



No. 13-264524- -00007-0000

Fecha: 2015-03-11 17:13:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 36

As. 126.101

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NT#

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **13 264.524-** solicitud de patente de invención a favor de **ABBOTT HEALTHCARE PVT. LTD.** Título: **COMPOSICIÓN ORAL LÍQUIDA QUE COMPRENDE DIVALPROEX SÓDICO Y PROCESO PARA PREPARAR LA MISMA.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 14542 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 25 de Noviembre de 2014.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de veintiséis (26) reivindicaciones, las cuales guardan estrecha concordancia con la materia anteriormente reclamada y no exceden de ninguna manera el alcance del capítulo descriptivo.

Asimismo, anexamos una copia corregida del capítulo descriptivo, en donde se llevó a cabo el reemplazo de la expresión “sodio de divalproex”, correspondiente a un error de traducción, por la expresión “divalproex sódico”. Valga anotar que esta modificación fue aplicada también al pliego reivindicatorio y que la misma no perjudica ni modifica de ninguna manera el alcance o sentido de la presente invención.

En cuanto a las objeciones que perjudican y cuestionan la claridad de la presente divulgación, consideramos pertinente hacer las siguientes aclaraciones en relación con dicho nuevo pliego reivindicatorio:

- La expresión “*aproximadamente*” fue completamente retirada de las reivindicaciones 2, 10, 12, 14 a 16 y 25 con el fin de establecer una caracterización más precisa del objeto de la invención, de acuerdo con lo sugerido por el señor Examinador.
- La reivindicación 1 no recae en ningún problema de concisión pues esta ilustra todas y cada una de las características técnicas esenciales necesarias para dar solución al problema técnico objetivo, tal y como establece el siguiente fragmento del Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad:

“Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención las cuales definen la invención y la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención.”

Adaptado del Instructivo de Patentabilidad, Numeral 2.6.1

En este sentido, es nuestra intención expresar que si bien la objetada reivindicación 1 no indica rangos de concentraciones ni excipientes puntuales, esta es completamente distinguible del estado de la técnica y por tanto, no hay lugar a incluir alguna caracterización adicional a la ya establecida.

- Los ejemplos consignados en el capítulo descriptivo no pretenden restringir el alcance de la invención sino **ilustrar** modalidades específicas de la misma, de modo tal que sirvan como ejemplo o guía a la persona versada en la materia interesada en la ejecución de la invención. De esta manera, afirmamos que el pliego reivindicatorio actual constituye una justa generalización del alcance de la presente invención y que este se encuentra plenamente sustentado en las divulgaciones del capítulo descriptivo.

Asimismo, afirmamos que si la materia reivindicada se restringiera de acuerdo a los ejemplos señalados, el alcance de la invención sufriría una limitación exagerada e injustificada; razón por la que no se llevó a cabo ninguna modificación al respecto.

En este orden de ideas, concluimos que no hay lugar a restringir las reivindicaciones únicamente a aquellos ejemplos ilustrados en el capítulo descriptivo, documento que divulga y soporta de manera pertinente la materia reclamada a lo largo de dicho nuevo pliego reivindicatorio.

- Con base en lo anterior, afirmamos que las reivindicaciones 4, 5, 18 y 19 cuentan con el debido sustento en las enseñanzas del capítulo descriptivo pues este ilustra composiciones cuyo pH concuerda con las características técnicas reclamadas, razón por la que solicitamos se retire la respectiva objeción.
- Por otra parte, nos permitimos aclarar que si bien el capítulo descriptivo no presenta un protocolo para la preparación de emulsiones y suspensiones, cualquier persona normalmente versada en la materia conoce y es capaz de aplicar métodos rutinarios y ya conocidos en el estado del arte para llevar a cabo las reivindicaciones 3 y 17. En consecuencia, solicitamos sea retirada la respectiva objeción.
- De manera similar sucede con los excipientes que pueden ser incorporados como parte de la presente invención. A partir de la materia descrita en las reivindicaciones 8 y 16, es decir, las expresiones “*conservadores*”, “*sabores*”, “*saborizantes*”, “*edulcorantes*”, “*agentes de amortiguación*” y “*agentes de coloración*”, una persona normalmente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de comprender el alcance de la invención puesto que el conocimiento y manejo de dichos ingredientes hace parte de sus prácticas habituales y por ende, no representa materia desconocida ni inventiva.

Más aún, vale la pena indicar que a lo largo de las reivindicaciones subsecuentes a las reivindicaciones objetadas se mencionan los posibles

excipientes correspondientes a cada una de dichas categorías, motivo adicional por el cual insistimos en que la materia reivindicada es completamente válida.

- En conexión con lo dicho, encontramos que las reivindicaciones 9 y 22, 11 y 23, y 13 y 24 fueron objetadas por falta de sustento en vista de los ejemplos presentados en el capítulo descriptivo. Tal y como se comentó anteriormente, insistimos en que las modalidades incluidas en dicho documento son **únicamente ilustrativas** de la invención, más no restrictivas o limitativas de su alcance, razón por la cual concluimos que la total de la materia reivindicada encuentra el debido sustento en las divulgaciones de la presente solicitud.

Aclarado lo anterior, solicitamos respetuosamente sea reconocida la total claridad de la materia consignada en el actual pliego reivindicatorio, y que consecuentemente se retiren las objeciones que cuestionan y perjudican la misma.

Novedad

Según el señor Examinador, el documento D1 (*"Divalproex sodium tablets"*, US2002115718) divulga todas y cada una de las características técnicas de la invención descrita en la reivindicación 1 y por tanto, desvirtúa la novedad de la misma.

En contraste con dicha apreciación, nos permitimos expresar que la objetada reivindicación no se ve anticipada por las enseñanzas de la referencia citada, la cual falla abiertamente en divulgar una **composición oral líquida** como la reivindicada, hecho que procedemos a sustentar a continuación.

Como primera medida, reproducimos a continuación la reivindicación 1 a fin de contextualizar el análisis que prosigue:

"Una composición oral, líquida, estable que comprende divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables."

De acuerdo con dicha reivindicación 1, la presente invención corresponde a una **composición oral líquida** que comprende (i) divalproex sódico como principio activo y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como vehículo de la formulación, la cual insistimos no se ve anticipada por las divulgaciones del arte previo citado.

Dicho esto, nos permitimos señalar que la materia revelada en el documento D1 no es comparable con la presente invención debido a que esta referencia da a conocer una **tableta de divalproex sódico** que evidentemente nada tiene que ver con la forma farmacéutica de la invención reivindicada.

A pesar de esto, el señor Examinador cita el párrafo [0062] de dicho documento D1 como referencia relevante para el caso, argumentando que este *“enseña una solución neutralizada de divalproex sódico preparada disolviendo 260g de divalproato sódico en aproximadamente 189.49 Kg de agua purificada con 33.51Kg de hidróxido de sodio. La solución es ajustada a pH 10.8±0.3 con una solución de hidróxido de sodio al 20% y ajustada a 483Kg con agua purificada adicional para obtener una solución de hidróxido de sodio”*, en base a lo cual concluye que la reivindicación 1 carece de novedad dado que las características esenciales de la composición allí reclamada habían sido divulgadas previamente en el documento D1.

