



Señor Jefe,

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-042169-00012-0000

Fecha: 2010-12-22 14:20:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eva: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

dad
rior

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-042169-00012-0000

Fecha: 2010-12-22 14:20:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eva: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

Referencia : Expediente N° 06-042169

Asunto : Contestación al Oficio 12501 del 23 de septiembre de 2010 a la Solicitud de Patente de Invención titulada "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE PARA EL TRATAMIENTO DEL SIDA Y PROCESO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE".

Solicitante: PROCAPS S.A.

Yo, **REINALDO PINILLA MORENO**, abogado con tarjeta profesional N° 91563 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderado de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, como consta en el documento de poder anexo a la presente, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento la debida contestación a la oposición presentada contra la solicitud de patente de Invención titulada "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE PARA EL TRATAMIENTO DEL SIDA Y PROCESO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE", solicitada por mi mandante.

1. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

- 1.1 La solicitud objeto de la presente fue radicada en la Superintendencia de Industria y Comercio el 5 de mayo de 2006, bajo el número 06042169 y fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 576 y fue solicitado el examen de patentabilidad el pasado 7 de noviembre de 2007.

- 1.2 Mediante escrito radicado el 14 de agosto de 2008 el Doctor José Luis Reyes Villamizar en calidad de apoderado de la sociedad LA FRANCOL S.A. con domicilio en la ciudad de Cali, Valle, presentó oposición una vez surtida la publicación en la gaceta oficial colombiana.
- 1.3 Mediante Oficio 12501 del 23 de septiembre de 2010, ese despacho evaluó de fondo la presente y encontró que la solicitud no tiene sustento con base en el artículo 30 de la Decisión 486 de la CAN. Adicionalmente se refiere a que no cumple con el requisito de Altura Inventiva respecto a la combinación de documentos del arte anterior, D1: WO9507696; y, D2: WO0050007.
- 1.4 La solicitud colombiana 06042169, tiene por objeto una composición farmacéutica en solución transparente para el tratamiento del SIDA. Particularmente, la invención comprende en combinación: (a) Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable; (b) un solvente que comprende alcohol tetrahidrofurfurílico polietilenglicol éter; (c) un elevador de absorción que comprende propilenglicol monocaprilato; (d) un antioxidante farmacéuticamente aceptable elegido entre butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno o una combinación de los mismos; y, (e) agua.
- 1.5 Como tal, antes que nada el examinador se refiere a que no hay sustento con base el artículo 30 de la Decisión 486 de la CAN. No obstante, no es claro por qué se ha de determinar la falta de sustento, toda vez que la descripción define claramente las sustancias que se vinculan dentro de la reivindicación. De hecho, la descripción se refiere a *"Según la invención, para solubilizar eficazmente el principio activo, el solvente puede elegirse a partir de poderosos solubilizantes tales como... (...)"* y se refiere a los compuestos mediante los cuales se han hecho estudios y son aquellos los cuales la composición de la invención se ha definido, particularmente se refiere a Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable cuya combinación novedosa para resolver el objeto de la invención y crear una composición que combina varias sustancias para ello, comprende un solvente de alcohol tetrahidrofurfurílico polietilenglicol éter, página 5 párrafo tres en la línea 4 y 5; un elevador de absorción que comprende propilenglicol monocaprilato, página 6, cuarto párrafo, línea 2; un antioxidante farmacéuticamente aceptable elegido entre butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno o una combinación de los mismos en la página 7, primer párrafo en la línea 2; y, agua. En ningún caso no se ha definido ninguna de las sustancias por lo que el hecho que no haya sustento no es claro. De hecho, se define particularmente las sustancias preferidas para la presente invención, seguido de un porcentaje sobre el cual es viable tal adición para conformar dicha composición. Igualmente, adelante se refiere a varios estudios de compañías manufactureras *"que algunos excipientes además de cumplir la función de solubilidad*



