

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-023428- -00010-0000

Fecha: 2012-05-04 17:10:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 16

Re: PI.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para CLORHIDRATO DE 4-[[4-[[4-2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILO".-Clase A61K 31/505.-Expediente número 07-023.428.-

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 **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica, domiciliada en Beerse, Bélgica, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **19300**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 29 de Marzo de 2012 y notificada por Edicto fijado el 13 de Abril del mismo año, en cuanto hace a la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia, por una supuesta falta de **Nivel Inventivo** de dicha solicitud.

2. FUNDAMENTOS

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución Número **19300** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada de ninguna manera se consideró el alcance, objeto e importancia de la invención allí reclamada en su verdadera dimensión, esto es, no se consideró el valioso aporte técnico que representan para el arte en cuestión la composición farmacéutica que es objeto de dicha solicitud denegada.

Es así que, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en respuesta al Concepto Técnico No. 2903 de Agosto 27 de 2010 (memorial de Noviembre 23 de 2010), en la Resolución impugnada, ese Despacho mantiene las objeciones frente al nivel inventivo de la invención, afirmando categóricamente que:

"es obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2, con el fin de mejorar o aumentar la biodisponibilidad de un fármaco en composiciones farmacéuticas

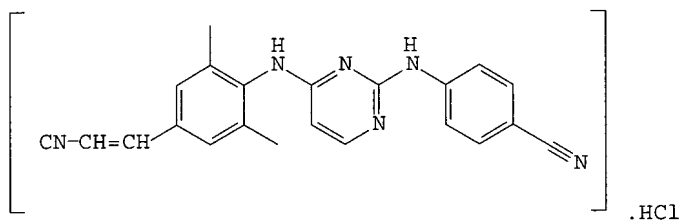
orales descritas en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud”.

En vista de lo anterior, a continuación me permito brindar argumentos técnicos que no sólo demostrarán a 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, sino que además establecerán que el análisis realizado es incorrecto, toda vez que se interpreta de manera errónea el arte previo; constituyéndose por lo tanto la negación de la solicitud en una clara violación al mencionado Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

3. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION DENEGADA

Ahora bien, con el fin de contextualizar los motivos por los cuales ese Despacho realiza una incorrecta valoración y evaluación del arte previo, me permito señalar a continuación las principales características y ventajas técnicas de la materia revelada en la solicitud de patente negada.

La invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende **la sal de clorhidrato** del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, es decir, con una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula:



Dicho 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, en particular su isómero E, ha demostrado tener una alta actividad en la inhibición de la replicación del VIH, tanto para virus de cepas silvestre como aquellos que son resistentes a uno o varios medicamentos. Sin embargo este compuesto se clasifica según el BCS (Biopharmaceutics Classification System) como clase 2, es decir un compuesto con baja solubilidad y alta permeabilidad lo que hace que tenga una biodisponibilidad baja:

		High Solubility	Low Solubility
Extensive Metabolism	Extensive Metabolism	CLASS 1 High Solubility Extensive metabolism (Rapid dissolution and ≥ 70% metabolism for Biowaiver)	CLASS 2 Low solubility Extensive metabolism
	Poor metabolism	CLASS 3 High solubility Poor metabolism	CLASS 4 Low solubility Poor metabolism

Así mismo, muchas sales del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo parecen presentar sólo un ligero incremento en la solubilidad, lo que hace que pertenezcan aún a la Clase 2 del BCS y por lo tanto tengan baja biodisponibilidad.

Es aquí donde la presente invención proporciona una solución nueva y ventajosa, al desarrollar una composición farmacéutica que comprende la sal de clorhidrato de 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, la cual de manera sorprendente es adecuada para formular en una forma de dosificación **oral sólida**, toda vez que brinda una alta biodisponibilidad y posee una baja higroscopicidad.

De esta forma la solicitud denegada proporciona una composición que es **veinte veces más biodisponible** que una composición **idéntica** que contenga el compuesto 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo como base libre, teniendo una biodisponibilidad comparable con la que exhibe una **solución oral** de la base libre en PEG400.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que para la persona versada en la materia sería evidente el gran aporte que hace la invención, toda vez que permite la formulación en una forma de dosificación farmacéutica oral, **sólida** de un compuesto clase 2 en el BCS, sin que pierdas sus propiedades farmacológicas y por el contrario aumentando su biodisponibilidad, y por lo tanto su eficacia terapéutica.

De otra parte, la solicitud revela que la mencionada sal de clorhidrato presente en la composición de la invención es cristalográficamente estable, teniendo ciertas formas cristalinas determinadas, y que dicha sal no es higroscópica por lo que hace que el 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo pueda ser formulado en una forma de dosificación oral sólida.

En este contexto, es pertinente señalar que la ya mencionada solución al problema planteado de ninguna manera es evidente frente al estado de la técnica, toda vez que dicha persona versada en la materia reconocería que no es posible predecir el efecto particular que tendría en la actividad y propiedades fisicoquímicas de un compuesto farmacéuticamente activo determinado hacer su derivatización a una sal u otra.

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

Habiendo ya contextualizado el objeto y el impacto que tiene la solicitud denegada, me permito reiterar que la composición farmacéutica que es objeto de dicha solicitud es a todas luces inventiva con respecto a las enseñanzas de las anterioridades citadas en la Resolución Número **19300**, esto es, los documentos **WO 2004/016581 (D4)** y **WO 03/016306 (D2)**.

Con el fin de demostrar este hecho, a continuación me permito exponer las principales razones que harían que la persona versada en la materia no pudiera de ninguna forma obtener la materia reclamada en la solicitud de negada partiendo de los documentos citados, razones que además dejan en claro la incorrecta interpretación que realiza ese Despacho del arte previo, interpretación que lo lleva a concluir de forma errónea con respecto a la patentabilidad de la solicitud.

4.1. Aunque la derivatización de un compuesto farmacéuticamente activo en sus sales es una práctica altamente difundida, la escogencia de una sal particular para su formulación no es de ninguna manera evidente y requiere de la inventiva del investigador.

En primer lugar, me permito resaltar que, si bien dentro del campo técnico de la invención generalmente se derivatizan los compuestos farmacéuticamente activos en sus sales en el proceso de formulación, el investigador no puede de ninguna manera predecir cuáles serán específicamente las propiedades del compuesto obtenido, en cuanto a su actividad biológica y su comportamiento fisicoquímico, por lo que no podría de antemano suponer que una u otra sal brindaría la solución al problema abordado.