En vista de lo anterior, es preciso mencionar que si bien es cierto que la anterioridad enseña la información citada por el señor Examinador, esta no corresponde en ningún momento al desarrollo de una forma farmacéutica líquida sino que hace parte de un **protocolo para formular una tableta de liberación retardada**, lo cual no tiene nada que ver con el objeto y sentido de la presente invención.

Como muestra de lo dicho, citamos a continuación el Ejemplo 1 del documento D1 original, en donde se aprecia claramente la secuencia de etapas involucradas con la formulación de una tableta de liberación retardada:

EXAMPLE 1

Divalproex Sodium Delayed Release Tablets

[0061] 1. Preparation of Neutralized Divalproex Sodium Solution

[0062] Neutralized divalproex sodium solution is prepared by dissolving 260 kg of divalproex sodium in about 189.49 kg purified water with 33.51 kg of sodium hydroxide. The solution is adjusted to pH 10.8 ± 0.3 with 20% sodium hydroxide solution and adjusted to 483 kg with additional purified water to yield divalproex sodium solution with $50 \pm 3\%$ valproic acid activity.

[0063] 2. Preparation Divalproex Sodium Granules

[0064] 11.52 kg of the neutralized divalproex sodium solution is diluted with 14.57 kg of isopropyl alcohol. The diluted solution is then sprayed onto 5.15 kg anhydrous lactose in a fluid bed processor with a Wurster apparatus at product temperature of $42-48^\circ \text{C}$. and spray rate of 40-80 ml/min to form divalproex sodium granules. The granules are sized through a sifter equipped with 16 mesh screen.

[0065] 3. Blending and Tableting

[0066] The sifted divalproex sodium granules, 102.51 kg, are blended with 3.987 kg croscovidone, 5.695 kg anhydrous lactose, 0.57 kg colloidal silicon dioxide and 1.139 magnesium stearate to yield divalproex sodium blend. The divalproex sodium blend is then compressed to yield divalproex sodium tablets having a weight of 871 to 983 mg, with 500 mg valproic acid activity.

[0067] 4. Seal Coating and Enteric Coating

[0068] The divalproex sodium tablet cores, 108.3 kg, are seal coated in a coating pan with a suspension of 1.34 kg hydroxypropylmethylcellulose, 1.34 kg hydroxypropylcellulose and 0.67 kg magnesium stearate in 30.15 kg ethanol. The seal coated tablets, 110.71 kg, are coated in a coating pan with a solution of 7.181 kg cellacefate (CAP) and 1.795 kg diethyl phthalate in 31.42 kg isopropyl alcohol and 31.42 kg acetone to yield enteric coated, delayed-release divalproex sodium tablets.

[0069] 5. Color Coating and Polishing

[0070] The enteric coated tablets, 118.51 kg, are color coated with a solution of 3.291 kg Opadry Blue and 0.037 kg Vanillin in 29.62 kg water. The color coated tablets are then polished by sprinkling 0.037 kg candelilla wax powder onto the tablets while the pan is rotating to yield color-coated divalproex sodium delayed-release tablets, with 500 mg valproic acid activity.

Adaptado del documento D1; Ejemplo 1, párrafos [0061] a [0070]

A partir del anterior fragmento es posible notar que:

- El Ejemplo 1 se encuentra dirigido al desarrollo de una **tableta de liberación retardada de divalproex sódico**;

- La etapa citada por el señor Examinador (párrafo [0062]) corresponde a la preparación de una solución neutralizada de divalproex sódico, la cual representa el primer paso del protocolo en mención;
- El párrafo [0064] aborda la preparación de gránulos de divalproex sódico;
- El párrafo [0066] aborda las etapas de mezcla y tableteado;
- El párrafo [0068] aborda las etapas de recubrimiento de sellado y recubrimiento entérico; y
- El párrafo [0070] aborda las etapas de recubrimiento de color y pulido.

Así pues, asumimos demostrado que las enseñanzas del documento D1 no guardan ninguna relación con el objeto de la presente invención, y que aunque dicha referencia reporte la preparación de una solución de divalproex sódico, esta no es semejante a la **composición oral líquida reivindicada**, sino que muy por el contrario, corresponde a una etapa involucrada con la formulación de una tableta de liberación retardada.

A este respecto, insistimos en que el párrafo [0062] citado por el señor Examinador enseña únicamente la preparación de una solución necesaria para elaborar un granulado que, mediante la ejecución de una serie de etapas subsecuentes, será transformado en una tableta de liberación retardada de divalproex sódico y que, por tanto, **no equivale en ningún momento a una composición oral líquida** como la de la presente invención.

En complemento de lo dicho, es nuestra intención señalar que la solución de divalproato sódico en hidróxido de sodio al 20% mencionada en el documento D1 no es equivalente o siquiera comparable con la **formulación líquida** de dicho fármaco que propone la presente invención, la cual evidentemente cumple con una serie de requisitos biofarmacéuticos necesarios para que su administración sea además de eficaz, segura.

Inclusive, llamamos la atención sobre el hecho de que dicha solución de divalproato sódico en hidróxido de sodio al 20% exhibe un **pH de 10.8±0.3** que de ninguna manera resulta aceptable en caso de que se tratara de una solución administrable por vía oral, hecho que demuestra que no hay ningún motivo por el cual las divulgaciones del documento D1 puedan ser comparables con la presente invención.

Así las cosas, teniendo en cuenta que ni el documento D1, ni cualquier otra referencia perteneciente al estado de la técnica anticipa una **composición oral líquida de divalproex sódico** como la que aquí se reivindica, ni cada una de sus características técnicas, solicitamos sea reconocida su entera novedad mediante el retiro de la respectiva objeción.

Nivel inventivo

Por otra parte, afirma el señor Examinador que la composición y método descritos en las reivindicaciones 1 a 16 y 26 carecen de nivel inventivo puesto que, en conjunto, los documentos D1 y D2 (*“Valproic acid salts”*, WO2009142968) proporcionan instrucciones y motivación necesarias para que la persona versada en la materia pueda alcanzar la invención reivindicada de manera obvia, o sin necesidad de acudir a su propia habilidad inventiva.

Para demostrar que dicha objeción carece de total fundamento, recurrimos nuevamente a la argumentación expuesta en torno a la novedad de la presente invención, a partir de la cual se hace evidente que no hay ningún vínculo entre el citado documento D1 y el objeto de la presente invención.

En este sentido, es de notar que el documento D1 guarda total silencio respecto al desarrollo de una **composición oral líquida** y que los métodos allí descritos se oponen completamente a la metodología necesaria para tal fin, razón por la que afirmamos que dicha anterioridad no logra desvirtuar la patentabilidad de la presente invención.

Dicho lo anterior, nos permitimos agregar que contrario a lo afirmado por el señor Examinador, el documento D1 se encuentra orientado al diseño y desarrollo de **tabletas de liberación retardada de divalproex**, cuya realización se ejemplifica en todos y cada uno de los Ejemplos 1 a 10 de la referencia en mención, tal y como señalamos anteriormente.

En este orden de ideas, consideramos que la información revelada en el documento D1 no constituye una aproximación al objeto de la presente invención sino que **aleja** al versado en la materia de la misma al promover el desarrollo de formulaciones orales sólidas de divalproex, lo cual **se opone** de manera evidente a la materia reclamada a lo largo de las reivindicaciones 1 a 16 y 26.

