

SEÑOR**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C****E.****S.****D.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 09-041709- -00007-0000**Fecha: 2010-11-16 17:22:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 20**REF: Expediente 09 041.709.****TÍTULO SOLICITADO: CÁPSULAS BLANDAS QUE COMPRENDEN
CLORHIDRATO DE PALONOSETRON QUE TIENEN
ESTABILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD MEJORADA.****PUBLICACIÓN: Gaceta 616 de 20 de mayo de 2010, N° de
publicación 289.****PRIORIDAD: US 60/854.342 de 24/10/2006.****SOLICITANTE: HELSINN HEALTHCARE S.A.****APODERADO: EMILIO FERRERO.****TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN**

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2° de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar la oposición presentada oportunamente ante ese Despacho, en los siguientes términos:

I. RATIFICACION.

Comendidamente me permito presentar los argumentos planteados en la oposición respectiva, los cuales, como se dijo en su momento, demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los

artículos 14, 16, 18 y 20 literal d) de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

En primer lugar, y ante la reivindicación textual de concentraciones (dosis) de Palonosetron, específicamente en las reivindicaciones 1, 2, 7 y 10, es importante indicar que esto contraviene lo dispuesto en la Decisión 486 de 2000 que literalmente refiere a que *"No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnostico aplicados a los seres humanos o a animales."* Dicha mención de dosificaciones tiene el mismo efecto que las reivindicaciones sobre métodos de tratamiento medico, dado que la concentración, en este caso directamente referido a la dosificación de la formulación farmacéutica, no pertenece a la categoría de producto o proceso, sino que hace referencia la forma en la que un producto se utiliza terapéuticamente, y por lo tanto no hace parte de las actividades industriales sino de las actividades médicas. En otras palabras la dosificación o los cambios en la dosificación dentro de un producto farmacéutico no tiene naturaleza inventiva, ya que no cumplen con el estándar de aplicabilidad industrial, dado que dichas modificaciones solo tienen efectos en el organismo (verificables a nivel clínico) y no efectos técnicos.

En el mismo sentido, no tienen naturaleza inventiva las reivindicaciones referidas a parámetros farmacocinéticos (reivindicaciones 1, 6, 8 y 10) y/o valores de estabilidad (reivindicaciones 1, 4, 5, 7 y 10) puesto que no se debe determinar exclusivamente sobre la base de la documentación correspondiente al arte previo (si dichos valores farmacocinéticos o de estabilidad se conseguían anteriormente), sino teniendo además en cuenta los conocimientos propios de una persona capacitada y experimentada en la formulación de productos farmacéuticos. Es así como dicha persona medianamente versada en la formulación, debe reconocer que los parámetros farmacocinéticos se encuentran relacionados a las actividades clínicas (ensayos clínicos y preclínicos de rutina en la elaboración de todo medicamento) y no a las actividades industriales. De la misma manera dicha persona medianamente versada en formulación, debe reconocer que la estabilidad

no es de ninguna manera una característica opcional para los medicamentos. Por el contrario, es obligatorio que todo medicamento cumpla con las características necesarias que aseguren la estabilidad del mismo, y por lo tanto dicha estrategia de estabilidad se evalúa de manera rutinaria a través de los respectivos ensayos de preformulación y formulación.

En otras palabras y como regla general, las técnicas de formulación y el conjunto de compuestos que se pueden utilizar para desarrollar productos farmacéuticos viables en cualquiera de sus formas, son elementos que son claramente conocidos para una persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos, así que de ninguna manera puede ser inventivo escoger uno u otro excipiente para conseguir las características de eficacia, eficiencia, seguridad y estabilidad indispensables para todo medicamento.

Siguiendo con el razonamiento anterior, cualquier persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos debe reconocer que un mismo principio activo se puede presentar en diferentes formas farmacéuticas, las cuales a su vez se pueden formular utilizando diferentes excipientes farmacéuticamente aceptables. Siendo el caso específico del Palonosetron, y para su sal clorhidrato, el hecho que dicho principio activo se reconoce con anterioridad en el estado de la técnica¹, y que además ya se había formulado en formas sólidas para administración oral tales como cápsulas² y/o en otros tipos de formulaciones tales como solución inyectable, es evidente que la inclusión de este mismo principio activo, en una formulación convencional de capsula blanda de gelatina, no representa de ninguna manera el nivel inventivo que debe sustentar una invención.

En este sentido, cualquier persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos debe reconocer que dichas cápsulas de gelatina blanda consisten de una cubierta continua de gelatina que rodea a un material de relleno, generalmente de naturaleza líquida, así como que en este tipo de formulaciones se incorporan generalmente principios activos susceptibles a hidrólisis u oxidación y que algunas de las ventajas mejor reconocidas son que la dispersión del fármaco en un medio oleoso proporciona una protección efectiva frente a la

¹ Patente Americana US5202333: Tricyclic 5-HT₃ receptor antagonists. Publicada el 13 de Abril de 1993.

oxidación o a la hidrólisis y que también aumenta el área superficial, mejorando la biodisponibilidad. Finalmente también es ampliamente reconocido que el vehículo del contenido de dichas cápsulas de gelatina blanda debe ser preferiblemente oleoso para evitar la interacción (disolución) con las paredes de gelatina de la misma, siendo los vehículos recomendables son los aceites vegetales, hidrocarburos clorados, aromáticos, alifáticos y ésteres y éteres líquidos. Así mismo los polietilenglicoles, alcohol isopropílico, poligliceroles, ésteres de glicerilo y glicerina para evitar el reblandecimiento de la cubierta³.