En conexión con lo anterior me permito llamar la atención a ese Despacho a que este hecho es ampliamente aceptado dentro del ámbito farmacéutico, como lo demuestra por ejemplo la publicación "*Remington Farmacia*" citada en la Resolución impugnada¹:

"Lamentablemente, no se cuenta con un método confiable para predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original en las formas farmacéuticas".

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia reconocería que no es posible predecir si la formulación como una sal específica de un compuesto dado en

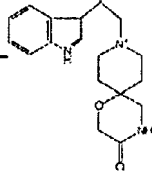
¹ AR Gennaro, "Remington Farmacia", 19ed E. Médica Panamericana, 1995, (Página 2233, 1ra Columna, D3)

realidad va a ser efectiva para obtener los resultados deseados, o incluso si es posible obtener una sal con un contraión particular²:

"Sin embargo, la formulación de sales no siempre funciona. Primero que todo, no es posible formar sales de compuestos neutros, y puede ser difícil formar sales de ácidos o bases muy débiles. Incluso si una sal estable puede ser formada, la conversión de dicha sal a un ácido o base libre poco soluble puede ocurrir tanto in vivo como in vitro. Por ejemplo, una sal de clorhidrato de una base libre puede inicialmente disolverse al pH bajo del estómago, pero al momento de entrar al intestino donde el pH aumenta, la concentración del medicamento se vuelve supersaturada con respecto a su solubilidad total de equilibrio de las especies ionizadas y no ionizadas a ese pH, la base libre puede precipitar, resultando en una absorción menos completa."

Es así como la persona versada en la materia reconocería que algunas sales pueden mejorar la solubilidad en agua del compuesto activo, pero dicha solubilidad se ve afectada por las condiciones particulares de pH que varían a lo largo del tracto gastrointestinal, y por lo tanto la derivatización no necesariamente conduce a una mayor biodisponibilidad del compuesto. Por ejemplo, para un compuesto antihipertensivo que es básico en su forma libre, las posibles sales aumentan significativamente la solubilidad en agua. Sin embargo, si se simula las condiciones estomacales (HCl 0,1M) o del intestino (buffer fosfato pH 7,5) el aumento de solubilidad no necesariamente conlleva a una mayor velocidad de disolución³:

Table 2
Improvement in solubility of a basic compound by forming salts [43].

	Solubility in water (mg/mL)	Dissolution rate (mg/min/cm ²)		
		0.1 M HCl	0.05 M phosphate buffer (pH7.5)	
Free base	<u>0.32</u>	<u>14.97</u>	<u>0.15</u>	
Acetate	24.20	20.36	15.69	←
Hydrochloride	<u>31.70</u>	<u>3.43</u>	<u>7.64</u>	
Tartrate	25.61	13.21	3.65	←
Sulfate	10.81	12.41	3.04	

Del caso anterior es evidente que el clorhidrato es el que presenta mayor aumento de la solubilidad del compuesto en agua, sin embargo, la velocidad de disolución en pH ácido es mucho menor incluso que la obtenida para la base libre y la velocidad de disolución en el pH intestinal, si bien mayor que la de la base libre, no

² Qiu Yihong, editor "Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical theory and practice" Elsevier Inc., 2009, página 424.

³ Kohsaku Kawakami, *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (2012) 480–495.

es la más alta de todas las sales probadas. Así mismo, la tabla antes presentada evidencia que para el caso del antihipertensivo estudiado el mejor comportamiento se obtiene con la sal de acetato, la cual aumenta significativamente la velocidad de disolución tanto a pH ácido como a pH 7.5, aún cuando el incremento de la solubilidad en agua no sea tan alto.

De dicha tabla es también claro que a pesar del hecho que el tartrato brinda una solubilidad ligeramente mejor que la obtenida por el acetato, la velocidad de disolución en pH intestinal es cuatro veces menor para el tartrato con respecto al acetato, por lo que no necesariamente tendría una absorción equiparable.

Adicionalmente, dentro del campo de la invención es conocido que al administrar oralmente un compuesto este puede atravesar las membranas biológicas básicamente por dos procesos pasivos: transcelular y paracelular, donde el primero de ellos implica la distribución dentro del centro lipídico de la membrana, mientras que el otro involucra el paso por poros llenos de agua. Así mismo, en el estado del arte se reconoce que el paso transcelular puede ocurrir a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, mientras que el paracelular ocurre casi exclusivamente en el intestino delgado⁴.

Consecuentemente, dependiendo del mecanismo particular de traspaso de las membranas biológicas que tenga el compuesto farmacéuticamente activo (mecanismo que dependerá del tamaño de la molécula y de su momento dipolar, entre otras propiedades fisicoquímicas) su biodisponibilidad se verá más o menos afectada por la formación de sales con ciertos contraiones particulares, toda vez que la velocidad de disolución de la sal al pH biológico del sitio donde ocurra la mayor absorción será determinante para dicha biodisponibilidad.

Es decir, si bien la derivatización en sales modula las propiedades fisicoquímicas de las moléculas, muchas veces el contraión corresponde a sólo un 10% o menos en peso de la estructura total, por lo que en gran medida el mecanismo particular de absorción de las sales dependerá de la estructura del compuesto original.

En vista de lo anterior, **resulta indiscutible que para la persona versada en la materia no sería evidente que al emplear una sal específica de un compuesto farmacológicamente activo se obtendría una biodisponibilidad mejorada, máxime cuando el efecto final obtenido debido a la derivatización puede variar según un gran número de factores fisicoquímicos propios de la molécula original.**

⁴ Smith, D.A Editor, "Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design", Willey-VCH, 2001, Pág. 38

Dentro de este contexto es pertinente resaltar que la misma solicitud se refiere a que otras sales del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo aún pertenecen al BCS clase 2 y por lo tanto la biodisponibilidad no se ve aumentada significativamente (página 4, descripción de la solicitud en estudio), lo que implica que no es posible predecir si la formación de sales realmente tendrá un efecto significativo en la biodisponibilidad de un compuesto.

Por lo tanto, **resulta un hecho sorprendente que la composición farmacéutica objeto de la solicitud denegada presente una biodisponibilidad veinte veces mayor que la obtenida por la base libre en una formulación oral con los mismos componentes (Tabla 3, página 68 de la descripción de la solicitud), toda vez que no era de ninguna manera posible predecir este comportamiento.**

En este sentido me permito resaltar que la composición de la invención presenta una biodisponibilidad comparable con la obtenida por la administración oral de una **solución** de la base libre en PEG400, lo cual sería reconocido por la persona versada en la materia como una ventaja técnica significativa.

