J. Breitenbach:

"An on-line melt-shaping technology mimicking a multiparticulate system like Metoprolol Beloc-ZOK™"

Presentación interna de poster (Volwiler Scientific Meeting Septiembre 2005)

- J. Rosenberg, B. Liepold, J. Morris, E. Schmitt:

"The next generation: Meltrex® paving the way for Kaletra's enhanced bioavailability"

Presentación interna de poster (Volwiler Scientific Meeting Septiembre 2005)

- J. Rosenberg, M. Knobloch, K. Marsh, J. Breitenbach:

"Overcoming biological barriers for insoluble drug actives: Meltrex technology for enhancement of bioavailability of ABT-869"

Presentación interna de poster (Volwiler Scientific Meeting Septiembre 2005)

- J. Rosenberg

"Oral dosage forms: Novel technologies and considerations"

SMi Drug Delivery Global Summit, 20 Sep 2006, Londres (presentación oral)

- J. Rosenberg:

"Manufacturing of Pharmaceutical Dosage Forms using Melt-extrusion Technology",

en: U. Bröckel, W. Meier, G. Wagner (Ed.): Product Design and Engineering", Wiley-VCH

Verlag, Weinheim (2007), Volumen 1, página 247-257

- Neeraj Gupta, Boon-Cher Goh, Ross Soo, Chiung Ing Wong, Jun Zhang, Bernd Liepold, Jörg Rosenberg, Martin Knobloch, Joyce Steinberg, Rod Humerickhouse:

"Relative bioavailability study of multiple receptor tyrosine kinase inhibitor ABT- 869 for comparison of oral solution and tablet formulation"

American Association of Cancer Research (AACR-NCI-EORTC International Conference; Presentación en Poster)

- J. Kanzer, S. Hupfeld, I. Tho, J. Rosenberg, M. Mägerlein, G. Fricker, M. Brandl:

"Melt Extrudates do form Nanosuspensions upon Dispersion in aqueous medium"

Poster AAPS 2008

MEMBRESÍAS

Gesellschaft Deutscher Chemiker (Sociedad Química Alemana), desde 1979

27

IN THE COLOMBIAN PATENT OFFICE
(SUPERINTENDENCY OF INDUSTRY AND TRADE)

Applicant: Abbott Laboratories

Filed: February 27, 2006

Priority application: US 10/650,178 of August
28, 2003

For: SOLID PHARMACEUTICAL DOSAGE
FORM

Colombian Applications numbers:

06-019.306

06-019.306 A(Divisional filed on September,
2010)

DECLARATION OF JÖRG ROSENBERG, PH.D.

1. I am Jörg Rosenberg, a resident of Germany. I am employed by Abbott GmbH & Co. KG, a subsidiary of Abbott Laboratories. I am a Director in the pharmaceutical drug development organization of Abbott GmbH & Co. KG, and have been heading the Pharmaceutical Development group within the SOLIQS drug delivery business unit of Abbott GmbH & Co KG from 2005 to 2010. I received my Ph.D. in organic and bioorganic chemistry from Free University Berlin, Berlin, Germany. I have more than 20 years experience in the field of pharmaceutical formulations, and have developed and

created a number of formulation platforms to improve the bioavailability of poorly water soluble pharmaceutical actives. A copy of my curriculum vitae is attached herewith.

2. I am a co-inventor of the above-identified patent application (hereinafter the '442 application), and I am familiar with the invention described therein. One aspect of the '442 application describes a solid dosage form comprising ritonavir, lopinavir, a pharmaceutical acceptable water-soluble polymer having a Tg of at least 50 °C, and a pharmaceutically acceptable surfactant having an HLB value of from 4 to 10. Non-limiting examples of this solid dosage form are provided in Examples 2, 3, 4 and 5 of the '442 application.
3. It was totally unexpected that surfactants having an HLB value of from 4 to 10 can significantly improve the bioavailability of ritonavir and lopinavir in solid dosage forms.
4. Span 20 is a surfactant having a HLB value of 8.6 ± 1 , while Cremophor RH40 is another surfactant having a HLB value of between 14 and 16.
5. As demonstrated by Example 2 of the '442 application, the use of Span 20 drastically improved the bioavailability of ritonavir and lopinavir as compared to the use of Cremophor RH40 (Example 1 of the '442 application) or without the use of any surfactant (Comparative Example of the '442 application).
6. Lauroglycol FCC is a surfactant having an HLB value of 4.
7. Lauroglycol FCC (Gattefosse) was used to prepare a composition containing 6% w/w ritonavir, 24% w/w lopinavir, 61% w/w copovidone, 8% lauroglycol FCC and 1% Aerosil 200. The bioavailability of ritonavir and lopinavir in this composition was comparable to a reference tablet similar to that of Example 2 of the '442 application. Specifically, when the composition was administered to dogs, lopinavir and ritonavir

AUCs had point estimates of 0.80 and 0.82, respectively, relative to those of the reference tablet.