Como se puede apreciar, absolutamente todas las características de la composición reivindicada en la solicitud colombiana en trámite coinciden con las características de una formulación de capsula de gelatina blanda, tal y como quedó descrito anteriormente.

Respecto a este mismo aspecto la publicación internacional WO/2004/045615 publicada el 03 de Junio de 2004 revela:

The present invention relates to methods for reducing chemotherapy and radiotherapy induced emesis with 5-HT₃ receptor antagonists. In particular, the invention relates to methods for reducing chemotherapy and radiotherapy induced emesis with palonosetron.

(...)

or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate, or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it can contain, in addition to material of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil. In addition, dosage unit forms can contain various other materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, coatings of sugar, shellac, or other enteric agents.

Como se puede apreciar, se evidencia con anterioridad que Palonosetron puede ser incluido en capsulas a través de vehículos de carácter oleoso.

Como conclusión, podemos afirmar que todo el contenido de la solicitud colombiana en cuestión hace referencia carece de nivel inventivo, puesto que corresponde a la simple inclusión de un principio reconocido en el estado de la

² <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm>

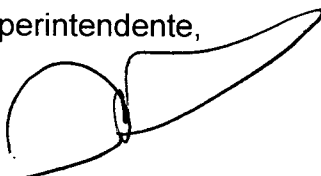
técnica en formulaciones farmacéuticas convencionales, tales como lo son las capsulas de gelatina blanda. Además reivindica aspectos terapéuticos, clínicos e indispensables para toda formulación farmacéutica de este tipo, que de ninguna manera puede sustentar nivel inventivo alguno para la pretendida invención.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que lo contiene.

III. ANEXOS.

- ❖ Publicación internacional WO/2004/045615 publicada el 03 de Junio de 2004 página 14.
- ❖ Portada de la patente Americana US5202333: Tricyclic 5-HT3 receptor antagonists. Publicada el 13 de Abril de 1993.
- ❖ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Páginas 62 a 67.
- ❖ Copias de las páginas de Internet citadas en el acápite de Complemento de información.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C. S de la J.

³ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Páginas 62 a 67.

[Quick Links: Skip to main page content](#) [Skip to Search](#) [Skip to Topics Menu](#) [Skip to Section Content Menu](#) [Skip to Common Links](#)

Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations

Active Ingredient Search Results from "OB_Rx" table for query on "palonosetron."

Appl No	TE Code	RLD	Active Ingredient	Dosage Form; Route	Strength	Proprietary Name	Applicant
N022233		Yes	PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	CAPSULE; ORAL	EQ 0.5MG BASE	ALOXI	HELSINN HLTHCARE
N021372		Yes	PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	INJECTABLE; INTRAVENOUS	EQ 0.075MG BASE/1.5ML (EQ 0.05MG BASE/ML)	ALOXI	HELSINN HLTHCARE
N021372		Yes	PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	INJECTABLE; INTRAVENOUS	EQ 0.25MG BASE/5ML (EQ 0.05MG BASE/ML)	ALOXI	HELSINN HLTHCARE

[Return to Electronic Orange Book Home Page](#)

FDA/Center for Drug Evaluation and Research

Office of Generic Drugs

Division of Labeling and Program Support

Update Frequency:

Orange Book Data - **Monthly**

Generic Drug Product Information & Patent Information - **Daily**

Orange Book Data Updated Through September, 2010

Patent and Generic Drug Product Data Last Updated: November 10, 2010



[Quick Links: Skip to main page content](#) [Skip to Search](#) [Skip to Topics Menu](#) [Skip to Section Content Menu](#) [Skip to Common Links](#)

Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations

Search results from the "OB_Rx" table for query on "021372."

Active Ingredient: PALONOSETRON HYDROCHLORIDE
Dosage Form;Route: INJECTABLE; INTRAVENOUS
Proprietary Name: ALOXI
Applicant: HELSINN HLTHCARE
Strength: EQ 0.25MG BASE/5ML (EQ 0.05MG BASE/ML)
Application Number: N021372
Product Number: 001
Approval Date: Jul 25, 2003
Reference Listed Drug: Yes
RX/OTC/DISCN: RX
TE Code:
Patent and Exclusivity Info for this product: [View](#)

Active Ingredient: PALONOSETRON HYDROCHLORIDE
Dosage Form;Route: INJECTABLE; INTRAVENOUS
Proprietary Name: ALOXI
Applicant: HELSINN HLTHCARE
Strength: EQ 0.075MG BASE/1.5ML (EQ 0.05MG BASE/ML)
Application Number: N021372
Product Number: 002
Approval Date: Feb 29, 2008
Reference Listed Drug: Yes
RX/OTC/DISCN: RX
TE Code:
Patent and Exclusivity Info for this product: [View](#)