Respecto a esta mejor biodisponibilidad de la composición de la invención me permito llamar la atención a ese Despacho a que de manera errónea la página 4 de la Resolución Número **19300** señala que *"era de esperarse que aumentara la biodisponibilidad del compuesto por cuanto el uso de humectantes, tipo polisorbato, es habitual para mejorar la velocidad de disolución, y por ende, la biodisponibilidad de un fármaco dado, en este caso, el clorhidrato de 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo"* lo que se constituye en una clara muestra de la incorrecta interpretación que ese Despacho realiza de la presente solicitud, que lo lleva a no reconocer el efecto técnico sorprendente obtenido en virtud de la invención denegada.

Es así como la página 66 de la descripción de la solicitud muestra claramente que el **Grupo I** de la tabla 3 de la página 68 corresponde a la **base libre en solución con PGA 400**, mientras que el **Grupo II** corresponde a una formulación sólida de **la base libre que contiene exactamente los mismos excipientes** que los incluidos en la formulación del **Grupo III**, el cual contiene el **clorhidrato** de 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo. Por lo tanto, la biodisponibilidad aquí demostrada no es debida de ninguna manera a los excipientes, como incorrectamente lo interpreta ese Despacho, sino que es el resultado de la inclusión en la composición de específicamente de la sal de clorhidrato del compuesto de interés.

De forma similar, la tabla 4 de la página 72 de la descripción de la solicitud muestra cómo la composición de la invención (como forma de dosificación **sólida**, un comprimido) muestra una biodisponibilidad **in vivo en humanos** comparable con la obtenida al tratar al paciente con una **solución de la base libre en PEG 400**. En este sentido, la página 69 de dicha descripción revela que el tratamiento A corresponde a dicha solución de la base libre, mientras que el tratamiento B es el comprimido antes analizado.

Es decir, **estos ensayos comprueban que de forma sorprendente al emplear el clorhidrato de 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo es posible obtener una biodisponibilidad equiparable a la de una solución de la base libre, resultado que, como se comprobó en el experimento anterior (tabla 3) no se debe a los excipientes adicionados sino a la derivatización del principio activo, es decir a que corresponda a una sal de clorhidrato.**

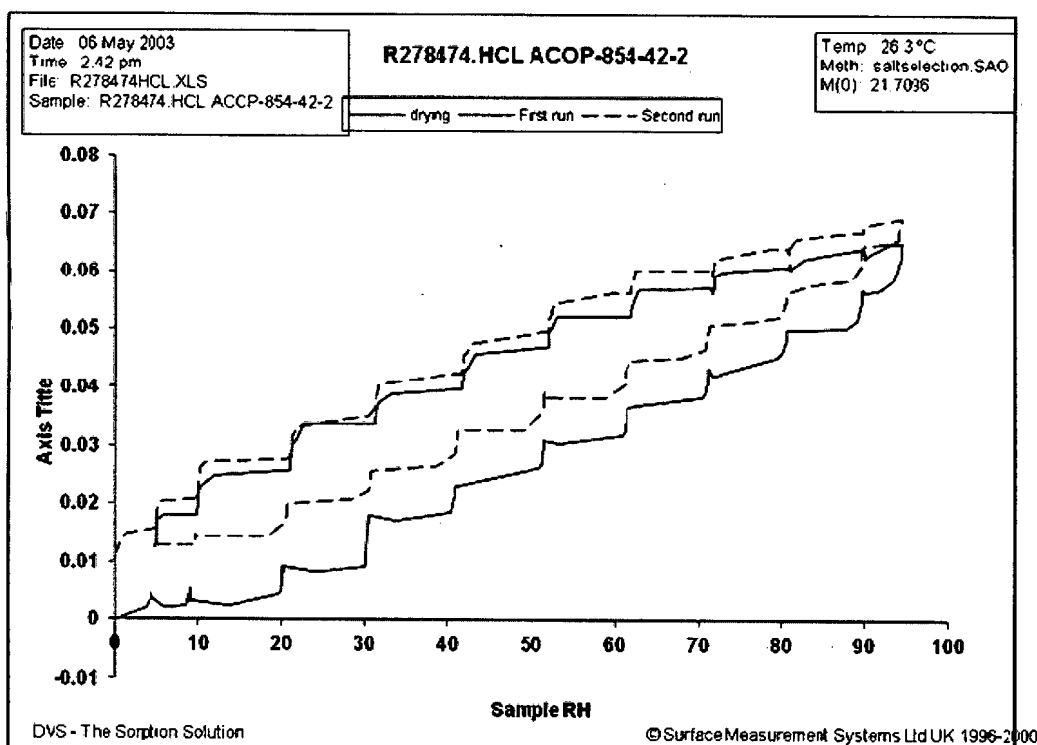
Sumado a lo anterior, la composición de la invención no solo emplea un compuesto que es más biodisponible que su correspondiente base libre, sino que además se encontró que dicho compuesto es cristalográficamente estable, exhibiendo un comportamiento adecuado en el perfil de absorción y desorción de agua a 25°C, a condiciones diferentes de humedad relativa, lo que claramente son propiedades que lo hacen que la sal de clorhidrato presente en la composición de la invención sea adecuada para ser incluida dentro de una forma de dosificación oral sólida.

A este respecto me permito señalar que la estabilidad cristalográfica del clorhidrato que hace parte de la composición de la invención fue comprobada por el solicitante, tal como se resume en la siguiente tabla:

Producto E-4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.HCl						
Condición	TGA		IR	DSC		Apariencia
	<200° C	<305°C descomp		Max (°C)	Extra (°C)	
0 días	0.05	8.19	Ref	±300	252.7	blanco
RT/<5 % RH	0.05	7.49	~Ref	±300	252.1	blanco
RT/56%RH	0.06	7.28	~Ref	±300	252.4	blanco
RT/75 % RH	0.68	5.99	~Ref	±300	196.6 + 241.1 + 252.8	blanco
50°C	0.06	6.69	~Ref	±300	252.4	blanco
40°C,75 % RH	0.10	7.48	~Ref	±300	-	blanco

~Ref: igual a la referencia
RT: Temperatura ambiente
RH: Humedad relativa

Así mismo, el solicitante ha comprobado que a una temperatura cercana a la ambiente (entre 25 y 26,5 °C), el clorhidrato incluido en la composición de la invención se mantiene estable aún a diferentes valores de humedad relativa (RH), cambiando de peso de forma insignificante, lo que demuestra sus propiedades adecuadas para la formulación en una forma de dosificación oral sólida (la variación en peso no alcanza a superar el 0,08% aún en condiciones de casi 100% de humedad relativa):



De otro lado, me permito resaltar que el mismo solicitante ha comprobado que no es posible predecir el comportamiento fisicoquímico de una sal particular, y que no todas las sales son cristalográficamente estables, toda vez que al obtener el citrato 1/3 del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo se encontró que este cambiaba su espectro IR después de ser almacenado en condiciones de 50°C y 40°C/75% RH, y presentaba disociación a aproximadamente 170°C.