Igualmente, afirmamos que si el versado en la materia se basara en las enseñanzas de la citada referencia, este contaría con todo el respaldo y motivación necesaria para crear una **tableta de liberación retardada de divalproex** y no una **composición oral líquida** como la de la presente invención, razón por la que insistimos en que el documento D1 no representa soporte documental suficiente a la objeción del señor Examinador.

De la mano con lo anterior, encontramos que las comparaciones hechas a lo largo del examen de patentabilidad se destacan una serie de deficiencias claras del documento D1 frente a la presente invención, dentro de las cuales se destaca lo siguiente:

- El documento D1 no menciona la presencia de un conservador;
- El documento D1 no menciona la presencia de un edulcorante;
- El documento D1 no menciona la presencia opcional de un agente de coloración y/o saborización.

En conocimiento de esto, el señor Examinador acude a un segundo documento, documento D2, afirmando que este solventa las falencias del ya comentado documento D1 y por tanto, permite al versado en la materia alcanzar la presente invención de manera obvia.

Pese a esto, es nuestra intención señalar que el documento D2 aborda el estudio de una serie de sales de ácido valproico y su utilidad en el campo farmacéutico enumerando posibles formas farmacéuticas en las cuales dicho fármaco podría adecuarse pero sin ahondar en el desarrollo de las mismas, razón por la que afirmamos que esta referencia tampoco pone a disposición del versado en la materia la información necesaria para sustentar la objeción emitida por su Despacho.

Del mismo modo, cabe anotar que las enseñanzas del documento D2 relativas al desarrollo de diversas formas farmacéuticas son muy limitadas y únicamente refieren nociones básicas que pertenecen al conocimiento estándar de cualquier versado en la materia, razón por la que consideramos que esta anterioridad no solventa de ninguna manera las falencias del ya analizado documento D1 ni constituye soporte documental suficiente que permita atribuirle obvia a la presente invención.

Dado que el documento D2 no da a conocer ninguna **composición oral líquida**; métodos para su obtención o cualquier tipo de información útil para que el versado en la materia pueda alcanzar la presente invención de manera obvia, o en todo caso sin aplicar su propia habilidad inventiva, concluimos que esta referencia no resulta relevante para el presente análisis de patentabilidad.

En resumidas cuentas, solicitamos sea reconocido que el documento D1 **aleja** al versado en la materia de la presente invención pues divulga una tableta de liberación retardada de divalproex que nada tiene que ver con el objeto de la presente solicitud, y que adicionalmente el documento D2 falla por completo en brindar instrucciones o sugerencias que motiven el desarrollo de la presente invención o que complementen de alguna manera lo divulgado en el documento D1; hechos por los cuales solicitamos sea retirada la objeción por nivel inventivo que perjudica al actual pliego reivindicatorio.

De igual modo, solicitamos sea tenido en cuenta el importante aporte que simboliza la presente invención al representar la primera y única **composición líquida para administración oral de valproex**, hecho que como bien reconocerá el versado en la materia, resulta benéfico y valioso en el campo técnico porque pone a disposición del mismo una forma farmacéutica mucho más favorable y que puede adecuarse a cualquier tipo de esquema terapéutico.

Concordantemente, destacamos que las **composiciones orales líquidas** gozan de beneficios y ventajas en comparación con las composiciones orales sólidas –como aquellas descritas en el documento D1, por ejemplo–, dentro de las cuales se puede mencionar:

- Mayor aceptabilidad por parte del paciente.
- Mayor facilidad de deglución, por lo que puede ser administrada tanto a bebés, adultos y ancianos, como a personas con impedimentos para deglutir como el estado de coma o condiciones gastroesofágicas sin los inconvenientes asociados a las formas farmacéuticas sólidas.
- Mayor disponibilidad del fármaco, pues este se encuentra soluble y no debe someterse a procesos biofarmacéuticos y farmacodinámicos complejos para que el mismo sea liberado, como ocurre en el caso de las formulaciones sólidas.

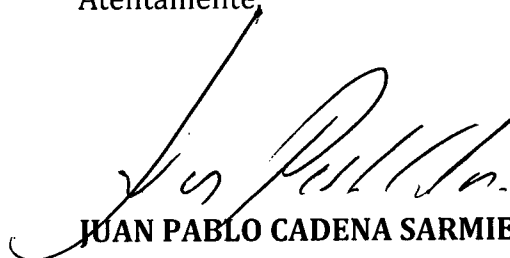
A la luz de lo anterior, y considerando también cualquier otra ventaja adicional evidente a ojos del versado en la materia, asumimos demostrado por completo el valor de la presente invención, hecho que respalda por completo el cumplimiento del requisito de nivel inventivo por su parte.

Finalmente, dadas las anteriores falencias y la argumentación aquí expuesta, consideramos pertinente mencionar que el examen conducido por el señor Examinador evidencia un enfoque altamente subjetivo por cuanto se limita a identificar de manera aislada e inconexa los diferentes elementos que definen la composición reivindicada en dos documentos del estado de la técnica, sin que estos brinden instrucciones concretas respecto a **cómo** conseguiría el versado en la materia desarrollar una invención como la reivindicada sin la necesidad de aplicar su capacidad inventiva, más aún cuando no existe ningún vínculo entre las **tableta de liberación retardada** del documento D1, las **sales de ácido valproico** del documento D2 y la **composición oral líquida** objeto de la presente solicitud.

En consecuencia, afirmamos que la presente invención fue juzgada bajo un análisis en retrospectiva que estudia de manera superficial las divulgaciones del estado de la técnica y presume sin ningún fundamento concreto que la misma podría haber sido derivada de manera obvia, cuando en realidad ninguno de los documentos D1 o D2 anticipa o sugiere cada uno de los elementos característicos de la composición y método reclamada en las reivindicaciones 1 a 16 y 26, las cuales insistimos cumplen cabalmente con todos los requisitos de patentabilidad.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

126101

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

3



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 002060

Bogotá D.C., Enero 07 de 2015 - 14:27:28

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	610779330	07/01/2015	97.890.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
15	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	480.000.00
				\$480.000.00

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-264524- -00007-0000

Fecha: 2015-03-11 17:13:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 36

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Enero 7 de 2015 - 14:27:52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

126101

12



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 008180

Bogotá D.C., Enero 21 de 2015 - 17:17:11

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	7820	21/01/2015		82.379.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	32.000.00
			<u>\$32.000.00</u>
			=====

SON: **TREINTA Y DÓS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-264524- -00007-0000

Fecha: 2015-03-11 17:13:08
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 36

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 21 de 2015 - 17:17:34

REIVINDICACIONES

1. Una composición oral, líquida, estable que comprende divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

2. La composición tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque el divalproex sódico está presente de 2% p/v hasta 15% p/v de la composición.

3. La composición tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque la composición está en la forma de solución, emulsión o suspensión.

4. La composición tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque el pH de la composición es mayor a 6.

5. La composición tal como se describe en la reivindicación 4, caracterizada porque el pH de la composición es mayor a 7.

6. La composición tal como se describe en la reivindicación 5, caracterizada porque el pH de la composición es de entre 7 y 8.

7. La composición tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque la composición es estable en la vida en anaquel, durante no menos de 12 meses.

8. La composición tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en conservadores, sabores, saborizantes, edulcorantes, agentes de amortiguación, agentes de coloración y mezclas de los mismos.