[Return to Electronic Orange Book Home Page](#)

FDA/Center for Drug Evaluation and Research
Office of Generic Drugs
Division of Labeling and Program Support
Update Frequency:
Orange Book Data - **Monthly**
Generic Drug Product Information & Patent Information - **Daily**
Orange Book Data Updated Through September, 2010
Patent and Generic Drug Product Data Last Updated: November 10, 2010



[Quick Links: Skip to main page content](#) [Skip to Search](#) [Skip to Topics Menu](#) [Skip to Section Content Menu](#) [Skip to Common Links](#)

Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations

**Patent and Exclusivity Search Results from query on Appl No 021372
Product 001 in the OB_Rx list.**

Appl No	Prod No	Patent No	Patent Expiration	Drug Substance Claim	Drug Product Claim	Patent Use Code	Delist Requested
N021372	001	5202333	Apr 13, 2015	Y	Y	U - 528	

There is no unexpired exclusivity for this product.

Additional information:

1. Patents are published upon receipt by the Orange Book Staff and may not reflect the official receipt date as described in 21 CFR 314.53(d)(5).
2. Patents listed prior to August 18, 2003 are flagged with method of use claims only as applicable and submitted by the sponsor. These patents may not be flagged with respect to other claims which may apply.
3. **** The expiration date for U.S. Patent No. 5,608,075 is March 4, 2009.

[View a list of all patent use codes](#)

[View a list of all exclusivity codes](#)

[Return to Electronic Orange Book Home Page](#)

FDA/Center for Drug Evaluation and Research

Office of Generic Drugs

Division of Labeling and Program Support

Update Frequency:

Orange Book Data - **Monthly**

Generic Drug Product Information & Patent Information - **Daily**

Orange Book Data Updated Through September, 2010

Patent and Generic Drug Product Data Last Updated: November 10, 2010

[Quick Links: Skip to main page content](#) [Skip to Search](#) [Skip to Topics Menu](#) [Skip to Section Content Menu](#) [Skip to Common Links](#)

Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations

Search results from the "OB_Rx" table for query on "022233."

Active Ingredient:	PALONOSETRON HYDROCHLORIDE
Dosage Form;Route:	CAPSULE; ORAL
Proprietary Name:	ALOXI
Applicant:	HELSINN HLTHCARE
Strength:	EQ 0.5MG BASE
Application Number:	N022233
Product Number:	001
Approval Date:	Aug 22, 2008
Reference Listed Drug	Yes
RX/OTC/DISCN:	RX
TE Code:	
Patent and Exclusivity Info for this product:	View

[Return to Electronic Orange Book Home Page](#)

FDA/Center for Drug Evaluation and Research

Office of Generic Drugs

Division of Labeling and Program Support

Update Frequency:

Orange Book Data - **Monthly**

Generic Drug Product Information & Patent Information - **Daily**

Orange Book Data Updated Through September, 2010

Patent and Generic Drug Product Data Last Updated: November 10, 2010

[Quick Links: Skip to main page content](#) [Skip to Search](#) [Skip to Topics Menu](#) [Skip to Section Content Menu](#) [Skip to Common Links](#)

Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations

Patent and Exclusivity Search Results from query on Appl No 022233 Product 001 in the OB_Rx list.

Appl No	Prod No	Patent No	Patent Expiration	Drug Substance Claim	Drug Product Claim	Patent Use Code	Delist Requested
N022233	001	5202333	Apr 13, 2015	Y	Y	U - 528	

Appl No	Prod No	Exclusivity Code	Exclusivity Expiration
N022233	001	NDF	Aug 22, 2011

Additional information:

1. Patents are published upon receipt by the Orange Book Staff and may not reflect the official receipt date as described in 21 CFR 314.53(d)(5).
2. Patents listed prior to August 18, 2003 are flagged with method of use claims only as applicable and submitted by the sponsor. These patents may not be flagged with respect to other claims which may apply.
3. **** The expiration date for U.S. Patent No. 5,608,075 is March 4, 2009.

[View a list of all patent use codes](#)

[View a list of all exclusivity codes](#)

[Return to Electronic Orange Book Home Page](#)

FDA/Center for Drug Evaluation and Research

Office of Generic Drugs

Division of Labeling and Program Support

Update Frequency:

Orange Book Data - **Monthly**

Generic Drug Product Information & Patent Information - **Daily**

10

Orange Book Data Updated Through September, 2010

Patent and Generic Drug Product Data Last Updated: November 10, 2010

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 June 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/045615 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/473**, A61P 1/08 (74) Agent: **LEISSLER-GERSTL, Gabriele**; Eisenführ, Speiser & Partner, Arnulfstr. 25, 80335 München (DE).
- (21) International Application Number: PCT/IB2003/005567 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 6 November 2003 (06.11.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/426,829 15 November 2002 (15.11.2002) US (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): **HELSINN HEALTHCARE SA** [CH/CH]; P.O. Box 357, CH-6915 Pambio-Noranco, Lugano (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): **MACCIOCCHI, Alberto** [CH/CH]; Pizzo Ferraro, CH-6807 Taverne (CH). **CANTOREGGI, Sergio** [CH/CH]; Via Ai Ronchi, 37, CH-6934 Vezia (CH). **BRAGLIA, Enrico** [CH/CH]; Via Pian Scairolo 9, CH-6912 Pazzallo (CH). **BRAGLIA, Riccardo** [CH/CH]; Via Pian Scairolo 9, CH-6912 Pazzallo (CH).
- Published:**
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 2004/045615 A1

(54) Title: PALONOSETRON FOR THE TREATMENT OF CHEMOTHERAPY-INDUCED EMESIS

(57) Abstract: Methods and compositions for reducing chemotherapy and radiotherapy induced emesis with 5-HT₃ receptor antagonists are disclosed, especially with palonosetron.

