

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Referencia: RAD. : NC2017/0006788

Asunto: Respuesta al **Oficio 8209** a la solicitud de **Patente de Invención** titulada **“FORMA DE DOSIFICACIÓN QUE INCLUYE UNA SOLUCIÓN SÓLIDA DE DROGAS AMORFAS”**.

Solicitante: PROCAPS S.A.

Yo, ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ, abogada con tarjeta profesional N° 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada, en representación de **PROCAPS S.A.**, sociedad legalmente constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, como resultado del OFICIO DE FONDO realizado con fundamento al artículo 45 de la decisión 486 de la CAN, me permito presentar respuesta al mismo, bajo los siguientes.

1. TITULO

- 1.1 El señor examinador se refiere a que el título de la solicitud es demasiado general, ya que la materia que divulga es un método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos por extrusión en estado fundido. Por tanto, para acatar lo requerido la solicitante presenta en reemplazo el nuevo título:

**“MÉTODO PARA PREPARAR SOLUCIONES SÓLIDAS AMORFAS
DE FÁRMACOS POR EXTRUSIÓN O AMASADO EN ESTADO
FUNDIDO”**

2. DE LAS SOLICITUD DE PATENTE

- 2.1 El señor examinador se refiere a que la reivindicación 1 no es clara porque a pesar de reclamar un método no se presentan las condiciones en las que dichas etapas son llevadas a cabo y sugiere definir como se obtiene la solución sólida amorfa, los materiales empleados (tipo de polímero), sus proporciones y las condiciones comprendidas en el método. En respuesta a tal requerimiento, presentamos a ese despacho un nuevo pliego reivindicatorio que acompaña esta respuesta, donde se ha corregido integro el texto reivindicatorio precisando la materia objeto de solicitud de protección.
- 2.2 Adicionalmente, el señor examinador define que las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 8, 9, 26 y 27 no son concretas ni están

debidamente soportadas en la descripción porque de la definición “ingrediente activo”, “forma de dosificación adecuada”, “consiste en clases biofarmaceuticas de clase II y IV”, “farmacéuticamente o nutraceutico aceptable” y “fluido adecuado” se obtienen un gran número de composiciones, muchas de las cuales no están ejemplificadas en la invención dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable del tipo de las composiciones que han sido elaboradas o probadas y agrega que las reivindicaciones 29 y 30 no tienen sustento en la descripción porque los fármacos evaluados fueron ketoprofeno, fumarato de quetiapina y fenofibrato y sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de métodos que ha sido probado. En respuesta a lo requerido, el nuevo pliego corregido que acompaña la presente ahora define concreta y precisamente la invención.

- 2.3 Es de aclarar que las nuevas reivindicaciones corregidas con base en lo solicitado no amplían la materia inicialmente presentada, sino que hacen referencia a aclarar la presente invención conforme lo recomendado por el señor examinador. Con lo anterior, esperamos haber cumplido con los requerimientos de forma exigidos por este Despacho.

3. RESPECTO AL ANALISIS DE OPOSICIÓN

- 3.1 Mediante escrito radicado en ese Despacho, el Doctor José Luis Reyes Villamizar en calidad de apoderado de la sociedad

Tecnoquimicas S.A. con domicilio en la ciudad de Calí, Valle. presentó formal oposición el 17 de octubre de 2017 una vez surtida la publicación en la gaceta oficial colombiana. Seguido, el señor apoderado de la sociedad Tecnoquimicas S.A. presentó una sustentación de la oposición del 17 de octubre de 2017.

- 3.2 El pasado 23 de abril de 2018, la Solicitante dio respuesta a dicha oposición con argumentos y aclaraciones.
- 3.3 Frente a los argumentos presentados por la sociedad Tecnoquímicas S.A., el señor examinador expresa que esa Oficina encuentra que el documento US2012/258909 no se considerará dentro del examen de patentabilidad por no estar relacionada con la presente solicitud; que el documento WO2011/039675 no se considerará dentro del examen de patentabilidad por no estar relacionada con la materia aquí expuesta; y, respecto al documento EP2698387 define que no tiene relación con la solicitud y el documento no se considerará dentro del examen de patentabilidad.

4. ESTUDIO DEL ESTADO DE LA TÉCNICA.

- 4.1 El señor examinador, procede a determinar el examen del estado de la técnica con base en los documentos D1: *"Use of polymer combinations in the preparation of solid dispersions of a thermally unstable drug by hot-melt extrusion"* de julio de 2013 y el documento D2: *"Soluplus® as an effective absorption enhancer of poorly soluble drugs in vitro and in vivo"* del 8 de diciembre de 2011. En ese sentido procede a establecer una tabla de

comparación y concluye que la presente no comprende novedad frente a D1 y D2 así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Art.1 *	1 – 30	Novedad
D2	Art. 2**	1 – 30	Novedad