del principio activo, elevan la absorción para formulaciones en cápsula de gelatina blanda (...)” y particularmente se describen los exipientes elevadores de absorción. Como se nota en la presente invención, el objeto no es proteger sustancias aisladas, el objeto es proteger una composición novedosa, una composición desarrollada para aumentar la absorción y biodisponibilidad del ritonavir, que ha de mejorar su función durante su aplicación y que a la fecha no ha sido revelado en el arte anterior. El arte anterior no ha estudiado tal fenómeno de absorción y biodisponibilidad del ritonavir y ello es la esencia de las patentes, proteger los avances y desarrollos encaminados a mejorar la vida del ser humano. Su intención es llegar a combinar, reemplazar y modificar sustancias con el fin último de mejorar la vida y los desarrollos farmacéuticos. Así las cosas, buscar dentro de todas las sustancias posibles como se puede mezclar y combinar sustancias para mejorar una función de un activo, debe, a todas luces, ser objeto de protección.

1.6 A fin de precisar la invención, presentamos en ese despacho una nueva descripción, definiendo entonces la formulación sobre la cual se desea proteger y que compone la composición objeto de la invención, agrupando particularmente las sustancias reivindicadas de manera que así entonces se cumple con lo requerido por ese despacho. Es necesario aclarar, que definir explícitamente cuales son las sustancias específicas de la presente, dentro de aquellas reveladas dentro de la descripción, no amplían la materia, por el contrario la precisan aún más conforme lo indica el señor examiador y por lo tanto sustentan la materia reivindicada.

1.7 Así las cosas, se cumple con el propósito de la invención que solucionar el problema como objeto de la presente que es la administración oral de Ritonavir limitada tanto por disolución como permeabilidad, convirtiéndola en un activo de la Clase IV en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico. Ritonavir, es un activo hidrofóbico y de baja biodisponibilidad oral, que logra mediante la adición del solvente que comprende alcohol tetrahidrofurfurílico polietilenglicol éter, un elevador de absorción, un antioxidante y una cantidad controlada de agua para formar un sistema básico cuya finalidad es la de originar una fina combinación aceite/agua en microemulsión tipo SMEDDS, la cual una vez administrada por vía oral y por la motilidad del estómago y del intestino, provee la agitación requerida para la autoemulsificación en vivo, dando como resultado una perfecta distribución de partículas para su absorción en un rango entre 0.02 y 2000 micrones. Por lo tanto, un sistema SMEDDS en una formulación, se usa como alternativa respecto a formulaciones orales convencionales, para asegurar biodisponibilidad.

1.8 Con la formulación de la presente invención, donde normalmente el log P del Ritonavir es 4, se puede bajar a un valor cercano al ideal del log Po, entre 2 y 3, de manera que la

formulación de la presente invención puede conseguir máxima absorción en el Tracto Gastro Intestinal.

- 1.9 Como tal, el arte anterior basa su composición con base en glicerinas y surfactantes y para solubilizar el activo el arte anterior D1 usa (1) propilenglicol; (2) etano; y, (3) polietilenglicol 540. A diferencia, la presente sólo utiliza alcohol tetrahidrofurfurilico polietilenglicol éter.
- 1.10 Este documento anterior D1 se refiere composiciones que comprenden un inhibidor de proteasa HIV. Evidentemente este documento D1, no revela el mismo solvente y no utiliza un elevador de absorción además que D1 requiere de aditivos, glicerina y Glicérido poliglicolizado como surfactante, por lo que a luz de dicha comparación no soluciona el objeto principal de la presente solicitud, conformar una composición de rápida disolución y consecuentemente mayor actividad terapéutica del activo en el organismo. Por lo tanto, esta anterioridad no es revelante y comparable desde el punto de vista de novedad y/o altura o nivel inventivo con la presente solicitud.
- 1.11 Así las cosas, el documento D1 del arte es relevante como compuesto farmacéuticos con condiciones de elevación de absorción de inhibidores de proteasa HIV que son solubilizados mediante el alcohol tetrahidrofurfurilico polietilenglicol éter. Se evidencia en dichos documentos, que aunque se relacionan con inhibidores de proteasa HIV, ninguno se refiere a solucionar sus condiciones de absorción y solubilidad.
- 1.12 Ahora bien, el examinador se refiere al documento D2 como relevante simplemente por que adiciona en uno de sus apartes en la descripción el ritonavir como agente hidrofóbico para conformar una composición acuosa clara, pero en ningún aparte se ha estudiado en dicho documento D2, particularmente el comportamiento del ritonavir, porcentajes aptos para que la mezcla o combinación sea adecuada para conformar una composición de mejorada disolución y consecuente mayor actividad terapéutica del activo en el organismo. De hecho, en D2 se definen una cantidad de activos en general tratando de acumular todos los activos posibles sobre los cuales es aplicable en teoría de conformar una composición acuosa clara, pero particularmente no define una composición que incluye (a) Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable; (b) un solvente para solubilizar el Ritonavir, donde el solvente está presente en una cantidad de 5% a 68% del peso total de la composición y comprende alcohol tetrahidrofurfurilico polietilenglicol éter; (c) un elevador de absorción que está presente en una cantidad entre 15% a 50% por peso total de la composición, que comprende propilenglicol monocaprilato; (d) un antioxidante farmacéuticamente aceptable elegido entre butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno o una combinación de los mismos; y, (e) agua.