8. Vitamin E-TPGS (Eastman) is a surfactant having an HLB value of 13.
9. Vitamin E-TPGS was used to prepare a composition containing 6% w/w ritonavir, 24% w/w lopinavir, 61% w/w copovidone, 8% Vitamin E-TPGS and 1% Aerosil 200. When the composition was administered to dogs, the ritonavir and lopinavir plasma concentrations were barely above the limits of quantitation in all dogs tested. Lopinavir AUC was 0.32 µg/ml, and ritonavir plasma concentrations had $C_{\max}$ values of less than 15 ng/ml for 10 of 11 dogs.
10. All statements made herein of my own knowledge are true and all statements made upon information and belief are believed to be true.

11 April 2012

Date

Jörg Rosenberg
Jörg Rosenberg

Dr. Jörg Rosenberg

EXPERIENCE

ABBOTT GMBH & CO KG

Director

Heading a pharmaceutical development group within Abbott GmbH & Co KG since 01/2011

ABBOTT GMBH & CO KG

Director SOLIQS

heading Pharmaceutical Development group within SOLIQS since 12/2006

ABBOTT GMBH & CO KG

Associate Director SOLIQS

heading Pharmaceutical Development group within SOLIQS since 09/2005

ABBOTT GMBH & CO KG (since 2001)

Associate Research Fellow SOLIQS

since 1997

- Principal formulator within different drug delivery projects including manufacturing of clinical trial samples.
- Discovered and developed formulations and processes to improve the dissolution rate and bioavailability of poorly water soluble pharmaceuticals
- Responsible as "Head of production" according to German law from 02/2006 to 01/2011 for manufacturing of medication for use in humans within clinical studies.

KNOLL AG / BASF PHARMA

1992 – 1997

Associate Research Fellow in Corporate R&D

KNOLL AG / BASF PHARMA

1986 – 1991

Research Investigator Scientist/Senior Research Scientist in Corporate R&D

EDUCATION

FREE UNIVERSITY BERLIN, Berlin, Germany 1977 - 1986

Ph.D. summa cum laude in Organic and Bioorganic Chemistry 1986

Synthesized diastereomeric and enantiomeric lipids and studied their self-organization in water using different analytical methods.

FREE UNIVERSITY BERLIN, Berlin, Germany

Diploma ("*Diplom*") in Organic Chemistry 1983

PUBLICATIONS AND CONFERENCES

- J.H. Fuhrhop, P. Schnieder, J. Rosenberg, E. Boekema
 "The chiral bilayer effect stabilizes micellar fibres", J. Am. Chem. Soc. 109, (1987), 3387-3390
- J. Breitenbach, G. Berndl, J. Neumann, J. Rosenberg, D. Simon, J. Zeidler
 "Solid Dispersions By An Integrated Melt Extrusion System",
 Proceed 25th International Symposium Controlled Release Bioact. Mater. (1998), 804-805
- J. Breitenbach, S. Grabowski, J. Rosenberg
 "Extrusion von Polymer-Wirkstoff-Gemischen zur Herstellung von Arzneiformen",
 Spektrum der Wissenschaft 11, (1995), 18-19
- V. Christmann, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
 "Simultaneous In Vivo Visualization and Localization of Solid Oral Dosage Forms
 in the Rat Gastrointestinal Tract by Magnetic Resonance Imaging (MRI)
 Pharm. Res. 14, (1997), 1066-1072
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
 "Magnetic Resonance Imaging of solid oral dosage forms in the rat intestinal tract
 in vivo"
 APV 42nd Annual meeting 1996
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
 "Magnetic Resonance Imaging of a tablet formulation in vivo in the gastrointestinal
 tract of the rat"
 Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 22, (1995), 304-305
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
 "Double contrast MRI technique for the visualization of tablets in vivo in the
 gastrointestinal tract in vivo"
 International Conference on MRI of the Abdomen and Pelvis – New techniques and
 contrast media
 Munich, 1995 (Poster)
- V. Christmann, B. Elger, J. Rosenberg, J. Seega, C.M. Lehr
 "Visualization of solid oral dosage forms in the GI tract by combined ¹H- and ¹⁹F-
 MRI"

23rd International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials
Kyoto, Japan 1996 (Poster)