3

Oral compositions will generally include an inert diluent or an edible carrier. They may be enclosed in gelatin capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the active compound can be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, or capsules. Pharmaceutically compatible
5 binding agents, and/or adjuvant materials can be included as part of the composition.

The tablets, pills, capsules, troches and the like can contain any of the following ingredients, or compounds of a similar nature: a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; an excipient such as starch or lactose, a disintegrating agent such as alginic acid, Primogel, or corn starch; a lubricant such as magnesium stearate; a
10 glidant such as colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharin; or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate, or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it can contain, in addition to material of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil. In addition, dosage unit forms can contain various other materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, coatings of
15 sugar, shellac, or other enteric agents.

The compound can be administered as a component of an elixir, suspension, syrup, wafer, chewing gum or the like. A syrup may contain, in addition to the active compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors.

20 The compound or a pharmaceutically acceptable prodrug or salts thereof can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action, such as antibiotics, antifungals, anti-inflammatories, or other antivirals, including other nucleoside compounds. Solutions or suspensions used for parenteral, intradermal, subcutaneous, or topical application can
25 include the following components: a sterile diluent such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl parabens; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylenediaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and
30 agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parental

United States Patent [19]

Berger et al.

US005202333A

[11] Patent Number: 5,202,333

[45] Date of Patent: Apr. 13, 1993

[54] TRICYCLIC 5-HT₃ RECEPTOR ANTAGONISTS

[75] Inventors: Jacob Berger, Los Altos Hills; Robin D. Clark, Palo Alto; Richard M. Eglon, Mountain View; William L. Smith, Sunnyvale; Klaus K. Weinhardt, San Francisco, all of Calif.

[73] Assignee: Syntex (U.S.A.) Inc., Palo Alto, Calif.

[21] Appl. No.: 704,565

[22] Filed: May 22, 1991

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 442,082, Nov. 28, 1989, abandoned.

[51] Int. Cl.⁵ C07D 471/08; A61K 31/55; A61K 31/455

[52] U.S. Cl. 514/296; 514/211; 514/872; 540/520; 546/99; 546/100

[58] Field of Search 546/99, 100; 540/520; 514/211, 296

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,341,528 9/1967 Shavel, Jr. 546/98
3,896,132 7/1975 Bernauer 260/289 R
4,309,543 1/1982 Keeley 546/98
4,571,396 1/1986 Hutt 546/156
4,959,367 9/1990 King et al. 514/243

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0093488 11/1983 European Pat. Off. .
430190 6/1991 European Pat. Off. .
88-04292 6/1988 World Int. Prop. O. .

OTHER PUBLICATIONS

Reynolds, J. C. 1989, Prokinetic Agents: A Key in the Future of Gastroenterology, Gastroenterology Clinics of North America, 18:437-457.

1989, Drugs Acting on 5-Hydroxytryptamine Receptors, The Lancet, pp. 717-719.

Scholtysik, G. 1988, 5-Hydroxytryptamine Antagonist ICS 205-930 Blocks Cardiac Potassium, Sodium and Calcium Channels, J. of Pharmacol. Exp. Ther. 245, 3:773-778.

King et al. 1990, Benzotriazinones as "Virtual Ring" Mimics of o-Methoxybenzamides: Novel and Potent 5-HT₃ Receptor Antagonists, J. Med. Chem. 33:2942-2944.

Peatfield, R. 1988, Drugs and the treatment of Migraine, Trends Pharmacol. Sci. 9:141-145.

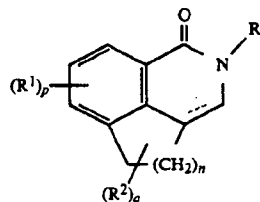
Komatsu et al. 1978, Chem. Abs. 89:100352x.

Hibert et al. 1988, Preparation and testing of 4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinepyrimidinediones and -oxazinones as minor tranquilizers, Chem. Abs. 108:221716p.