- 1.13 En general, D2 define, como lo evidencia el señor examinador en su escrito, que comprende solubilizantes y surfactantes y define un sin número de ellos, tales como alcoholes y polioles, éteres de polietilenglicol, propilenglicol ésteres, etc. Particularmente no define un antioxidantes sino que por el contrario sólo define en general que se podría utilizar.
- 1.14 Para sustentar la adición de las cantidades precisas para conformar la composición de la invención, presentamos anexo a la presente un estudio de laboratorio con los resultados obtenidos respecto de los cuales la formulación de la invención es susceptible de combinación y fabricación para cumplir con el problema planteado, mejorar una composición de Ritonavir de rápida disolución y consecuentemente mayor actividad terapéutica del activo en el organismo.
- 1.15 Con el ánimo de precisar la invención presentamos a ese despacho un nuevo capítulo reivindicatorio que define claramente la formulación objeto de la presente.
- 1.16 Dado que la presente solicitud en relación con los documentos aportados no están relacionado con el mismo objeto, solicito a usted se sirva declarar novedosa, de altura inventiva y de aplicación industrial con base en el nuevo capítulo reivindicatorio aquí anexo, presentado a la presente invención y continuar con el proceso de registro de Patente de invención denominada **"UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE PARA EL TRATAMIENTO DEL SIDA Y PROCESO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE"**.
- 1.17 Con lo anterior esperamos haber cumplido con los requerimientos exigidos por este despacho y solicitamos se practique un nuevo examen de fondo conforme el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en consecuencia sea concedida la presente conforme el nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente.

2. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 2.1 Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 2.2 Artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 2.3 En las demás normas concordantes.

3. ANEXOS.

- 3.1 NUEVAS REIVINDICACIONES.
- 3.2 NUEVO CAPÍTULO DESCRIPTIVO.
- 3.3 ESTUDIO DE COMPORTAMIENTO

4. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Carrera 13 N° 119-95 Oficina 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,


REINALDO PINILLA MORENO

C.C. 80'425.609

T.P. 91563 del C.S.J.

PATENTE DE INVENCION

TÍTULO: UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE PARA EL TRATAMIENTO DEL SIDA Y PROCESO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE.

RESUMEN CON EL OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica en solución transparente para el tratamiento del SIDA y proceso para preparar dicha composición farmacéutica en solución transparente. Particularmente, la invención se refiere a una composición farmacéutica en solución transparente que comprende en combinación: (a) Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable; (b) uno o más solventes farmacéuticamente aceptables o la mezcla de los mismos; (c) al menos un elevador de absorción farmacéuticamente aceptable; (d) por lo menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y, (e) agua. Adicionalmente, la invención proporciona el proceso para preparar dicha composición farmacéutica en solución transparente que comprende disolver el Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable para producir una solución transparente; y, encapsular dicha solución transparente.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento del SIDA en solución transparente que comprende en combinación: (a) Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable; (b) uno o más solventes farmacéuticamente aceptables o la mezcla de los mismos; (c) al menos un elevador de absorción farmacéuticamente aceptable; (d) por lo menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y, (e) agua. Adicionalmente, la invención proporciona el proceso para preparar dicha composición farmacéutica en solución transparente que comprende disolver el Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable para producir una solución transparente; y, encapsular dicha solución transparente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION.