9. La composición tal como se describe en la reivindicación 8, caracterizada porque el conservador se selecciona del grupo que consiste en benzoato de sodio, sorbatos, EDTA, bromuro de domifen, butilparabeno, propilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, sales de parabeno y mezclas de los mismos.

10. La composición tal como se describe en la reivindicación 8, caracterizada porque el conservador está presente en una cantidad de 0.01 % p/v hasta 1.5% p/v de la composición.

11. La composición tal como se describe en la reivindicación 8, caracterizada porque el edulcorante se selecciona del grupo que consiste en maltitol, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, glicerina, inulina, isomalta, lactitol, maltosa, maltol, manitol, sacarosa, trehalosa, xilitol, propilenglicol, sorbitol, sacarina de sodio, taumatina, ciclamato de sodio, sacarosa y mezclas de los mismos.

12. La composición tal como se describe en la reivindicación 8, caracterizada porque el edulcorante está presente en una cantidad de 0.1% p/v hasta 85% p/v de la composición.

13. La composición tal como se describe en la reivindicación 8, caracterizada porque el agente amortiguador se selecciona del grupo que consiste en fosfato de dihidrógeno de potasio, dihidrato de fosfato de hidrógeno disódico, glicina, carbonato de hidrógeno de sodio, tetraborato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio y mezclas de los mismos.

14. La composición tal como se describe en la reivindicación 8, caracterizada porque el agente amortiguador está presente en una cantidad de 0.05% p/v hasta 1.5% p/v de la composición.

15. La composición tal como se describe en la reivindicación 13, caracterizada porque el agente amortiguador es una combinación de fosfato de dihidrógeno de potasio y dihidrato de fosfato de hidrógeno disódico, en una proporción de 1:2 hasta 1:13.

16. Una composición oral, líquida, estable, caracterizada porque comprende:

- a) divalproex sódico de 2% p/v hasta 15% p/v de la composición;
- b) conservador de 0.01% p/v hasta 1.5% p/v de la composición;
- c) agente de amortiguador de 0.05% p/v hasta 1.5% p/v de la

composición;

d) edulcorante de 0.1% p/v hasta 85% p/v de la composición;

e) opcionalmente, uno o más agentes de coloración y/o saborización.

17. La composición tal como se describe en la reivindicación 16, caracterizada porque la composición está en la forma de solución, emulsión o suspensión.

18. La composición tal como se describe en la reivindicación 16, caracterizada porque el pH de la composición es mayor a 6.

19. La composición tal como se describe en la reivindicación 18, caracterizada porque el pH de la composición es mayor a 7.

20. La composición tal como se describe en la reivindicación 19, caracterizada porque el pH de la composición es de entre 7 y 8.

21. La composición tal como se describe en la reivindicación 16, caracterizada porque la composición es estable en la vida en anaquel durante no menos de 12 meses.

22. La composición tal como se describe en la reivindicación 16, caracterizada porque el conservador se selecciona del grupo que consiste en benzoato de sodio, sorbatos, EDTA, bromuro de domifen, butilparabeno, propilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, sales de parabeno y mezclas de los mismos.

23. La composición tal como se describe en la reivindicación 16, caracterizada porque el edulcorante se selecciona del grupo que consiste en maltitol, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, glicerina, inulina, isomalta, lactitol, maltosa, maltol, manitol, sacarosa, trehalosa, xilitol, propilenglicol, sorbitol, sacarina de sodio, taumatina, ciclamato de sodio, sacarosa y mezclas de los mismos.

24. La composición tal como se describe en la reivindicación 16, caracterizada porque el agente de amortiguación se selecciona del grupo que consiste en fosfato de dihidrógeno de potasio, dihidrato de fosfato de hidrógeno disódico, glicina, carbonato de hidrógeno de sodio, tetraborato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio y mezclas de los mismos.

25. La composición tal como se describe en la reivindicación 24, caracterizada porque el agente amortiguador es una combinación de fosfato de dihidrógeno de potasio y dihidrato de fosfato de hidrógeno disódico en una proporción de 1:2 hasta 1:13.

26. Un proceso para preparar una composición oral, líquida, estable que comprende divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el proceso comprende los pasos de:

a) preparar la solución de hidróxido de sodio en agua purificada;

b) disolver divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con agitación en la solución del paso a), hasta que cada ingrediente está completamente disuelto;

c) ajustar el pH de la solución del paso b) a más de 6.

COMPOSICIÓN ORAL LÍQUIDA QUE COMPRENDE DIVALPROEX SÓDICO Y PROCESO PARA PREPARAR LA MISMA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una composición oral líquida que comprende divalproex sódico y a procesos para preparar la misma. Particularmente, la presente invención se refiere a una composición oral líquida, estable, tal como una solución que comprende divalproex sódico y a un proceso para preparar la misma.

Antecedentes de la Invención

Valproato es un antiepiléptico de amplio espectro con eficacia en un amplio rango de tipos de convulsiones y síndromes de epilepsia. Valproato es un fármaco de elección para niños con epilepsia recientemente diagnosticados (focal o generalizada), epilepsia generalizada idiopática, epilepsias con convulsiones mioclónicas prominentes o con múltiples tipos de convulsión, y epilepsias fotosensitivas. Los más comúnmente utilizados son ácido valproico y su sal de sodio. El ácido es un líquido, mientras que la sal de sodio es un sólido higroscópico caracterizado por estabilidad deficiente. Como resultado, ambos tienen utilidad limitada en la preparación de formas de dosificación oral.

El divalproex sódico también conocido como semi sodio de valproato, es un compuesto de coordinación estable que comprende valproato de sodio y ácido valproico en una proporción molar de 1:1, y que se forma durante la neutralización parcial del ácido valproico con 0.5 equivalentes de hidróxido de sodio. Se describe como un sólido cristalino estable, y se designa como bis(2-propilpentanoato) de hidrógeno de sodio. El divalproex sódico se considera que trabaja incrementando los niveles de un neurotransmisor del cerebro llamado ácido gamma-aminobutírico (GABA). Se considera que el incremento de reacción inhibitoria de GABA en neuronas cerebrales, abarca la capacidad que tiene el divalproex sódico para disminuir convulsiones, comportamientos maniacos y disminución en la frecuencia de migrañas. Divalproex también es un fármaco aprobado (USFDA) para la profilaxis de migraña y el tratamiento de trastorno bipolar. Clínicamente, muchos médicos prefieren divalproex para migraña pediátrica. Las epilepsias infantiles son un grupo heterogéneo de condiciones que difieren en el criterio de diagnóstico y el manejo, y tienen resultados dramáticamente diferentes. El bajo potencial

para el agravamiento de convulsión paradójica y la eficacia a largo plazo del fármaco, son factores importantes adicionales que contribuyen a su excelente perfil. Clínicamente, es el fármaco de elección de los pediatras o neurólogos pediátricos.

La Patente Norteamericana No. 5009897 describe gránulos, adecuados para comprimirse en tabletas, comprendiendo los gránulos un centro de divalproex sódico y un recubrimiento de una mezcla de un polímero y celulosa microcristalina.

La Patente Norteamericana No. 5019398, describe una tableta de divalproex sódico de liberación sostenida en una matriz de hidroxipropil metilcelulosa y sílice hidratado.