Primary Examiner—Mark L. Berch
Attorney, Agent, or Firm—Wayne W. Montgomery;
Derek P. Freyberg; Tom M. Moran

[57] ABSTRACT

The present invention is directed to 5-HT₃ receptor antagonist compounds of formula I:



in which

the dashed line denotes an optional double bond;

n is 1, 2 or 3;

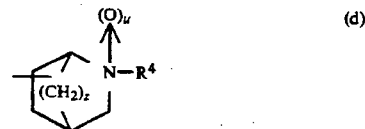
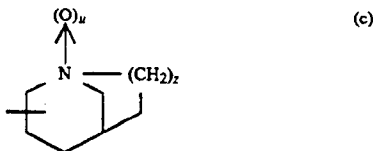
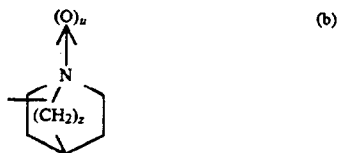
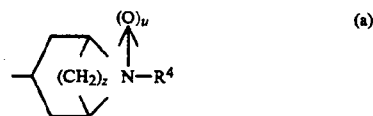
p is 0, 1, 2 or 3;

q is 0, 1 or 2;

each R¹ is independently selected from halogen, hydroxy, lower alkoxy, lower alkyl, nitro, amino, amino carbonyl, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, and (lower alkanoyl)amino;

each R² is lower alkyl; and

R³ is a group selected from Formulae (a), (b), (c) and (d):



in which

u is 0 or 1;

z is 1, 2 or 3; and

R⁴ is C₁₋₇ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl-C₁₋₂ alkyl, or a group (CH₂)_tR⁵ where t is 1 or 2 and R⁵ is thienyl, pyrrolyl, or furyl, each optionally further substituted by one or two substituents selected from C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, trifluoromethyl or halogen, or is phenyl optionally substituted by one or two substituents selected from C₁₋₄ alkoxy, trifluoromethyl, halogen, nitro, carboxy, esterified carboxy, and C₁₋₄ alkyl optionally substituted by hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, carboxy, esterified carboxy or in vivo hydrolyzable acyloxy; and the pharmaceutically acceptable salts, individual isomers, mixtures of isomers, processes for preparation, compositions, and methods of use thereof.

50 Claims, No Drawings

F) Materiales gastrorresistentes

Se pueden conferir propiedades de gastrorresistencia a las cápsulas mediante su tratamiento con una solución acuosa de formaldehído, tras cuya aplicación las cápsulas deben ser lavadas con un solvente orgánico y posteriormente secadas para eliminar posibles restos del disolvente, ya que se ha cuestionado la seguridad por la presencia de trazas de formaldehído en estas cápsulas. Una desventaja de este método es que el proceso de impermeabilización de la cubierta puede continuar durante el almacenamiento, originando una excesiva dureza de la cápsula que plantea problemas de biodisponibilidad. Un medio de minimizar este problema es la aplicación de siliconas líquidas, como puede ser el dimetilpolisiloxano, que bloquean los grupos funcionales de la molécula de gelatina, disminuyendo las posibilidades de reacción del formaldehído durante el almacenamiento.

Posteriormente, se han desarrollado derivados de la celulosa (acetofalato de celulosa) y copolímeros acrílicos (metacrilato/ácido acrílico) con propiedades gastrorresistentes, que mezclados con la gelatina permiten obtener una cubierta entérica.

La compañía farmacéutica Lilly patentó, en 1976, una cápsula entérica de dos capas, diseñada para separar la gelatina de los polímeros entéricos. La preparación se lleva a cabo por formación de una cubierta de gelatina, más fina que las habituales, que se sumerge en una solución del polímero entérico en un solvente orgánico quedando formada la cubierta gastrorresistente tras la evaporación del solvente.

Las cápsulas también se pueden recubrir con materiales entéricos mediante los métodos clásicos de recubrimiento, siendo la técnica más empleada la suspensión en lecho fluido. Los polímeros aplicados mediante esta técnica (acetofalato de polivinilo, polímeros del ácido metacrílico, etc.) se disuelven en solventes orgánicos volátiles, normalmente con adición de un plastificante (propilenglicol, dietilacetato, dibutilftalato, etc.) para mejorar la flexibilidad y resistencia del recubrimiento y disminuir la permeabilidad al vapor.

2.1.4. Cápsulas gelatinosas blandas

Las cápsulas de gelatina blandas, también denominadas "elásticas", están constituidas por una cubierta continua de gelatina que rodea a un material de relleno, generalmente de naturaleza líquida. Este tipo de cápsulas se forman, rellenan y cierran en una única operación y pueden presentar diferentes formas (oblonga, elíptica, esférica, ...) y tamaños (figura 2.1).

Las cápsulas blandas resultan útiles, como forma de dosificación en determinadas situaciones:

- Cuando se desea incorporar fármacos susceptibles de hidrólisis u oxidación en sistemas cerrados, con objeto de proporcionar protección frente al aire u otros agentes externos, durante el periodo de almacenamiento.

- Cuando es necesario de compresión, lo que...
- Cuando se presentan pulverulentos, lo que...
- Cuando el fármaco es sólido, en forma sólida...



Redondeada
0.05-6 ml



Oval
0.05-6

FIGURA 2.1. Formas c

Aunque estas dificultades tecnológicas (granulación, y oxígeno, etc.), la incorporación factoriamente todos los procesos de compresión, se le proporciona una protección que optimiza la uniformidad de la superficie, mejorando la biodisponibilidad.

Sin embargo, no puede que puedan migrar a través de la cubierta, por lo que, para sustancias hidrofóbicas volátiles.

Por otra parte, a diferencia de las cápsulas duras, sólo puede llevarse a cabo la preparación de las cápsulas blandas.