Un retrovirus designado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente etiológico de la compleja enfermedad que incluye la destrucción progresiva del sistema inmune (síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SIDA) y la degeneración del sistema nervioso central y periférico. Este virus era conocido anteriormente como LAV, HTLV-III o ARV. Una característica común de la replicación de los retrovirus es el enorme procesamiento post-traducciona! de poli-proteínas precursoras por una proteasa codificada por el virus para generar proteínas virales maduras que se requieren para la función y el ensamblaje del virus. La inhibición de este procesamiento impide la producción de virus normalmente infecciosos. Por ejemplo, Kohl, N. E. y otros, Proc. Nat. Acad. Sci., 85, 4686 (1988), demostraron que la inactivación genética de la proteasa codificada por VIH daba como resultado la producción de partículas virales inmaduras no infecciosas. Estos resultados indican que la inhibición de la proteasa del VIH representa un método viable para el tratamiento del SIDA y la prevención o tratamiento de la infección por VIH. La secuencia de nucleótidos de VIH muestra la presencia de un gen pol en una

secuencia de lectura abierta [Ratner, L. y otros., Nature, 313, 277 (1985)]. La homología de secuencia de aminoácidos proporciona evidencia de que el gen “pol” codifica la transcriptasa inversa, una endonucleasa y una proteasa de VIH [Toh, H. y otros., EMBO J., 1267 (1985); Power, M. D. y otros., Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L. H. y otros., Nature, 329, 351 (1987)].

El compuesto Ritonavit descrito en el documento de patente de EE.UU número US 5'541.206 del 30 de julio 1996 es un potente inhibidor de la proteasa de VIH, que es útil en la prevención de la infección por VIH y el tratamiento de la infección por VIH.

Un problema sustancial y persistente en el tratamiento del SIDA ha sido la capacidad del virus VIH para desarrollar resistencia a los agentes terapéuticos individuales empleados para tratar la enfermedad. Por lo tanto existe todavía la necesidad de una terapia eficaz que incluya un aumento sustancial de la velocidad de disolución en el organismo.

OBJETO DE LA INVENCION.

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es evitar las desventajas del arte previo. Más particularmente, un objeto principal de la presente invención es el crear una composición farmacéutica para el tratamiento del SIDA en solución transparente de rápida disolución y consecuentemente que tenga una mayor actividad terapéutica.

La presente invención cumple estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas.

Las características novedosas que se consideran como fundamento de la invención son expuestas en particular en las reivindicaciones adjuntas y las ventajas adicionales del mismo, se entenderán mejor sobre la descripción detallada siguiente con las modalidades preferidas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica en solución transparente para el tratamiento del SIDA y proceso para preparar dicha composición farmacéutica en solución transparente. Particularmente, la invención se refiere a una composición farmacéutica en solución transparente que comprende en combinación: (a) Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable; (b) uno o más solventes farmacéuticamente aceptables o la mezcla de los mismos; (c) al menos un elevador de absorción farmacéuticamente aceptable; (d) por lo menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y, (e) agua.

Según la invención, para solubilizar eficazmente el principio activo, el solvente puede elegirse a partir de poderosos solubilizantes tales como etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, acetato de etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monobutil éter, acetato de etilenglicol monobutil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol monofenil éter, etilenglicol monohexil éter, etilenglicol mono 2-etilhexil éter, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, acetato de dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monobutil éter, acetato de dietilenglicol monobutil éter, dietilenglicol monopropil éter, dietilenglicol monohexil éter, trietilenglicol monometil éter, trietilenglicol monoetil éter, trietilenglicol monobutil éter, trietilenglicol monopropil éter, alcohol tetrahidrofurfurilico polietilenglicol éter o polietilenglicol metoxi, o, una mezcla de dos o más de dichos solventes.