La Patente Norteamericana No. 6419953, pertenece a una tableta de matriz hidrofílica adecuada para la administración una vez al día de compuestos de valproato, tal como sodio de divalproex, que comprende de aproximadamente 50% en peso hasta aproximadamente 55% en peso de un ingrediente activo; de aproximadamente 20% en peso hasta aproximadamente 40% en peso de hidroxipropil metilcelulosa; de aproximadamente 5% en peso hasta aproximadamente 15% en peso de lactosa, de aproximadamente 4% en peso hasta aproximadamente 6% en peso de celulosa microcristalina, y de aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 5% en peso de dióxido de silicón. Otros aspectos de la presente invención, se refieren al uso de esta formulación en el tratamiento de epilepsia y a métodos para fabricar esta forma de dosificación.

Las Patentes Norteamericanas Nos. 6511678, 6528090, 6713086 y 6720004, se refieren a una nueva formulación polimérica oral de liberación controlada, adecuada para la administración una vez al día de compuestos de valproato, tal como sodio de divalproex. La formulación descrita, minimiza la variación entre los niveles en plasma altos y bajos de valproato durante un período de dosificación de 24 horas, y sigue un patrón de liberación de orden cero, produciendo de esta forma niveles de valproato en plasma esencialmente planos, una vez que se han logrado niveles de estado constante.

La Patente Norteamericana No. 6528091, se refiere a una formulación de tableta de liberación controlada que permite la dosificación una vez al día en el tratamiento de epilepsia, que comprende de aproximadamente 50% en peso hasta aproximadamente 55% en peso de un ingrediente activo

seleccionado del grupo que consiste en ácido valproico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o éster de ácido valproico, sodio de divalproex, y valpromida; de aproximadamente 20% en peso hasta aproximadamente 40% en peso de hidroxipropil metilcelulosa; de aproximadamente 5% en peso hasta aproximadamente 15% en peso de lactosa, de aproximadamente 4% en peso hasta aproximadamente 6% en peso de celulosa microcristalina, y de aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 5% en peso de dióxido de silicón que tiene un tamaño de partícula promedio que fluctúa entre aproximadamente 1 micra y aproximadamente 10 micras. También se describen formulaciones granulares previas a la generación de tabletas, métodos para elaborar las formulaciones granulares y tabletas, y a un método para tratar epilepsia, que emplea las formulaciones de tableta de liberación controlada de la presente invención.

Ninguna de las técnicas anteriores mencionadas que comprenden sodio de divalproex, pretende proporcionar una composición farmacéutica líquida. Ciertas poblaciones de pacientes tipo niños, y pacientes psiquiátricos que no cumplen con tratamiento, tienen dificultad para tragar tabletas o cápsulas. Una solución para superar la dificultad de administrar ciertos medicamentos, es proporcionar los medicamentos en una formulación líquida, por ejemplo, en solución, emulsión, suspensión o forma de extracto. Estas formulaciones líquidas son convenientes debido a que son fáciles de administrar, y normalmente tienen propiedades organolépticas que hacen a la formulación con sabor más agradable para el paciente. Por consiguiente, considerando un grupo de pacientes específico, existe la necesidad en la técnica de proporcionar una composición farmacéutica líquida que comprenda sodio de divalproex. Sin embargo, un aspecto principal con cualquier formulación líquida, es la estabilidad del ingrediente activo, tanto a corto plazo como con el tiempo. En general, las sustancias de fármaco son menos estables en medios acuosos que en la forma de dosificación sólida. Por lo tanto, es importante estabilizar en forma adecuada y conservar estas formulaciones, especialmente en las formulaciones que contienen agua. Sin embargo, hasta la fecha, no se han proporcionado formulaciones orales líquidas, de sabor agradable que comprendan sodio de divalproex, para cumplir con las necesidades terapéuticas especiales de individuos tales como los descritos anteriormente, que tengan dificultad para ingerir y tragar formas de dosificación grandes. La presente invención remedia estos inconvenientes.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a una composición líquida oral de sabor agradable, que comprende divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere además a una composición oral líquida, estable que comprende divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque el pH de la composición es mayor a 6.

La presente invención se refiere en forma adicional a un proceso para preparar una composición oral líquida, estable, que comprende divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere además a un proceso para preparar una composición oral líquida, estable que comprende divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque el pH de la composición es mayor a 6, caracterizada porque la composición es estable en la vida en anaquel durante no menos de 12 meses.

Descripción Detallada de la Invención:

Definiciones:

El término “estable”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a la estabilidad física y química de sodio de divalproex, sin cambio significativo en el valor de pH y del ensayo, cuando se almacena en condiciones especificadas mediante los lineamientos ICH para pruebas de estabilidad durante o menos de 3 meses.

El término “sodio de divalproex” tal como se utiliza en la presente invención, se entiende que cubre el divalproex sódico en la forma de hidrato(s), solvato(s), forma cristalina y forma amorfa.

El término “excipientes”, tal como se utiliza en la presente invención, significa un componente de un producto farmacéutico que no es un ingrediente activo, por ejemplo, conservadores, solubilizadores, edulcorantes, saborizantes, colores, cosolventes y similares. Los excipientes que son útiles para preparar una composición farmacéutica, son preferentemente no tóxicos, y ni biológica ni de otra manera indeseables, y son aceptables para uso farmacéutico.

Los inventores de la presente invención, han encontrado sorprendentemente que una composición oral líquida, estable, particularmente una solución que comprende sodio de divalproex, se puede

preparar manteniendo un pH no mayor a 6 de la composición líquida, caracterizada porque la composición es estable en la vida en anaquel, durante no menos de 12 meses.

El desarrollo de una solución oral de divalproex, es un avance importante para pacientes pediátricos, con edades arriba de doce años con epilepsia, quienes no cumplen con las formas de dosificación oral, sólida, tales como tabletas. También es benéfico para pacientes geriátricos de epilepsia que no cumplen con la prescripción, que están renuentes a tomar tabletas, y tienen dificultad para tragarlas.

Mientras que se desarrolla la composición oral líquida de sodio de divalproex, mientras que los inventores de la presente invención están desarrollando la composición oral líquida de sodio de divalproex, encontraron que el proceso de fabricación desempeña un papel importante en la estabilidad de la composición final. El divalproex sódico necesita disolverse primero en una solución de hidróxido de sodio, con el objeto de asegurar una disolución rápida y total del sodio de divalproex. Si el divalproex sódico se disuelve directamente en agua, en lugar de la solución de hidróxido de sodio, la cantidad de hidróxido de sodio requerida es mayor para asegurar una disolución rápida y total del sodio de divalproex. El otro factor importante, es el pH de la composición. El pH es importante para estabilidad y claridad de la composición. Se observó que la composición se vuelve turbia con un pH menor a 6.

Por consiguiente, en una modalidad, la presente invención proporciona una composición oral, líquida, de sabor agradable que comprende divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque la composición es estable en la vida en anaquel durante no menos de 12 meses.

Aún en otra modalidad, la presente invención proporciona una composición oral, líquida, estable que comprende divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que tienen un pH mayor a 6, caracterizada porque la composición es estable en la vida en anaquel, durante no menos de 12 meses.

Aún otra modalidad de la presente invención, proporciona una composición oral, líquida, estable que comprende divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que tiene un pH no mayor a 7, caracterizada porque la composición es estable en la vida en anaquel

durante no menos de 12 meses.