A) Composición y formulación

Para la elaboración de las cápsulas blandas, la obtención de la masa de la cubierta es fundamental. Para ello, la gelatina se hidrata durante unas 12 horas.

- Cuando es necesario formular altas dosis de un fármaco con baja capacidad de compresión, lo que dificulta su incorporación en comprimidos.
- Cuando se presentan problemas de flujo o mezclado del fármaco en estado pulverulento, lo que origina una dosificación inexacta del mismo si se incorporará en forma de polvo a las formulaciones.
- Cuando el fármaco es débilmente soluble en agua o jugo gástrico y, por tanto, en forma sólida presenta una baja biodisponibilidad.

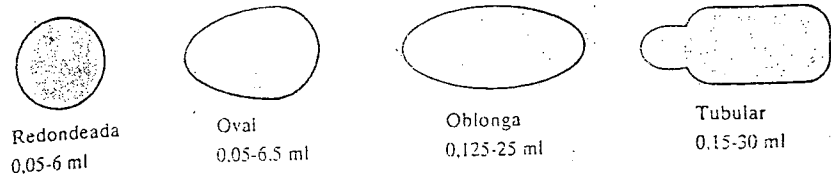


FIGURA 2.1. Formas de presentación de las cápsulas de gelatina elásticas.

Aunque estas dificultades pueden ser resueltas utilizando otras estrategias farmacotécnicas (granulación, preparación en condiciones controladas de humedad y oxígeno, etc.), la incorporación del fármaco a cápsulas blandas soluciona satisfactoriamente todos los problemas mencionados, ya que su elaboración no requiere procesos de compresión, la disolución o dispersión del fármaco en medios oleosos le proporciona una protección efectiva frente a la oxidación o la hidrólisis, se optimiza la uniformidad de contenido al dosificarse el fármaco, en forma líquida, mediante bombas volumétricas y, finalmente, en esta forma se aumenta el área superficial, mejorando la biodisponibilidad.

Sin embargo, no pueden incorporarse a cápsulas blandas sustancias líquidas que puedan migrar a través de la cubierta, tales como agua en una proporción superior al 5%, sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular y compuestos orgánicos volátiles.

Por otra parte, a diferencia de las cápsulas duras, su preparación es compleja y sólo puede llevarse a cabo a gran escala y con equipos altamente especializados.

A) Composición y formulación

Para la elaboración de las cápsulas blandas, se procede, en primer lugar, a la obtención de la masa de la cubierta a partir de los materiales previamente comentados. Para ello, la gelatina, en forma de láminas, debe macerarse en agua desmineralizada durante unas 12 horas. A continuación, se sumerge en una disolución

acuosa del agente plastificante, habitualmente glicerol, y se calienta al baño María hasta la total disolución de la gelatina. En este punto, se añaden el resto de coadyuvantes y se concentra la disolución hasta conseguir la viscosidad deseada. Una vez filtrada a través de un tamiz de pequeña abertura de malla, la gelatina queda lista para su utilización o bien puede dejarse enfriar para su uso posterior; en este último caso, se aconseja la adición de conservantes para evitar una posible contaminación.

En cuanto al material de relleno, es posible incorporar a este tipo de cápsulas suspensiones, pastas, soluciones de naturaleza oleosa, aceites autoemulsionables, líquidos hidromiscibles, granulados, *pellets* y polvos secos. No obstante, ya que la mayoría de los fármacos líquidos no acuosos y sólidos pulverulentos pueden ser incorporados en este tipo de cápsulas en forma de solución o suspensión oleosa, la situación más común es rellenarlas con líquidos.

Sin embargo, fármacos o excipientes con elevadas proporciones de agua, u otros solventes de la gelatina, no pueden ser incorporados a esta forma de dosificación. Tampoco es recomendable la incorporación de emulsiones, ni siquiera del tipo W/O, ya que pueden romperse liberando el agua de la fase interna, la cual disolverá la gelatina. Deben evitarse también valores extremos de pH: pH inferiores a 2,5 hidrolizan la gelatina, favoreciendo la ruptura de la cubierta; mientras que pH superiores a 7,5 producen un efecto tanino sobre la gelatina, afectando a la solubilidad de la cubierta. Este mismo efecto puede ser producido por la presencia de aldehídos, por lo cual no es recomendable su incorporación en el material de relleno.

Con respecto a los vehículos líquidos, pueden utilizarse aceites, volátiles o no, y líquidos hidromiscibles. Entre los primeros se incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados, aromáticos y alifáticos y ésteres y éteres líquidos. Los solventes hidrofílicos que pueden utilizarse son, entre otros, los polietilenglicoles, principalmente los de bajo peso molecular que son líquidos a temperatura ambiente, alcoholes (isopropílico), poligliceroles, ésteres de glicerilo... Asimismo, pueden utilizarse el propilenglicol y la glicerina a concentraciones inferiores a 5-10% para evitar el reblandecimiento de la cubierta.