- 4.2 Por su parte, El documento D1 divulga métodos para preparar dispersiones solidas de fármacos por extrusión (Resumen). Adicionalmente, el documento D2 divulga métodos para preparar soluciones sólidas de fármacos de baja solubilidad (Título, Introducción).
- 4.3 Al respecto, la Solicitante respetuosamente está en desacuerdo sobre el hecho que los documentos D1 y D2 afectan la novedad de la presente invención.
- 4.4 Por su parte, en la tabla comparativa respecto a D1, el señor examinador define:

Características esenciales	D1
Método para preparar una forma de dosificación que comprende	Preparación de una dispersión sólida (Pág. 265, Sección 2.3.1.)
a) preparar por extrusión en estado fundido o amasar una solución sólida amorfa de uno o más ingredientes activos; y,	Mezclar los principios activos y polímeros, llevarlos a un extrusor (Pág. 265, Sección 2.3.1.)
(b) colocar dicha disolución amorfa sólida de dicho ingrediente activo en una forma de dosificación adecuada.	Se hacen tabletas de 100 o 200mg Moler las muestras extrudías hasta llevarlas a polvo (Pág. 265, Sección 2.3.1.)

Allí define que se ilustra una preparación de una dispersión sólida en la página 265, sección 2.3.1., pero D1 utiliza una extrusora co-rotante doble husillo cónica de diámetro 5-14 mm., mientras que la

presente invención fue desarrollada en una extrusora co-rotante doble husillo cilíndrica de diámetro 16 mm que se utiliza industrialmente, lo que facilita la transferencia directa de los resultados y según D1 (Pág. 265 sección 2.3.1):

"HME was performed using a co-rotating (diameter 5–14 mm) twin screw HAAKE MiniCTW extruder (ThermoScientific, Germany) equipped with a 2 mm round opening die. Considering the high content of CBZ tablets (100 or 200 mg per tablet), all extrudates were prepared with a high drug loading of 30%. Drug and polymers were accurately weighed, mixed and then continuously fed into the extruder operating at a screw speed of 30 rpm and an extrusion temperature of 185 °C or 165 °C which is below the Tm of CBZ. Extrudates were collected as strands, air-cooled and then milled in a mortar until the resulting powder passed through an 80-mesh sieve.". Destacado fuera de texto.

- 4.5 A partir de ello, la presente invención fue probada con composiciones del ingrediente activo mucho mayores a D1, hasta 50% en peso, tal y como se muestra en antecedentes de la Invención en la página 8, en las figuras 6A, 6B y 9A para Ketoprofeno en la página 10, figura 13 para Fenofibrato en la página 12; y, en los Ejemplos 1A en las páginas 26, 27, 29, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 39, Tabla 1A de la página 40 y 41; Ejemplo 1B en la Tabla 1C de la página 42, en la figura 10 en la página 43; Ejemplo 4 Tabla 8 en la página 50, y página 52, entre otros. Es de aclarar, que D1 utiliza una velocidad de rotación de 30 rpm mientras que la presente invención utiliza mayores velocidades de rotación 100,

110 y 120 rpm, ver ejemplo 2 páginas 44 y 45. D1 menciona el procesamiento de CBZ por debajo del punto de fusión del API, mientras que la presente invención, presentó sus mejores resultados cerca o por encima del punto de fusión del API (Reivindicación 6).

- 4.6 De igual forma, el señor examinador define que *“el documento D1 enseña que la solución sólida es monofásica (Pág. 267, Fig.3), el fármaco evaluado es carbamazepina que pertenece a la clase biofarmacéutica II (Resumen), los polímeros empleados para formar la solución sólida amorfa son un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilopolietilenglicol o acetato de vinil-N-vinilpirrolidona (Pág. 264, Sección 2.1.), la temperatura de extrusión no excede la temperatura de degradación o descomposición del ingrediente activo pero supera el punto de fusión (Pág. 265, Sección 2.3.1.) (...).”*
- 4.7 Sobre esta apreciación, la Solicitante expresa que en D1 se establece en la Pág. 264 sección 2.1:

“CBZ was purchased from Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical Co., Ltd. (Zhejiang, China). Kollidon VA64 and Soluplusweredonated by BASF (Shanghai,China). Eudragit EPO was kindly supplied by Evonik (Shanghai, China). All other chemicals were of analytical or chromatographic grade and used as received. The structures are shown in Fig. 1.” Pag 267 Fig 3: (descripción en pag. 266) “HSM can provide visual evidence to confirm the results of MT-DSC. Images taken under polarizing light are shown in Fig. 3. Pure CBZ in form III (P-monoclinic crystal) began to melt and transform to form I (needle crystal) at approximately 165 °C and subsequently under went complete melting at 190 °C. During the rapid cooling

process, recrystallization to needle crystals which quickly covered the whole field of view occurred. For both physical mixtures, extensive solubilization of CBZ in molten VA64:EPO (1:2, w/w) and SOL:EPO (1:1, w/w) occurred at approximately 165 °C and was complete at 190 °C. Upon rapid cooling and reheating, the crystals of CBZ were no longer observed, indicating miscibility of CBZ and polymer combinations and the formation of amorphous CBZ after the heat-cool cycle. The visual observations correlated well with the results of MT-DSC and provide strong evidence for the formation of a solid dispersion containing amorphous CBZ by HME(...)". Destacado fuera de texto.