- J. Rosenberg, M. Degenhardt, M. Mägerlein, K. Fastnacht, G. Berndt, J. Breitenbach
"Melt extrusion: Assessing the potential of poorly soluble drugs to form glass solutions"
226th ACS National Meeting, September 7-11, 2003, New York City (oral presentation)
Abstract of papers American Chemical Society, Vol 226, no. 1-2, 2003, page PMSE 128, XP009054930 (ISSN: 0065-7727)
- J. Rosenberg
"Pellets durch Schmelzextrusion"
APV seminar June 24th, 2003 Bielefeld, Germany (oral presentation)
- J. Rosenberg, B. Liepold, U. Reinhold, G. Berndt, J. Breitenbach, T. Hantke
"Formulation of insoluble drug compounds by Meltrex®-technology"
Proc. 4th World Meeting ADRITELF / APV / APGI, Florence, 8/11 April 2002
- J. Breitenbach, B. Liepold, J. Neumann, M. Mägerlein, U. Reinhold, J. Rosenberg, Ch. Vollgraf, J. Zeidler
"Modified Release Metoprolol tablets by melt extrusion and on-line calendaring"
Proceedings 26th Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater. (1999), 941-942
- J. Rosenberg, G. Berndt, J. Breitenbach, B. Liepold, M. Mägerlein, U. Reinhold
"Meltrex®-formulations containing solid solutions of nearly insoluble drugs: Formation of nanoparticles on dissolution in water"
Proceedings 28th Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater. (2001), 738-739
- M. Mägerlein, D. Gessner, J. Rosenberg, J. Breitenbach, H. Seidel
"Miscibility of Span 40 and Kollidon VA-64: Characterization of mixtures and impact on pharmaceutical parameters"
International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials
Glasgow, Great Britain 2003 (Poster)
- J. Rosenberg, M. Degenhardt, J. Breitenbach, M. Mägerlein, G. Berndt, T. Hantke
"Amorphous embedding of a lipophilic drug substance by Meltrex® - technology"
Proc. 7th European Symposium on Controlled Drug Delivery
Noordwijk aan Zee (Netherlands), April 3-5, 2002 (Poster)
- J. Breitenbach, B. Liepold, K. Fastnacht, T. Hantke, J. Neumann, M. Mägerlein, B. Rehbock, U. Reinhold, J. Rosenberg, W. Schrof, C. Vollgraf, J. Zeidler
"Screening tool for solid dispersions, mapping of drugs and dissolution behaviour: Confocal Raman spectroscopy"
Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences
San Francisco, April 16 – 20, 2000 (Poster)
- J. Rosenberg
"Bioavailability Enhancement by Melt Extrusion"
AAPS Conference "Pharmaceutics and Drug Delivery"
Philadelphia, PA, June 7-9, 2004 (oral presentation)
- J. Rosenberg
"A new approach to a classic challenge: What are the significant trends in the development of poorly water-soluble drugs?"
4th Annual European Drug Delivery Partnerships Conference
Paris, France, April 28th, 2005 (oral presentation)
- J. Rosenberg
"Schmelzextrusion von Wirkstoffen mit PVP-Polymeren: MELTREX – Potential zur Freisetzungsteuerung und Erhöhung der Bioverfügbarkeit"

Dr. Jörg Rosenberg

APV seminar „Extrusion in development and production“ 02 June 2005, Bielefeld, Germany (oral presentation)

- J. Rosenberg, M. Degenhardt, C. Pujara, H. van Lishaut, K. Marsh:
“NanoMorph® – SOLIQS’s nanoparticle platform enhancing bioavailability and source for early tox formulations”
Internal poster presentation (Volwiler Scientific Meeting September 2005)
- M. Degenhardt, B. Liepold, M. Mägerlein, J. Rosenberg, V. Vucenovic:
“SoliSolv™ – SOLIQS’s new solvent for screening systems and liquid formulation concepts”
Internal poster presentation (Volwiler Scientific Meeting September 2005)
- M. Mägerlein, J. Rosenberg, B. Liepold, J. Zeidler, J. Breitenbach:
“An on-line melt-shaping technology mimicking a multiparticulate system like Metoprolol Beloc-ZOK™”
Internal poster presentation (Volwiler Scientific Meeting September 2005)
- J. Rosenberg, B. Liepold, J. Morris, E. Schmitt:
“The next generation: Meltrex® paving the way for Kaletra’s enhanced bioavailability”
Internal poster presentation (Volwiler Scientific Meeting September 2005)
- J. Rosenberg, M. Knobloch, K. Marsh, J. Breitenbach:
“Overcoming biological barriers for insoluble drug actives: Meltrex technology for enhancement of bioavailability of ABT-869”
Internal poster presentation (Volwiler Scientific Meeting September 2005)
- J. Rosenberg
“Oral dosage forms: Novel technologies and considerations”
SMi Drug Delivery Global Summit, 20 Sep 2006, London (oral presentation)
- J. Rosenberg:
“Manufacturing of Pharmaceutical Dosage Forms using Melt-extrusion Technology”,
in: U. Bröckel, W. Meier, G. Wagner (Ed.): Product Design and Engineering", Wiley-VCH Verlag, Weinheim (2007), Volume 1, page 247-257
- Neeraj Gupta, Boon-Cher Goh, Ross Soo, Chiung Ing Wong, Jun Zhang, Bernd Liepold, Jörg Rosenberg, Martin Knobloch, Joyce Steinberg, Rod Humerickhouse:
“Relative bioavailability study of multiple receptor tyrosine kinase inhibitor ABT-869 for comparison of oral solution and tablet formulation”
American Association of Cancer Research (AACR-NCI-EORTC International Conference; Poster presentation)
- J. Kanzer, S. Hupfeld, I. Tho, J. Rosenberg, M. Mägerlein, G. Fricker, M. Brandl:
“Melt Extrudates do form Nanosuspensions upon Dispersion in aqueous medium”
Poster AAPS 2008

MEMBERSHIPS

Gesellschaft Deutscher Chemiker (German Chemical Society), since 1979