Los fármacos insolubles pueden ser dispersados, con adición de agentes suspensores y humectantes, en los vehículos anteriormente mencionados o en combinaciones de los mismos. Los agentes suspensores se usan para prevenir la deposición y mantener la homogeneidad de la dispersión, siendo los más empleados las ceras de abeja, la parafina, la etilcelulosa y los aceites vegetales hidrogenados, para solventes oleosos, mientras que cuando se utilizan solventes no oleosos se suele recurrir a los polietilenglicoles sólidos (PEG 4000® y PEG 6000®). Los agentes humectantes, por ejemplo el polisorbato 80 (Tween 80®), se añaden para facilitar la humectación de los componentes.

El tamaño de partícula del fármaco dispersado debe ser inferior a 180 µm para que no se obstruya la salida de las bombas volumétricas utilizadas en la operación de llenado.

B) Procedimientos de obtención

La preparación de las cápsulas de gelatina blanda puede ser llevada a cabo por diferentes procedimientos, entre los que destacan el método de las placas, atribuido a Colton y Upjohn, y el de las matrices giratorias, introducido por Scherer en 1933.

El primero de ellos consiste en la deposición de una lámina caliente del material de la cubierta sobre una placa moldeada a la cual se adapta por presión (método Colton) o por succión mediante vacío aplicado sobre el fondo poroso de los moldes (método Upjohn). Tras la dosificación del material de relleno, por vertido desde una tobera de llenado, se coloca una segunda lámina de gelatina que cubre toda la superficie; el conjunto es sometido a presión, produciéndose el termosellado de las cápsulas (figura 2.2). Las cápsulas, extraídas en caliente, se lavan con un solvente a menor temperatura, adquiriendo su forma definitiva.

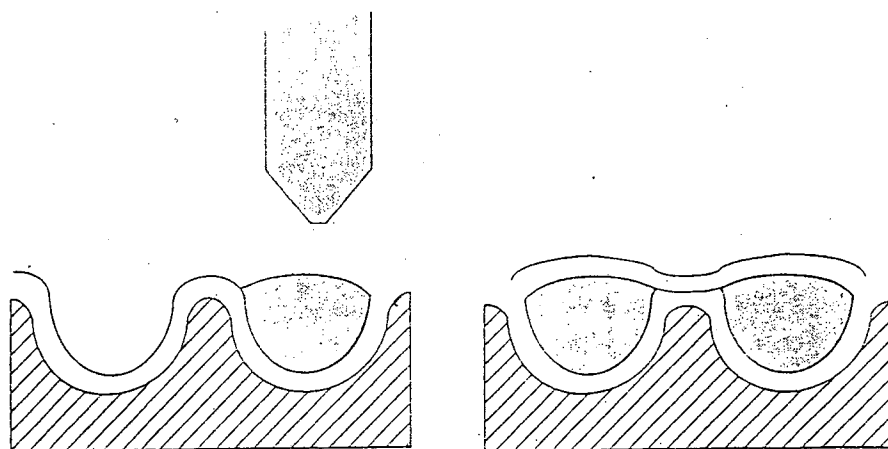


FIGURA 2.2. Esquema del procedimiento de Upjohn para la preparación de cápsulas de gelatina blanda.

Aunque para la preparación de cápsulas blandas por este método se han desarrollado máquinas altamente automatizadas con las que se consiguen rendimientos de hasta 60.000 cápsulas por hora, probablemente el método industrial más utilizado es el de las matrices rotatorias, conocido como método de Scherer, con el que se consiguen en la actualidad rendimientos de hasta 100.000 cápsulas por hora, con una exactitud de dosificación en torno al 1%.

El procedimiento seguido en este método, un esquema del cual se recoge en la figura 2.3, consiste en hacer fluir la gelatina líquida (60 °C) sobre dos cilindros lubricados con aceites minerales y mantenidos a 16-20 °C, de modo que se formen sobre ellos, por solidificación progresiva, láminas continuas de gelatina. Posteriormente,

las láminas formadas pasan entre unas matrices rotatorias troqueladas, situadas tangencialmente, al tiempo que el material de relleno, a 20 °C, es inyectado a través de bombas volumétricas entre las dos láminas. La fuerza que imprime el líquido inyectado expande la lámina de gelatina, originando pequeñas bolsas cuyo tamaño y forma dependerá de las matrices utilizadas. Los extremos de estas bolsas son sellados y cortados por acción de la presión y el calor al que están sometidas, siendo recogidas en recipientes que contienen solventes refrigerados, para evitar la adhesión de unas cápsulas a otras. Este método, al igual que el anterior, permite la producción de cápsulas bicolores de diferentes tamaños y formas.

Una adaptación moderna de este método, puesta a punto por los Laboratorios Lederle, permite la formulación de polvos secos en estas cápsulas e, incluso, mediante el uso de un adaptador, se pueden incorporar comprimidos en una película de gelatina.