Aún en otra modalidad, la presente invención proporciona una composición oral, líquida, estable que comprende divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que tienen un pH de entre 7 a 8, caracterizada porque la composición es estable en la vida en anaquel, durante no menos de 12 meses.

Aún en otra modalidad, la presente invención proporciona una composición oral, líquida, estable que comprende:

- a) divalproex sódico de aproximadamente 2% p/v hasta aproximadamente 15% p/v de la composición;
- b) conservador de aproximadamente 0.01% p/v hasta aproximadamente 1.5% p/v de la composición;
- c) agente de amortiguación de aproximadamente 0.05% p/v hasta aproximadamente 1.5% p/v de la composición;
- d) edulcorante de aproximadamente 0.1% p/v hasta aproximadamente 85% p/v de la composición;
- e) opcionalmente, uno o más agentes de coloración y/o saborización.

Aún en otra modalidad, la presente invención proporciona un proceso para preparar una composición oral, líquida, estable que comprende divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque el proceso comprende los pasos de:

- a) preparar la solución de hidróxido de sodio en agua purificada;
- b) disolver el divalproex sódico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con agitación en la solución del paso a), hasta que cada ingrediente se disuelve completamente;
- c) ajustar el pH de la solución del paso b) a más de 6.

La composición líquida, oral de la presente invención, también puede contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como edulcorantes, agentes de amortiguación, tensoactivos, conservadores, colores o sabores. Los excipientes que son útiles para preparar una composición farmacéutica son preferentemente seguros, no tóxicos, y ni biológica ni de otra manera indeseables, y son aceptables para el uso farmacéutico.

Una composición líquida, oral, estable de acuerdo con la presente invención, contiene divalproex sódico en una cantidad de aproximadamente 20 mg/ml hasta aproximadamente 150 mg/ml de la composición.

Una composición líquida, oral, estable de acuerdo con la presente invención, contiene divalproex sódico de aproximadamente 2% p/v hasta aproximadamente 15% p/v de la composición.

Los agentes de amortiguación de acuerdo con la presente invención, se pueden seleccionar del grupo que consiste en fosfato de dihidrógeno de potasio, dihidrato de fosfato de hidrógeno disódico, hidróxido de glicina/sodio, carbonato de sodio/carbonato de hidrógeno de sodio, tetraborato de sodio/hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio/hidróxido de sodio y similares, y combinaciones de los mismos, para acelerar la solubilidad del sodio de divalproex.

Las soluciones orales son amortiguadas para controlar el pH durante más de aproximadamente 6, más preferentemente entre 6 y 8.

El agente de amortiguación preferido es una combinación de fosfato de dihidrógeno de potasio y dihidrato de fosfato de hidrógeno disódico, en una proporción de aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 1:13, preferentemente 1:3.5.

Los agentes de amortiguación están presentes de 0.05% p/v hasta 1.5% p/v de la composición.

Los adulcorantes de acuerdo con la presente invención se pueden seleccionar del grupo que consiste en maltitol, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, glicerina, inulina, isomalta, lactitol, maltosa, maltol, manitol, sucralosa, trehalosa, xilitol, propilenglicol, sorbitol, sacarina de sodio, taumatina, ciclamato de sodio, sacarosa y mezclas de los mismos, y similares.

Para hacer la composición con sabor agradable, puede estar presente un edulcorante en una cantidad de aproximadamente 0.1% p/v hasta aproximadamente 85% p/v de la composición.

Las composiciones de la presente invención contienen suficiente conservador para evitar el crecimiento microbiano.

El conservador de acuerdo con la presente invención, se puede seleccionar del grupo que consiste en benzoato de sodio, sorbatos, EDTA, bromuro de domifen, butilparabeno, propilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, sales de parabeno y mezclas de los mismos, y similares.

Los conservadores están presentes en una cantidad de aproximadamente 0.01% p/v hasta aproximadamente 1.5% p/v de la composición.

Los ingredientes opcionales incluyen un agente de coloración para impartir un color agradable, y un saborizante para impartir sabor agradable, para mejorar de esta forma las propiedades organolépticas de la solución. La selección de color puede ser consistente con el sabor. El agua está presente como el componente mayor como un vehículo de la composición, y para ajustar el volumen deseado.

Un aspecto de la presente invención se refiere a proporcionar un proceso para preparar una composición oral, líquida que comprende sodio de divalproex. La composición líquida de la presente invención, particularmente la solución oral, se puede preparar a través de un método en frío, caracterizada porque el divalproex sódico se disuelve en una solución acuosa de hidróxido de sodio, con la adición en forma adicional de edulcorantes y/o mezcla de edulcorantes. El pH final se ajusta según se desee, a través de la adición de agentes de amortiguación.

La composición de la presente invención puede comprender una solución líquida, particularmente oral en una forma de dosificación simple o formas de dosificación múltiple, tal como cuando se mantienen separados diferentes componentes, y se mezclan en adiciones antes de la administración, o se administran en secuencias o se coadministran en forma simultánea, o cuando se administran dos o más de las mismas formas de dosificación, para lograr la dosis terapéutica requerida del ingrediente activo.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para permitir a un experto en la técnica, practicar la presente invención, y son meramente ilustrativos de la presente invención. Los ejemplos no deben ser leídos como limitantes del alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo No. 1

Tabla No. 1

Ingredientes	mg/ 5 ml
sodio de divalproex	269.075
metilparabeno de sodio	5.000
propil parabeno de sodio	0.500
azúcar	1500.000
propilen glicol	250.000
solución de sorbitol al 70% (no cristalina)	1000.000
glicerina	350.000
pelets de hidróxido de sodio	34.750
color amarillo de quinolina	1.250
sabor a mango asv	0.0125 ml
sacarosa	7.500

Procedimiento:

Preparación de la solución base:

Se transfirió agua purificada en un tanque de fabricación adecuado. Se agregaron propilparabeno de sodio, metilparabeno de sodio, azúcar y sacarosa, y se disolvieron asegurando la disolución total. La solución se filtró a través de un trapo de nylon de malla 200.

Preparación de solución de fármaco:

Se tomó agua purificada en un tanque de fabricación adecuado. Se agregaron a esto pelets de hidróxido de sodio, sodio de divalproex, propilenglicol, glicerina y sorbitol, y se disolvieron asegurando la disolución total. La solución de base anterior, se mezcló con esta solución de fármaco bajo agitación.

Preparación de solución amortiguadora:

Se disolvieron en agua purificada dihidrato de fosfato de hidrógeno disódico y fosfato de dihidrógeno de potasio, y se mezclaron con la solución en volumen preparada previamente. Se agregaron a esto soluciones de color y sabor adecuadas.

El pH de la solución final se ajustó utilizando una solución de hidróxido de sodio al 20% p/v.

Ejemplo No 2

Tabla No. 2

Ingredientes	mg/5 ml
sodio de divalproex	269.075
metilparabeno	5.000
propil parabeno	0.500
azúcar	1250.000
solución de sorbitol al 70% (no cristalina)	2000.000
glicerina	350.000
propilenglicol	250.00
sabor de mango	0.0125 ml
amarillo de quinolina	1.25
pelets de hidróxido de sodio	21.00
sacarosa	7.50
agua purificada	5.000 ml

Procedimiento:

Preparación de solución base:

Se transfirió el agua purificada en un tanque de fabricación adecuado. Se agregaron a esto propilparabeno, metilparabeno y azúcar, y se disolvieron asegurando la disolución total. La solución se filtró a través de un trapo de nylon de malla 200.