Como consecuencia de lo discutido anteriormente, es claro que la solicitud denegada revela una composición farmacéutica que sí presenta un efecto técnico sorprendente con respecto a la biodisponibilidad y estabilidad de la formulación, lo cual de ninguna manera podría ser predicho por la persona versada en la materia, por lo que claramente dicha solicitud es inventiva.

4.2. Los documentos citados D1 y D2 de ninguna manera conducen a la persona versada en la materia a obtener la composición de la invención denegada, máxime cuando estos ni siquiera sugieren la posibilidad de que la sal de clorhidrato podría brindar propiedades adecuadas para la formulación del compuesto en una forma de dosificación farmacéutica sólida.

Ahora bien, con respecto a los documentos citados, la Resolución Número **19300** asegura que la combinación de sus enseñanzas guiaría a la persona versada en la materia a obtener la composición que es objeto de la presente solicitud. Sin embargo, la misma Resolución impugnada se contradice con respecto a sus consideraciones sobre dichos documentos, lo que es una evidencia latente de la incorrecta valoración que ese Despacho realiza del arte previo.

De esta forma, en la página 3 la Resolución impugnada indica que "*D1 no se refiere a una composición farmacéutica*", sin embargo, en la página 4 de ese mismo escrito se indica que "*es obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2, con el fin de mejorar o aumentar la biodisponibilidad de un fármaco **en composiciones farmacéuticas orales descritas en el documento D1**, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud*" (Resaltado fuera de texto).

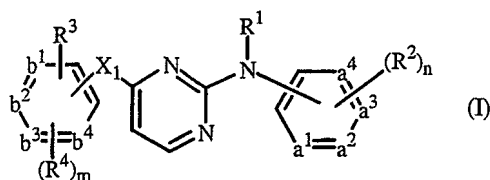
En conexión con lo anterior me permito señalar que el documento D1 hace referencia a la **síntesis** del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (I), la cual comprende los pasos de reaccionar 4-(1-cianoetenil)-2,6-dimetilbenzammina con un intermediario de fórmula (III) en presencia de un solvente adecuado, reaccionar un intermediario de fórmula (IV) con acrilonitrilo en presencia de un catalizador de paladio, una base y un solvente adecuados, y deshidratar la amida correspondiente.

Adicionalmente este documento indica **la posibilidad** de obtener N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto, sin enseñar de manera específica ninguna sal del compuesto de fórmula (I) y mucho menos una composición farmacéutica sólida que comprenda dicho compuesto, como la que es objeto de la presente invención.

Más aún, **el documento D1 no ejemplifica ninguna composición farmacéutica del compuesto allí obtenido, sino que su objetivo principal es describir el método de síntesis para dicho compuesto, por lo que la apreciación hecha en la página 4 de la Resolución impugnada es incorrecta.**

Por otro lado, aún cuando el documento D2 hace referencia a la posibilidad de obtener sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos allí revelados, de ninguna manera sugiere la conveniencia de seleccionar una u otra sal en particular.

Así, el documento D2 revela de manera muy general derivados de pirimidina que son inhibidores del VIH, los cuales se agrupan en la fórmula general (I):



donde cada una de las variables sobre dicha fórmula es seleccionada entre un gran número de posibilidades cobijando así innumerables compuestos, incluyendo entre los más de 200 ejemplos específicos de las páginas 53 a 102 de este documento la base libre del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

Sin embargo, el documento D2 no revela de ninguna manera una sal de clorhidrato de este compuesto y mucho menos una composición farmacéutica sólida que comprenda un portador farmacéuticamente aceptable y dicho clorhidrato, como la que es objeto de la solicitud denegada, y no sugiere que dicho clorhidrato podría tener propiedades adecuadas para ser empleado en una forma de dosificación farmacéutica oral sólida.

Con respecto a lo anterior me permito resaltar que **el mencionado documento D2 tiene como objetivo proporcionar compuestos que tengan actividad como inhibidores de la replicación del VIH, pero de ninguna manera se dedica a mostrar los posibles problemas de formulación que pudieran presentar cada uno de dichos compuestos.**

Por lo tanto, **a la luz de lo revelado en D2 la persona versada en la materia no tendría ninguna razón para suponer: (a) que el compuesto 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en particular tendría una alta actividad como inhibidor de la replicación del VIH, (b) que dicho compuesto tendría una baja biodisponibilidad, (c) que la mejor manera de aumentar la biodisponibilidad de este compuesto sería realizar su derivatización formando una sal de adición ácida y (d) que la sal con mejores propiedades sería el clorhidrato.**

De otra parte, al combinar las enseñanzas de D1 con las de D2, la persona versada en la materia sólo podría tener certeza de que entre el gran número de moléculas enseñadas en D2 el compuesto 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo tiene un interés especial por su actividad biológica. Sin embargo, de esta combinación de documentos no podría tampoco saber que dicho compuesto tendría problemas de biodisponibilidad, y mucho menos cómo sería la mejor manera de solucionar estos problemas.

Así mismo, ambos documentos, D1 y D2, señalan la posibilidad de la existencia de sales de adición de ácido de los compuestos allí revelados, pero no sugieren una preferencia por alguna de estas sales, por lo que cabe preguntarse, ¿qué conduciría a la persona versada en la materia a desechar todas las demás posibles sales, por ejemplo de los más de 20 ácidos listados en la página 8 de D2?

En conexión con lo anterior me permito resaltar que la solicitud denegada va un paso más allá de los documentos D1 y D2, ya que soluciona un problema distinto que se enmarca en una etapa posterior de investigación. Así, el documento D2 tiene como objetivo encontrar compuestos con actividad en la inhibición de la replicación del VIH por lo que revela un gran número de posibles moléculas cobijadas bajo una fórmula Markush muy general. En un siguiente paso de investigación, el documento D1 toma una sola de las moléculas reveladas en D2, de la que se ha establecido alta actividad biológica, y busca optimizar su síntesis, de manera que se obtenga un mejor rendimiento que pueda ser económicamente viable a escala industrial. Es entonces, en la etapa posterior de investigación, donde surge el problema que resuelve la presente solicitud, esto es una vez identificado un compuesto farmacológicamente activo se busca cómo obtener una formulación que optimice su biodisponibilidad en el paciente.