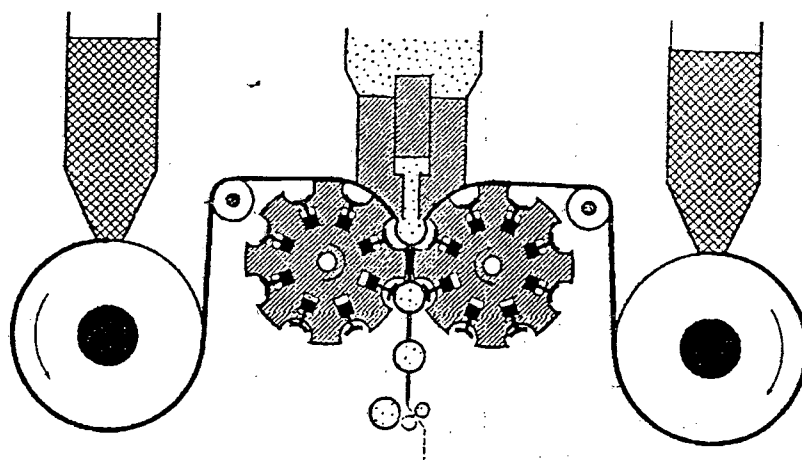
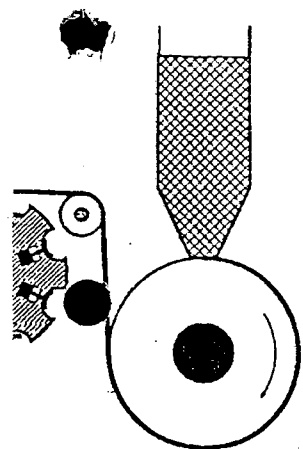


FIGURA 2.3. Esquema del procedimiento de Scherer para la fabricación de cápsulas blandas.

Otro método que puede emplearse en la fabricación de estas cápsulas, aunque mucho menos utilizado, es el método de goteo, que origina cápsulas esféricas, también denominadas "perlas". El método consiste en hacer gotear desde una tobera el material de relleno sobre una solución caliente de gelatina que fluye a través de un tubo que rodea la boca de la tobera (figura 2.4). En la salida de la tobera, por efecto de la tensión superficial, se forma una gota del líquido de relleno rodeada de la gelatina. Las gotas caen en un recipiente que contiene un líquido frío, generalmente parafina líquida a 4 °C, donde solidifican y se redondean. A diferencia de los métodos anteriores, las cápsulas así obtenidas no presentan soldadura y, además, el procedimiento únicamente permite la formación de cápsulas monocolors y esféricas.

atorias troqueladas, situadas tan-
a 20 °C, es inyectado a través de
za que imprime el líquido inyec-
peñas bolsas cuyo tamaño y for-
mos de estas bolsas son sellados
e están sometidas, siendo recog-
rados, para evitar la adhesión de
anterior, permite la producción
nas.

sta a punto por los Laboratorios
estas cápsulas e, incluso, median-
comprimidos en una película de



la fabricación de cápsulas blandas.

ación de estas cápsulas, aunque
origen cápsulas esféricas, tam-
hacer gotear desde una tobera
de gelatina que fluye a través de
) En la salida de la tobera, por
del líquido de relleno rodeada
contiene un líquido frío, gene-
y se redondean. A diferencia de
no presentan soldadura y, ade-
ciación cápsulas monocolors

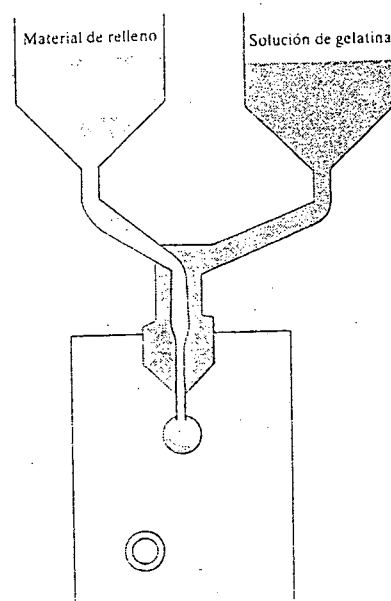


FIGURA 2.4. Esquema del método de goleo para la formación de cápsulas elásticas.

C) Condiciones de almacenamiento

Tradicionalmente, las cápsulas se envasaban en recipientes de vidrio o contenedores de plástico que, en ocasiones, poseen una sustancia desecante para prevenir la adsorción excesiva de humedad. Sin embargo, en la actualidad, las cápsulas suelen envasarse en *blisters* de plástico o aluminio, que aseguran una mayor protección de las formas unitarias. Las cápsulas que contienen aceites como líquido de relleno son bastante estables en climas templados, incluso aunque los envases que las contienen no garantizan la protección frente a la humedad. Si los productos que contienen son líquidos higroscópicos, deben protegerse frente a la humedad, incorporándose en envases tales como frascos de vidrio con tapones de rosca o *blisters* que aseguren una total hermeticidad. Además de la humedad, la temperatura puede desempeñar un papel importante en la estabilidad de las cápsulas blandas, de manera que su almacenamiento en áreas de climas cálidos puede causar la deformación, ruptura o fusión de las mismas, especialmente si la temperatura supera los 40 °C durante largos períodos de tiempo, aun cuando su envasado garantiza protección frente a la entrada de humedad.

Además, las cápsulas blandas tiene mayor tendencia que las rígidas a reblandecerse y adherirse unas a otras, por lo que, de forma general, para conseguir una buena estabilidad de estas formas, deben mantenerse en lugares frescos (temperatura inferior a 30 °C) y secos.