Preferiblemente el solvente puede elegirse a partir de dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, acetato de dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monobutil éter, acetato de dietilenglicol monobutil éter, dietilenglicol monopropil éter, dietilenglicol monohexil éter, alcohol tetrahidrofurfurilico polietilenglicol éter o polietilenglicol metoxi o, una mezcla de dos o más de dichos solventes.

Según la invención, el solvente o la mezcla de los mismos están presentes en una cantidad de 1 a 80% del peso total de la composición. En una modalidad preferida de la invención, el solvente o la mezcla de los mismos están presentes preferiblemente en una cantidad de 5% a 68% del peso total de la composición.

Para establecer una rápida disolución y consecuentemente una mayor actividad terapéutica es necesario un elevador de absorción.

Se ha encontrado, según estudios realizados por compañías manufactureras de excipientes, tales como Gattefossé (Francia), según el escrito "Excipientes de rutas orales" (Oral route excipients), que algunos excipientes además de cumplir la función de solubilidad del principio activo, elevan la absorción para formulaciones en cápsula de gelatina blanda. Por lo tanto, aumentan la biodisponibilidad del fármaco.

Así las cosas, excipientes elevadores de la absorción pueden ser elegidos del grupo constituido por propilenglicol caprilato, propilenglicol monocaprilato, propilenglicol monolaurato, propilenglicol caprilato/caprato, propilenglicol laurato, propilenglicol oleato, propilenglicol miristato, propilenglicol monoestearato y sus mezclas, que estos además de solubilizar el principio activo, aumentan su absorción y por lo tanto su biodisponibilidad.

Para maximizar la capacidad terapéutica del compuesto activo, el elevador de absorción debe estar presente en una cantidad entre 10% a 70% por peso total de la composición. Preferiblemente, debe estar presente en una cantidad entre 15% a 50% por peso total de la composición.

Por otro lado, el antioxidante puede ser elegido del grupo constituido por ácido ascórbico, ascorbil palmitato, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, metabisulfito potasico, propilgalato, formaldehído sulfoxilado sódico, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, dióxido de azufre, tocoferol, excipientes de tocoferol y sus mezclas.

Dicho antioxidante, según la invención, está presente en una cantidad de 0.001% a 0.1% del peso total de la composición.

Particularmente, la composición farmacéutica en solución transparente comprende, en una modalidad preferida de la invención, una combinación de (a) Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable; (b) un solvente para solubilizar el Ritonavir, donde el solvente está presente en una cantidad de 5% a 68% del peso total de la composición y comprende alcohol tetrahidrofurfurílico polietilenglicol éter; (c) un elevador de absorción que está presente en una cantidad entre 15% a 50% por peso total de la composición, que comprende propilenglicol monocaprilato; (d) un antioxidante farmacéuticamente aceptable elegido entre butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno o una combinación de los mismos; y, (e) agua.

Adicionalmente, la invención proporciona el proceso para preparar dicha composición farmacéutica en solución transparente que comprende disolver el Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable para producir una solución transparente; y, encapsular dicha solución transparente.

Según la invención, el proceso para preparar la composición farmacéutica en solución transparente, en primera etapa comprende disolver el Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable en: (a) uno o más solventes farmacéuticamente aceptables o la mezcla de los mismos; (b) al menos un elevador de absorción farmacéuticamente aceptable; (c) por lo menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y, (d) agua.

Para obtener la composición farmacéutica, la solución se mezcla hasta obtener una solución transparente.

Una vez obtenida la solución transparente, esta es encapsulada en cápsulas de gelatina.