De este modo **es claro que los documentos D1 y D2 no pueden brindar herramientas para que la persona versada en la materia solucione el problema abordado por la presente invención, toda vez que estos documentos tienen un enfoque completamente distinto, ya que están encaminados a resolver problemas anteriores dentro del proceso de investigación al que soluciona la invención.**

Es decir, si D2 busca en general compuestos con actividad inhibitoria de la replicación del VIH este documento no está dedicado a realizar un análisis exhaustivo de las propiedades farmacocinéticas de cada una de las moléculas allí reveladas, por lo que no se constituye en una guía que dirija hacia una eventual solución a problemas de biodisponibilidad. Aún más claro es el caso de D1, el cual se enfoca

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

únicamente en buscar una ruta sintética más adecuada para un compuesto de interés farmacológico, pero ni si quiera prueba la actividad biológica del compuesto obtenido, toda vez que dicho documento presupone una actividad alta y su único interés es optimizar la forma de obtener una cierta molécula, y como consecuencia nada en sus enseñanzas puede tomarse como una directriz que enfoque a la persona versada en la materia a cómo resolver problemas particulares de biodisponibilidad del compuesto de interés.

A este respecto la Resolución Número **19300** afirma que *"la formación de sales de clorhidrato de fórmula I para aumentar su biodisponibilidad, ya está divulgada en el documento D2..."*.

Sobre este señalamiento particular me permito reiterar que, como se ha discutido a lo largo del presente memorial, el documento D2 no busca mejorar problemas de biodisponibilidad de los compuestos allí revelados, sólo muestra de manera general un gran número de compuestos, e indica la posible existencia de estos como sales de adición ácida, pero en ningún momento revela una sal de clorhidrato de ninguno de los compuestos allí revelados, ni mucho menos indica que esta formación de la sal clorhidrato conduciría a una mejor biodisponibilidad.

Sumado a esto, y como se expuso en el numeral anterior de este escrito, **si bien dentro del campo farmacéutico es una práctica común derivatizar los compuestos farmacológicamente activos como una estrategia para modular sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas, no existe dentro de los conocimientos básicos de la persona versada en la materia ninguna herramienta que permita tener una expectativa razonable de que un derivado particular de un compuesto tendrá las características deseadas, toda vez que dependiendo de las propiedades particulares de cada molécula el comportamiento de sus sales será diferente.**

En vista de estos hechos, es innegable que ni los documentos citados, D1 y D2, ni los conocimientos básicos de la persona versada en la materia podrían conducir de forma indefectible a obtener una composición farmacéutica que comprenda el clorhidrato de 4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo como la que es objeto de la presente invención, y mucho menos predecir que dicha composición tendría **20 veces más biodisponibilidad** que una composición **idéntica** que comprenda el compuesto como base libre, por lo que es claro el nivel inventivo que conlleva la solicitud denegada.

5. REQUISITOS EXIGIDOS POR EL ARTÍCULO 18, LA EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO DE UNA SOLICITUD DE PATENTE.

Dentro del contexto de los argumentos discutidos anteriormente, me permito señalar que el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000 exige de forma manifiesta que la invención no debe resultar obvia ni se debe poder derivar de forma evidente de lo existente en el arte previo, y por lo tanto es en este sentido que el examinador debe encaminar su análisis para sopesar si una solicitud es o no merecedora del beneficio de patente.

Así mismo, me permito llamar la atención a ese Despacho a que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina se ha pronunciado con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente⁵:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Con respecto a este señalamiento me permito resaltar que resulta claro que para la legislación Andina, para que exista afectación del requisito de nivel inventivo de una solicitud de patente, es necesario que la invención allí revelada sea derivable de forma clara y directa del arte previo, y que las enseñanzas de este arte previo sin lugar a dudas conduzcan a dicha invención.

Consecuentemente, para el caso que nos compete dado que a partir de las enseñanzas del arte previo no "salta a la vista de manera clara y directa" una composición farmacéutica que comprenda específicamente el clorhidrato de 4-[[4-

⁵ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y mucho menos a partir de las enseñanzas de dicho estado del arte se tiene "certeza clara y manifiesta" de que dicha sal tendría las propiedades necesarias para ser formulada en una forma de dosificación farmacéutica sólida, brindando estabilidad y alta biodisponibilidad, es evidente que el arte previo no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

En conexión con lo anterior me permito muy respetuosamente señalar que en su análisis de Nivel Inventivo de la solicitud en estudio se Despacho incurre en lo que dentro del ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención selecciona partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos citados, agrupándolas de una manera particular y modificándolas de forma que permitan obtener la composición reclamada por la presente solicitud, pasos que de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

En vista de lo anterior, dado que la única motivación que tendría la persona versada en la materia de reunir y modificar estas características particulares reveladas en D1 y D2 sería la misma invención como ha sido revelada, es evidente el Nivel Inventivo que conlleva dicha solicitud.

6. 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 **19300** aquí impugnada, cumpliendo así a cabalidad las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, dichos argumentos establecieron que la solicitud denegada no podría ser obtenida por la combinación de los documentos citados, D1 y D2, toda vez que dichos documentos no sugieren si quiera una posible baja biodisponibilidad del compuesto

4-[[4-[[4-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y mucho menos que la forma de solucionar esta baja biodisponibilidad sería específicamente empleando su sal de clorhidrato.

De igual forma, se demostró que resulta un hecho sorprendente que la composición reclamada por la presente solicitud tenga una biodisponibilidad veinte veces mayor que la que posee una composición con los mismos excipientes pero que incluye la base libre del compuesto.

Como consecuencia de lo anterior, dado que la solicitud denegada sí se ajusta completamente a los requerimientos establecidos por la Decisión Andina 486, al negar el privilegio de patente ese Despacho claramente contraviene los Artículos 14 y 18 de dicha Decisión.

7. SOLICITUD

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y revocar la Resolución Número **19300** impugnada para conceder el privilegio de patente solicitado.

8. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que 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 a la solicitud el 8 de Marzo de 2007.