Preparación de solución de fármaco:

Se tomó agua purificada en un tanque de fabricación adecuado. Se agregaron pelets de hidróxido de sodio y se disolvieron en el agua purificada. Posteriormente se agregaron a esto sodio de divalproex, glicerina, sacarosa, propilenglicol, color, sorbitol y sabor, y se disolvieron asegurando la disolución total. Se mezcló la solución de base previa con esta solución de fármaco bajo agitación.

Ajuste del pH de la Solución – el pH de la solución se ajustó con 10% p/v de una solución de hidróxido de sodio.

Se tomaron tres diferentes lotes de la composición tal como se muestra en la tabla No. 2, y se sometieron a estudios de estabilidad y los datos obtenidos se presentan a continuación en las tablas No. 3, 4 y 5, respectivamente.

Tabla No. 3

Lote No. 1			Condiciones/Duración							
Pruebas	Especificación	Inicial	Acelerado (40°C± 2°C, 75%RH± 5%RH)				Tiempo Real (30°C ±2°C, 65% RH ± 5%RH)			
			1M	2M	3M	6M	3M	6M	12M	18M
			Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento
Descripción	Solución amarillo claro	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento
pH	Entre 6.0 y 8.0	7.55	7.37	7.10	7.06	7.10	7.10	7.07	7.19	7.20
Ensayo (%)										
Sodio de Divalproex determinado como ácido valproico	90.0 a 110.0	101.9	102.7	102.1	100.9	100.3	101.5	99.6	100.6	100.5

Tabla No. 4

Lote No. 2			Condiciones/Duración							
Pruebas	Especificación	Inicial	Acelerado (40°C± 2°C, 75%RH± 5%RH)				Tiempo Real (30°C ±2°C, 65% RH ± 5%RH)			
			1M	2M	3M	6M	3M	6M	12M	18M
			Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento
Descripción	Solución amarillo claro	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento
pH	Entre 6.0 y 8.0	7.35	7.34	7.16	7.08	7.10	7.18	7.17	7.20	7.27
Ensayo (%)										
Sodio de Divalproex determinado como ácido valproico	90.0 a 110.0	102.9	102.2	102.6	100.7	100.4	101.1	100.0	101.2	100.2

Tabla No. 5

Lote No. 3			Condiciones/Duración							
Pruebas	Especificación	Inicial	Acelerado (40°C± 2°C, 75%RH± 5%RH)				Tiempo Real (30°C ±2°C, 65% RH ± 5%RH)			
			1M	2M	3M	6M	3M	6M	12M	18M
			Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento
Descripción	Solución amarillo claro	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento
pH	Entre 6.0 y 8.0	7.15	7.05	6.86	6.82	6.84	6.90	6.84	6.89	6.90
Ensayo (%)										
Sodio de Divalproex determinado como ácido valproico	90.0 a 110.0	99.9	100.6	100.8	98.3	98.7	98.3	98.7	98.9	98.8

Tabla No. 6

Ingredientes	mg/5 ml
sodio de divalproex	269.075
metilparabeno de sodio	5.000
propil parabeno de sodio	0.500
azúcar	1250.000
solución de sorbitol al 70% (no cristalina)	2000.000
glicerina	350.000
propilenglicol	250.00
amarillo de quinolina	1.250
pelets de hidróxido de sodio	31.00
sabor a mango	0.0125 ml
sacarosa	7.50
fosfato de dihidrógeno de potasio	5.00
fosfato de hidrógeno disódico	17.50
agua purificada	qs a 5 ml

Procedimiento:

Preparación de solución base:

Se transfirió agua purificada en un tanque de fabricación adecuado. Se agregaron a esto propilparabeno de sodio, metilparabeno de sodio y azúcar, y se disolvió asegurando la disolución total. La solución se filtró a través de un trapo de nylon malla 200.

Preparación de solución de fármaco:

Se tomó agua purificada en un tanque de fabricación adecuado. Se agregaron a esto pelets de hidróxido de sodio en agua purificada. Posteriormente, se agregaron a esto sodio de divalproex, glicerina, sacarosa, sorbitol, propilenglicol, color y sabor, y se disolvieron hasta asegurar la disolución completa. La solución de base anterior se mezcló con esta solución de fármaco bajo agitación.

Ajuste del pH de la Solución – el pH de la solución se ajustó con el 20% p/v de una solución de hidróxido de sodio.

Adición de amortiguador – se tomó agua purificada en un tanque de fabricación adecuado y se agregó la sal de amortiguador a esto, y la solución amortiguadora obtenida, se mezcló con toda la solución en volumen anterior.

Ejemplo No. 4

Tabla No. 7

Ingredientes	mg/5 ml
sodio de divalproex	269.075
metilparabeno de sodio	5.000
propil parabeno de sodio	0.500
azúcar	1250.000
solución de sorbitol al 70% (no cristalina)	2000.000
glicerina	350.000
propilenglicol	250.00
amarillo de quinolina	1.25
pelets de hidróxido de sodio	31.00
sabor a mango	0.0125 ml
sacarosa	7.50
fosfato de dihidrógeno de potasio	2.50
fosfato de hidrógeno disódico	32.50
agua purificada	qs a 5 ml

Procedimiento:

Preparación de la solución base:

Se transfirió agua purificada en un tanque de fabricación adecuado. Se agregaron a esto propilparabeno de sodio, metilparabeno de sodio y azúcar, y se disolvieron hasta asegurar la disolución total. La solución se filtró a través de un trapo de nylon de malla 200.

Preparación de solución de fármaco:

Se tomó agua purificada en un tanque de fabricación adecuado. Se agregaron y disolvieron en agua purificada pelets de hidróxido de sodio. Posteriormente, se agregaron a esto sodio de divalproex, glicerina, sacarosa, sorbitol, propilenglicol, sabor y color, y se disolvieron hasta asegurar la disolución total. Se mezcló la solución de base anterior con esta solución de fármaco bajo agitación.

Ajuste del pH de la solución – se ajustó el pH de la solución con 20% p/v de la solución de hidróxido de sodio.

Adición de amortiguador- se tomó agua purificada en un tanque de fabricación adecuado, y se agregó a esto sal amortiguadora, y la solución amortiguadora obtenida se mezcló con toda la solución en volumen anterior.

Ejemplo No. 5

Tabla No. 8

Ingredientes	mg/5 ml
sodio de divalproex	269.075
metilparabeno de sodio	5.000
propil parabeno de sodio	0.500
azúcar	1250.000
solución de sorbitol al 70% (no cristalina)	2000.000
glicerina	350.000
propilenglicol	250.00
amarillo de quinolina	1.250
pelets de hidróxido de sodio	31.00
sabor a mango	0.0125 ml
sacarosa	7.50
fosfato de dihidrógeno de potasio	10.00
fosfato de hidrógeno disódico	17.50
agua purificada	qs a 5 ml

Procedimiento:

Preparación de la solución base:

Se transfirió agua purificada en un tanque de fabricación adecuado. Se agregaron a esto propil parabeno de sodio, metilparabeno de sodio y azúcar, y se disolvieron asegurando la disolución total, la solución se filtró a través de un trapo de nylon de malla 200.