Sólo se han ilustrado a manera de ejemplo algunas modalidades preferidas de la invención. En este respecto, se apreciará que la composición farmacéutica en solución transparente para el tratamiento del SIDA y proceso para preparar dicha composición farmacéutica en solución transparente, se puede escoger de una pluralidad de alternativas sin apartarse del espíritu de la invención según las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 1- Una composición farmacéutica en solución transparente **CARACTERIZADA PORQUE** comprende en combinación: (a) Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable; (b) un solvente para solubilizar el Ritonavir, donde el solvente está presente en una cantidad de 5% a 68% del peso total de la composición y comprende alcohol tetrahidrofurfurilico polietilenglicol éter; (c) un elevador de absorción que está presente en una cantidad entre 15% a 50% por peso total de la composición, que comprende propilenglicol monocaprilato; (d) un antioxidante farmacéuticamente aceptable elegido entre butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno o una combinación de los mismos; y, (e) agua.
- 2- Una composición farmacéutica en solución transparente según la reivindicación 1 **CARACTERIZADO PORQUE** dicho inhibidor de proteasa VIH está presente en dicha composición farmacéutica, en una cantidad entre el 5% y el 60% del peso total de la composición.
- 3- Una composición farmacéutica en solución transparente según la reivindicación 2 **CARACTERIZADO PORQUE** dicho antioxidante está presente en una cantidad de 0.001% a 0.1% del peso total de la composición.

-/-

ESTUDIO DE COMPORTAMIENTO



RITONAVIR CBG
Laboratorios Procaps S.A. – Grupo Des&tec
Alfredo Berthel - Jean Mario Castro – Obed Valenzuela

Ingredientes usados en la cápsula de RITONAVIR CBG y su función dentro de la formulación desarrollada:

DESCRIPCION	USO
RITONAVIR	PRINCIPIO ACTIVO
GLYCOFUROL	CO-SOLVENTE
CAPRYOL PGMC	ELEVADOR DE ABSORCIÓN
TRANSCUTOL HP	SOLVENTE
AGUA PURIFICADA	CO-SOLVENTE

Breve descripción de los ingredientes:

Glycofurol:

Use of glycofurol for the liquidization of pharmaceutical preparations containing more than 50% phosphatidyl choline with a high content of unsaturated fatty acids, which preparations can contain another active ingredient as well as phosphatidyl choline, and in which the viscosity so obtained permits filling into soft gelatine capsules.

Capryol PGMC:

Is used in oral and topical formulations, It is solubilizer and bioavailability enhancer for oral formulations.

Oral dosage forms					Functions				
Tablets	Chewable tablets	Soft capsules	Hard capsules	Oral liquid formulations	Bioavailability enhancer	Sustained release agent	Taste-masking agent	Lubricant	Solubilizer
		✓	✓	✓	✓				✓

Transcutol HP:

Is a highly purified product, offering greater than 99.9% purity. This grade is suitable for oral dosage forms. It is a high performance solubilizer/solvent for many poorly soluble compounds. It is soluble in both water and oil.

Oral dosage forms					Functions				
Tablets	Chewable tablets	Soft capsules	Hard capsules	Oral liquid formulations	Bioavailability enhancer	Sustained release agent	Taste-masking agent	Lubricant	Solubilizer
		✓	✓	✓					✓

16.

Preformulaciones probadas experimentalmente a escala I&D:

INGREDIENTES	PREFORMULACIONES RITONAVIR 100 mg CBG							
	CANTIDADES (mg/cap)							
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	No.8
RITONAVIR	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000
GLYCOFUROL	100.000	400.000	1000.000	100.000	500.000	660.000	720.000	200.000
CAPRYOL PGMC			200.000	300.000		200.000	200.000	300.000
CAPRYOL 90	300.000	300.000			200.000			
TRANSCUTOL HP	800.000	500.000		500.000				400.000
ALCOHOL ETILICO					240.000	240.000	180.000	
AGUA PURIFICADA								70.000
OBSERVACIONES	Translucida	Translucida	Translucida	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente Brillante

Conclusiones:

De acuerdo al cuadro anteriormente descrito, podemos decir que a través de una serie de experimentos, se escogió para Ritonavir 100 mg CBG la preformulación No.8, como formula para someter a estudios de estabilidad, debido a que fue la Preformulación que tuvo un mejor comportamiento respecto al tiempo de solubilidad y se obtuvo una total transparencia.