9. ANEXOS

Anexo al presente recurso me permito presentar:

(i) Copia de la portada y las página 424 del documento Qiu Yihong, editor *"Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical theory and practice"* Elsevier Inc., 2009, citado en el texto;

(ii) Copia de las páginas 480 y 483 del documento Kohsaku Kawakami, *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (2012) 480–495; y

(iii) Copia de las páginas 1 y 38 del documento Smith, D.A Editor, *"Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design"*, Willey-VCH, 2001.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

10. DOMICILIO

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

Del Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

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: 39.690.713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53.215 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. 03 MAYO 2012
ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE



10
Janssen Pharmaceutica
N.V.

Exp. 07-023.428 1)

Executive Editors:
**Yihong Qiu,
Yisheng Chen,
Geoff G. Z. Zhang**

Associate Editors:
**Lirong Liu,
William R. Porter**

Developing Solid Oral Dosage Forms

Pharmaceutical Theory and Practice



Academic Press is an imprint of Elsevier
30 Corporate Drive, Suite 400, Burlington, MA 01803, USA
32 Jamestown Road, London NW1 7BY, UK
525 B Street, Suite 1900, San Diego, CA 92101-4495, USA
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710, USA

First edition 2009

Copyright © 2009 Elsevier Inc. Apart from Chapters 12 and 38 which are in the public domain. All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without the prior written permission of the publisher

Permissions may be sought directly from Elsevier's Science & Technology Rights Department in Oxford, UK: phone (+44) (0) 1865 843830; fax (+44) (0) 1865 853333; email: permissions@elsevier.com. Alternatively you can submit your request online by visiting the Elsevier web site at <http://elsevier.com/locate/permissions>, and selecting *Obtaining permission to use Elsevier material*

Notice

No responsibility is assumed by the publisher for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein.

Disclaimer

Medicine is an ever-changing field. Standard safety precautions must be followed, but as new research and clinical experience broaden our knowledge, changes in treatment and drug therapy may become necessary or appropriate. Readers are advised to check the most current product information provided by the manufacturer of each drug to be administered to verify the recommended dose, the method and duration of administrations, and contraindications. It is the responsibility of the treating physician, relying on experience and knowledge of the patient, to determine dosages and the best treatment for each individual patient. Neither the publisher nor the authors assume any liability for any injury and/or damage to persons or property arising from this publication.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

A catalog record for this book is available from the Library of Congress

British Library Cataloguing in Publication Data

A catalogue record for this book is available from the British Library

ISBN: 978-0-444-53242-8

For information on all Academic Press publications
visit our website at www.Elsevierdirect.com

Typeset by Charon Tec Ltd., A Macmillan Company
www.macmillansolutions.com

Printed and bound in the United States of America

09 10 11 12 13 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Working together to grow
libraries in developing countries

www.elsevier.com | www.bookaid.org | www.sabre.org

ELSEVIER BOOKAID International Sabre Foundation

assuming primary particles do not agglomerate. The following section discusses the advantages and limitations of major formulation technologies for class II compounds.

Salt Formation

Use of a soluble salt is one of the most common approaches to deal with class II compounds, since the solubility and dissolution rate of a salt can be many-fold higher than that of the free acid or free base. As shown in Figure 18.1, a free acid continues to dissolve as pH increases until it reaches the solubility limit of the salt. Salt screening is an indispensable step in pre-formulation characterization. In addition to solubility and dissolution rate, one has to fully evaluate other properties of a salt, such as physical and chemical stability, hygroscopicity, crystallinity, polymorphism, ease of synthesis, and toxicity, before selecting an appropriate salt for product development. Salt selection largely depends on the pK_a of the salt. It is generally accepted that a minimum difference of 3 units between the pK_a value of the salt-forming moiety of the drug and that of the salt counterion is required to form stable salts.⁴⁶ As listed in Table 18.6, a wide variety of counterions have been successfully used in pharmaceuticals, among which sodium and potassium salts are often first considered for weakly acidic drugs, whereas hydrochloride salts are often first considered for weakly basic drugs.

However, salt formulation does not always work. First of all, it is not feasible to form salts of neutral compounds, and it may be difficult to form salts of very weak bases or acids. Even if a stable salt can be formed, conversion from a salt to a poorly soluble free acid or free base can occur both *in vitro* and *in vivo*. For example, a hydrochloride salt of a free base may initially dissolve at the low pH in the stomach. But, as it enters the intestine where pH increases, the drug concentration becomes supersaturated with respect to its equilibrium total solubility of ionized and unionized species at that pH; the free base may precipitate, resulting in less complete absorption. In such cases, precipitation inhibitors may be used to prevent conversion from a salt to its free base, thereby significantly improving the bioavailability of rapidly dissolving salts.

Particle Size Reduction

Particle size reduction is an effective tool to enhance the dissolution rate of poorly soluble drugs. It is well accepted that particle size reduction can enhance

TABLE 18.6 Selected counterions suitable for salt formation⁴⁷

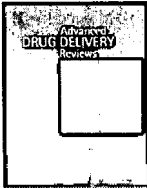
	Anions	Cations
Preferred	Citrate*	Calcium*
Universally accepted by regulatory agencies with no significant limit on quantities	Hydrochloride*	Potassium*
	Phosphate*	Sodium*
Generally accepted	Acetate*	Choline
Generally accepted but with some limitation on quantities and/or route of administration	Besylate	Ethylenediamine
	Gluconate	Tromethamine
	Lactate	
	Malate	
	Mesylate*	
	Nitrate*	
	Succinate	
	Sulfate*	
	Tartrate*	
	Tannate	
	Tosylate	
Suitable for use	Adipate	Arginine
More limited approval with some limitation on quantities which are acceptable in safety studies or human use and/or route of administration	Benzoate	Glycine
	Cholate	Lycine
	Edisylate	Magnesium
	Hydrobromide	Meglumine
	Fumarate	
	Maleate*	
	Napsylate	
	Pamoate	
	Stearate	

*Commonly used

in vivo absorption and bioavailability of poorly soluble drugs. As shown in Table 18.7,⁴⁸ size reduction can significantly enhance dissolution, but has little impact on solubility unless the particle size is reduced to less than 100 nm.