Preparación y solución de fármaco:

Se tomó agua purificada en un tanque de fabricación adecuado. Se agregaron y disolvieron en el agua purificada pelets de hidróxido de sodio. Se agregaron a esto sodio de divalproex, glicerina, sacarosa, sorbitol, propilenglicol, sabor y color, y se disolvieron asegurando la disolución total. Se mezcló la solución de base anterior con esta solución de fármaco bajo agitación.

Ajuste del pH de la Solución- el pH de la solución se ajustó con 20% p/v de la solución de hidróxido de sodio.

Adición de amortiguador- Se tomó agua purificada en un tanque de fabricación adecuado, y se agregó sal amortiguadora a esto, y la solución amortiguadora obtenida se mezcló con toda la solución en volumen anterior.

Ejemplo No 6

Tabla No 9

Ingredientes	mg/5 ml
sodio de divalproex	269.075
metilparabeno de sodio	5.000
propil parabeno de sodio	0.500
azúcar	1500.00
solución de sorbitol al 70% (no cristalina)	1000.000
glicerina	350.000
propilenglicol	250.00
sabor de mango	0.0125 ml
amarillo de quinolina	1.250
pelets de hidróxido de sodio	21.00
sacarosa	7.50
fosfato de dihidrógeno de potasio	5.00
fosfato de hidrógeno disódico	17.500
agua purificada	qs a 5 ml

Procedimiento:

Preparación de la solución base:

Se transfirió agua purificada en un tanque de fabricación adecuado, se calentó hasta hervir. Se agregaron a esto propilparabeno de sodio, metilparabeno de sodio y azúcar, y se disolvieron hasta asegurar la disolución total. La solución se filtró a través de un trapo de nylon de malla 200.

Preparación de la solución de fármaco:

Se tomó agua purificada en un tanque de fabricación adecuado. Se agregaron pelets de hidróxido de sodio y se disolvieron en el agua purificada. Se agregaron a esto sodio de divalproex, glicerina, propilenglicol, color, sabor, sacarosa y sorbitol, y se disolvieron asegurando la disolución total. La solución de base anterior se mezcló con esta solución de fármaco bajo agitación.

Adición de amortiguador- se tomó el agua purificada en un tanque de fabricación adecuado, y se agregó a esto sal amortiguadora, y la solución amortiguadora obtenida se mezcló con toda la solución en volumen anterior.

Ajuste del pH de la solución – el pH de la solución se ajustó con 20% p/v de la solución de hidróxido de sodio.

Se tomaron tres diferentes lotes de la composición tal como se muestra en la tabla No. 9, y se sometieron a estudios de estabilidad, y los datos

obtenidos se presentan en las tablas No. 10, 11 y 12, respectivamente.

Tabla No. 10

Lote No. 1			Condiciones/Duración					
Pruebas	Especificación	Inicial	Acelerado (40°C± 2°C,25%RH± 5%RH)				Tiempo Real (30°C ±2°C, 35% RH ± 5%RH)	
			1M	2M	3M	6M	3M	6M
			Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento
Descripción	Solución amarillo claro	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento
pH	Entre 6.0 y 8.0	7.62	7.55	7.44	7.30	7.32	7.38	7.30
Ensayo (%)								
Sodio de Divalproex determinado como ácido valproico	90.0 a 110.0	102.36	101.68	101.37	102.18	98.7	102.32	100.2

Tabla No. 11

Lote No. 2			Condiciones/Duración					
Pruebas		Inicial	Acelerado (40°C± 2°C,25%RH± 5%RH)				Tiempo Real (30°C ±2°C, 35% RH ± 5%RH)	
			1M	2M	3M	6M	3M	6M
			Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento
Descripción	Solución amarillo claro	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento
pH	Entre 6.0 y 8.0	7.53	7.53	7.39	7.26	7.30	7.34	7.39
Ensayo (%)								
Sodio de Divalproex determinado como ácido valproico	90.0 a 110.0	100.79	101.52	101.26	102.19	102.6	101.58	100.4

Tabla No. 12

Lote No. 3			Condiciones/Duración					
Pruebas	Especificación	Inicial	Acelerado (40°C± 2°C,25%RH± 5%RH)				Tiempo Real (30°C ±2°C, 35% RH ± 5%RH)	
			1M	2M	3M	6M	3M	6M
Descripción	Solución amarillo claro	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento
pH	Entre 6.0 y 8.0	7.56	7.54	7.44	7.32	7.32	7.34	7.35
Ensayo (%)								
Sodio de Divalproex determinado como ácido valproico	90.0 a 110.0	101.87	100.64	100.9	101.79	103.0	101.72	103.2

Ejemplo No 7

Tabla No. 13

Ingredientes	mg/5 ml
sodio de divalproex	269.075
metilparabeno de sodio	5.000
propil parabeno de sodio	0.500
azúcar	1500.00
solución de sorbitol al 70% (no cristalina)	1000.000
glicerina	350.000
propilenglicol	250.00
sabor de mango	0.0125 ml
amarillo de quinolina	1.250
pelets de hidróxido de sodio	31.00
sacarosa	7.50
fosfato de dihidrógeno de potasio	10.00
fosfato de hidrógeno disódico	35.00
agua purificada	qs a 5 ml

Procedimiento:

Preparación de la solución base:

Se transfirió agua purificada en un tanque de fabricación adecuado. Se agregaron a esto propil parabeno de sodio, metilparabeno de sodio y azúcar,

y se disolvieron hasta asegurar la disolución completa. La solución se filtró a través de un trapo de nylon de malla 200.

Preparación de la solución de fármaco:

Se tomó agua purificada en un tanque de fabricación adecuado. Se agregaron y disolvieron en el agua purificada pelets de hidróxido de sodio. Se agregaron a esto sodio de divalproex, glicerina, propilenglicol, color, sabor, sacarosa y sorbitol, y se disolvieron hasta asegurar la disolución total. La solución de base anterior se mezcló con esta solución de fármaco bajo agitación.

Adición de amortiguador- se tomó el agua purificada en un tanque de fabricación adecuado, y se agregó a esto sal amortiguadora, y la solución amortiguadora obtenida se mezcló con toda la solución en volumen anterior.

Ajuste del pH de la solución – el pH de la solución se ajustó con 20% p/v de la solución de hidróxido de sodio.

Tal como se muestra en la tabla No. 13, se tomaron tres diferentes lotes de la composición y se sometieron a estudios de estabilidad, y los datos obtenidos se presentan en las tablas No. 14, 15 y 16, respectivamente.

Tabla No. 14

Lote No. 1			Condiciones/Duración					
Pruebas	Especificación	Inicial	Acelerado (40°C± 2°C,25%RH± 5%RH)				Tiempo Real (30°C ±2°C, 35% RH ± 5%RH)	
			1M	2M	3M	6M	3M	6M
			Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento
Descripción	Solución amarillo claro	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento	Cumplimiento
pH	Entre 6.0 y 8.0	7.70	7.68	7.66	7.69	7.67	7.68	7.70
Ensayo (%)								
Sodio de Divalproex determinado como ácido valproico	90.0 a 110.0	102.3	102.6	102.6	103.7	100.7	102.9	103.0