Most often, pharmaceutical compounds are milled to improve content uniformity, ease of processing, and/or dissolution rate. For dry powder milling, the most commonly used mills in pharmaceutical manufacturing are cutter, hammer, roller, and fluid energy mills, which can reduce the particle size of a drug substance to 1–100 μm .⁴⁹ Smaller particle sizes in the range of 200 nm to 1 μm may be achieved using a wet ball mill, with its milling chamber filled with grinding media and drug suspension. There are several

13
Janssen Pharmaceutica
NJ
Exp. 07-023.428
11



Modification of physicochemical characteristics of active pharmaceutical ingredients and application of supersaturatable dosage forms for improving bioavailability of poorly absorbed drugs[☆]

Kohsaku Kawakami

National Institute for Materials Science, International Center for Materials Nanoarchitectonics, Biomaterials Unit, 1-1 Namiki, Tsukuba, Ibaraki 305-0044, Japan

ARTICLE INFO

Article history:
Received 28 April 2011
Accepted 31 October 2011
Available online 13 January 2012

Keywords:
Poorly soluble drug
Dissolution
Bioavailability
Supersaturation
Crystal form
Self-emulsifying formulation
Solid dispersion
Amorphous
Nanosuspension

ABSTRACT

New chemical entities are required to possess physicochemical characteristics that result in acceptable oral absorption. However, many promising candidates need physicochemical modification or application of special formulation technology. This review discusses strategies for overcoming physicochemical problems during the development at the preformulation and formulation stages with emphasis on overcoming the most typical problem, low solubility. Solubility of active pharmaceutical ingredients can be improved by employing metastable states, salt forms, or cocrystals. Since the usefulness of salt forms is well recognized, it is the normal strategy to select the most suitable salt form through extensive screening in the current developmental study. Promising formulation technologies used to overcome the low solubility problem include liquid-filled capsules, self-emulsifying formulations, solid dispersions, and nanosuspensions. Current knowledge for each formulation is discussed from both theoretical and practical viewpoints, and their advantages and disadvantages are presented.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1.	Introduction	481
2.	Modification of physicochemical characteristics of active pharmaceutical ingredients	481
2.1.	Metastable forms	481
2.1.1.	Physicochemical background of polymorphism	481
2.1.2.	Characterization of crystal forms	482
2.1.3.	Effect of crystal forms on physicochemical characteristics	482
2.2.	Salts	483
2.3.	Cocrystals	483
2.4.	Selection of API forms in developmental study	483
3.	Application of supersaturatable dosage forms.	483
3.1.	Traditional approaches	483
3.2.	Liquid dosage forms	484
3.2.1.	Liquid-filled capsules	484
3.2.2.	Self-emulsifying formulations	484
3.2.3.	Advantages and disadvantages of liquid dosage forms	485
3.3.	Solid dispersions.	486
3.3.1.	Definition and thermodynamic background of solid dispersions.	486
3.3.2.	Preparation methods	487
3.3.3.	Formulation design	488
3.3.4.	Physical characterization.	489

[☆] This review is part of the *Advanced Drug Delivery Reviews* theme issue on “Advances in Oral Drug Delivery: Improved Bioavailability of Poorly Absorbed Drugs by Tissue and Cellular Optimization”.
E-mail address: kawakami.kohsaku@nims.go.jp.

Table 1
Examples of solubility ratio of polymorphs [38].

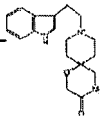
Compound	Crystal forms	Solubility ratio
Furosemide	II / I	1.0
	III / I	1.8
Gepirone	II / I	2.0
Glibenclamide	II / I	1.6
Indomethacin	IV / II	1.6
	α / γ	1.1
Phenylbutazone	B / A	1.1
	C / A	1.2
	D / A	1.1
	E / A	1.1
Piroxicam	I / III	1.3
	II / III	1.3
Premaloxacin	I / III	23.1
Ranitidine	I / IV	1.4
	II / IV	1.4
Ritonavir	III / IV	1.3
	I / II	4.0
Sulfathiazole	III / I	1.7
Tolbutamide	IV / II	1.5
	I / II	1.1

2.2. Salts

Salt-form screening is usually performed at the same time as polymorph screening for pharmaceutical development. Although the solubility of the salt, which is governed by the solubility products of API and the counter salt, may not be much better than that of the free form, the dissolution rate is usually much faster due to alterations in the microenvironmental pH [39–41]. For example, in the case of the sodium salt, dissociation of the sodium ions increases the microenvironmental pH, and thus enhances the dissolution of acidic drugs. Sodium salts are most commonly used for acidic drugs while the hydrochloride salt is most common for basic drugs [41,42]. However, it does not mean that these salts have the highest potential; they have just been used traditionally based on accumulated experience. Table 2 shows an example of the effect of salts on solubility and the dissolution rate of a basic compound [43]. Although the solubility in water appears to increase by forming salts, it should be mentioned that the solution pH is altered as well. Since dissolution rate of this compound in an acidic environment is not low, improvement of dissolution behavior in 0.1 M hydrochloride was not observed. The dissolution of the hydrochloride salt was suppressed due to the common ion effect, i.e., release of hydrochloride ions were hindered due to the presence of the same ion in the solution. In a neutral pH environment, the dissolution rate of salts is enhanced regardless of the salt species. In this case, acetic acid was the most effective. In some cases, organic salts have better dissolution properties than inorganic ones. The most effective salt must be determined through a screening process.

Table 2
Improvement in solubility of a basic compound by forming salts [43].

	Solubility in water (mg/mL)	Dissolution rate (mg/min/cm ²)	
		0.1 M HCl	0.05 M phosphate buffer (pH7.5)
Free base	0.32	14.97	0.15
Acetate	24.20	20.36	15.69
Hydrochloride	31.70	3.43	7.64
Tartrate	25.61	13.21	3.65
Sulfate	10.81	12.41	3.04



2.3. Cocrystals

Cocrystals have received attention recently as a novel entity for overcoming the low solubility problem [44–46]. Cocrystals are typically formed *via* strong hydrogen bonds between a carboxylic acid and an N-heterocyclic hydrogen-bond acceptor [47]. As same as the case of the salts, solubility of the cocrystals is governed by the solubility products of API and the guest molecule (coformer) [45,46]. The solubility of the cocrystals may or may not be greater than that of API. Practically speaking, the coformer with higher solubility tends to increase cocrystal solubility effectively. For carbamazepine, the solubility could be increased by more than 2 orders of magnitude when it was combined with nicotinamide or glutamic acid, while the increase was only 2-fold with the aid of salicylic acid [45]. Cocrystals may improve other physicochemical characteristics as well including hygroscopicity [48] and mechanical properties [49].

Cocrystals can be prepared either by grinding or precipitation on a laboratory scale. The grinding method, notably the solvent-assisted grinding, has been thought to be better for estimating cocrystallization ability [50], while the precipitation method is suitable for screening. Development of the screening protocol is of great interest in pharmaceutical industry, and thus many publications on this matter can be found recently [50–54]. For industrial production, hot-melt extrusion has been shown to be a powerful method for a system that has low eutectic temperature [55].

The definition of cocrystal sometimes includes other complexes such as salts or solvates, however, this broad definition is not recommended recently. Differentiation between cocrystals and solvates are basically made by considering whether or not the guest molecule exists in a liquid state at ambient conditions [56]. Differentiation from salts may be done by degree of proton transfer [47]. However, those differentiations can be ambiguous. Cocrystals may be prepared in a metastable crystal form [57] or an amorphous form [58], which may provide solubility advantages compared to the most stable cocrystal.

2.4. Selection of API forms in developmental study

Fig. 3 shows an example of a decision tree on the selection of API from the solubility viewpoint. High-throughput screening of crystal/salt forms has commonly been used in pharmaceutical industry. However, purpose of the polymorph screening is usually not to find a better form but to ensure absence of more stable forms. In other words, it is rare to select more soluble forms after the screening due to two reasons; low solubility advantage and risk in the stable production/storage. Meanwhile, a new salt form may be employed after the screening, since the alternative salt may offer dissolution advantage. Investigation on the use of cocrystals is actively ongoing, and it may become a very powerful option to overcome the solubility problem in near future. However, it may not be a realistic option yet at this moment in most pharmaceutical companies due to limited experiences. If the options described so far failed to solve the solubility problem, supersaturatable dosage forms should be employed for the development as described next.

3. Application of supersaturatable dosage forms

3.1. Traditional approaches

Simple traditional approaches for overcoming the low solubility problem of API include micronization and surfactant addition. As will be described in detail later, the surface area is inversely proportional to particle size. Thus, micronization is a very powerful method for improving dissolution rate. The particle size can be reduced down to a micro-order using conventional milling technologies.

Surfactants can form oil-in-water micelles in an aqueous environment, allowing poorly soluble drugs to be solubilized [59–61].

Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design | 1
 Edited by D. A. Smith, H. van de Waterbeemd, D. K. Walker, R. Mannhold, H. Kubinyi, H. Timmerman
 Copyright © 2001 Wiley-VCH Verlag GmbH
 ISBNs: 3-527-30197-6 (Hardcover); 3-527-60021-3 (Electronic)

1

Physicochemistry

Abbreviations

CPC	Centrifugal partition chromatography
CoMFA	Comparative field analysis
3D-QSAR	Three-dimensional quantitative structure–activity relationships
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MLP	Molecular lipophilicity potential
RP-HPLC	Reversed-phase high performance liquid chromatography
PGDP	Propylene glycol dipelargonate
SF	Shake flask, referring to traditional method to measure $\log P$ or $\log D$

Symbols

$\Delta \log D$	Difference between $\log D$ in octanol/water and $\log D$ in alkane/water
$\Delta \log P$	Difference between $\log P$ in octanol/water and $\log P$ in alkane/water
f	Rekker or Leo/Hansch fragmental constant for $\log P$ contribution
K_a	Ionization constant
Λ	Polarity term, mainly related to hydrogen bonding capability of a solute
$\log P$	Logarithm of the partition coefficient (P) of neutral species
$\log D$	Logarithm of the distribution coefficient (D) at a selected pH, usually assumed to be measured in octanol/water
$\log D_{\text{oct}}$	Logarithm of the distribution coefficient (D) at a selected pH, measured in octanol/water
$\log D_{\text{chex}}$	Logarithm of the distribution coefficient (D) at a selected pH, measured in cyclohexane/water
$\log D_{7.4}$	Logarithm of the distribution coefficient (D) at pH 7.4
MW	Molecular weight
π	Hansch constant; contribution of a substituent to $\log P$
$\text{p}K_a$	Negative logarithm of the ionization constant K_a

by the interaction of membrane proteins at the contact surfaces between single cells. Tight junctions are in reality small aqueous-filled pores. The dimensions of these pores have been estimated to be in the range of 3–10 Å. The number and dimensions of the tight junctions depend on the membrane type. For the small intestine these tight junctions make up about 0.01 % of the whole surface. Thus the surface area of the actual biological membrane is much greater than that of the aqueous pores (tight junctions).

Compounds can cross biological membranes by two passive processes, transcellular and paracellular mechanisms. For transcellular diffusion two potential mechanisms exist. The compound can distribute into the lipid core of the membrane and diffuse within the membrane to the basolateral side. Alternatively, the solute may diffuse across the apical cell membrane and enter the cytoplasm before exiting across the basolateral membrane. Because both processes involve diffusion through the lipid core of the membrane the physicochemistry of the compound is important. Paracellular absorption involves the passage of the compound through the aqueous-filled pores. Clearly in principle many compounds can be absorbed by this route but the process is invariably slower than the transcellular route (surface area of pores versus surface area of the membrane) and is very dependent on molecular size due to the finite dimensions of the aqueous pores.

The actual amount of a drug absorbed (F_a) is dependent on two rates: the rate of absorption (k_a) and the rate of disappearance of the drug from the absorption site. Disappearance can be due to absorption (k_a) or movement of the drug (k_m) through the gastrointestinal tract and away from the absorption site. The proportion absorbed can be expressed as:

$$F_a = k_a / (k_a + k_m) \quad (3.3)$$

Compounds crossing the gastrointestinal tract via the transcellular route can usually be absorbed throughout the length of the tract. In contrast the paracellular route is only, readily, available in the small intestine and the term “absorption window” is often applied. The calculated human pore sizes (radii) are, jejunum 6–8 Å, ileum 2.9–3.8 Å and colon less than 2.3 Å. In practice the small intestine transit time is around 6 h whilst transit of the whole tract is approximately 24 h. For lipophilic compounds, with adequate dissolution, which have high rates of transcellular passage across membranes, k_a has a high value. Moreover, since the drug is absorbed throughout the g.i. tract k_m is of a low value and therefore the proportion of a dose absorbed is high (complete). For hydrophilic compounds, which are dependent on the slow paracellular pathway, k_a has a low value. Moreover, the “absorption window” referred to above means that the drug rapidly moves away from the absorption site and k_m is high. Consequently paracellularly absorbed compounds show incomplete absorption and the proportion which is absorbed is low. Table 3.1 gives examples of compounds absorbed by the paracellular route.

What is noticeable is that the compounds are of low molecular weight, however, there is no simple relationship between molecular weight and percentage absorbed, probably indicating that shape and possibly flexibility are also of importance. Compounds such as propranolol ($\log D_{7.4}$, 0.9) which are related to those in Table 3.1,