4.8 En D1 se establece en la Pág. 269 sección 3.4.1:

"DSC profiles, "Although peak areas were small, endothermic peaks at approximately 150–160 1°C corresponding to the crystalline drug were still present in the DSC thermograms of extrudates indicating that most CBZ was dispersed in an amorphous state with a small amount remaining in a crystalline state. By comparing the endothermic enthalpy of extrudates with that of pure CBZ, it was calculated that approximately 8.2%and7.7% undissolved drug crystals are present in the extrudates from formulations 7 and 8, respectively (...)". Destacado fuera de texto.

En efecto, D1 se refiere es a "**dispersiones sólidas**" y no se refiere a "**soluciones sólidas amorfas**" y sobre ello hay diferencia. En tal sentido para definir tal diferencia, presentamos a

ese despacho el Anexo 2 que ilustra la evidencia completa de disolución del CBZ en polímeros a muy bajas composiciones del API (Ver el archivo nombrado como ANEXO 2: “*Solid Dispersions Definitions*”). En el mismo documento, la figura 6B página 269 evidencia la completa disolución del CBZ en polímeros a muy bajas composiciones del API (15%) y reporta recristalización, lo cual, conlleva a problemas de estabilidad del medicamento. D1 menciona el procesamiento de CBZ por debajo del punto de fusión del API (165 o 185°C) y el punto de fusión de CBZ se observa en la figura 2 página 266, aproximadamente en 190°C. La temperatura de degradación de CBZ se reporta en la literatura aproximadamente a 250°C (dato no publicado ni considerado en D1). D1 evidencia un grave error de interpretación en la página 267, al indicar degradación de CBZ a 190°C. Nuestra tecnología presentó excelentes resultados cerca o por encima del punto de fusión del API (Reivindicación 6), y no excede la temperatura de degradación o descomposición del ingrediente activo (Reivindicación 5). Este último punto no fue considerado en D1.

Es de tener muy en cuenta que los *Diseños de Experimentos (DoE)* mencionados en la presente solicitud de patente en las páginas 27, 28, 31, y 33 corresponden al desarrollo de las soluciones sólidas amorfas por mezclador Haake y para mejor ejemplificación presentamos un Anexo 3 con los *Diseños de Experimentos (DoE)* de la *Universidad del Norte* y que evidencian las diapositivas 6, 7, 9 y 15. Según este anexo 3, se demuestra que los *Diseños de Experimentos (DoE)* de la *Universidad del Norte* del anexo 3 mencionados en la solicitud de patente en la página 44 y Tabla 4 de la página 45 corresponden al desarrollo de

las soluciones sólidas amorfas por extrusor de doble husillo (o doble tornillo), así este *DoE* de la *Universidad del Norte* corresponde a las diapositivas de la 9 a la 15 del Documento anexo de la Universidad del Norte.

4.9 Así las cosas, se demuestra que la reivindicación 1 plantea una solución distinta a lo ilustrado en el documento D1 y no comprende la misma materia, por lo que frente a D1 la presente es novedosa y contempla altura o nivel inventivo.

4.10 Adelante, el señor examinador define mediante tabla que:

Características esenciales	D2
Método para preparar un forma de dosificación que comprende	Preparación de una solución sólida (Pág. 337-338, Sección 2.2.)
a) preparar por extrusión en estado fundido o	Mezclar los principios activos y polímeros,
amasar una solución sólida amorfa de uno o más ingredientes activos; y,	llevarlos a un extrusor (Pág. 337-338, Sección 2.2.; Pág. 338, Tabla 2)
(b) colocar dicha disolución amorfa sólida de dicho ingrediente activo en una forma de dosificación adecuada.	Se elaboran cápsulas con las soluciones solidas del principio activo (Pág. 338, Sección 2.6.)

4.11 Sobre la comparación de la tabla anterior, la mención a "**solid solution**" según D2 página 337-338 sección 2.2., es impreciso con base en el Anexo 2: *Solid Dispersions Definitions* página 37, numeral 2.2.2. La presente invención se desarrolló para una solución sólida amorfa, la cual tiene un excelente desempeño en rangos definidos de composición de la mezcla y ello se prueba con base en el documento Anexo 3 de la *Universidad del Norte*, diapositiva 7 en la región amarillo-verde del triángulo A-B-C. En esta región y en estas composiciones se obtuvieron soluciones sólidas amorfas comprobadas por mediciones con el DSC. De la tabla 1 página 337 y de la tabla 2 página 338 según D2, se pueden observar composiciones muy bajas de ingredientes activos del 15 y 20%, y contrario a ello, la presente invención fue probada

con composiciones del ingrediente activo mucho mayores a D2, con hasta 50% en peso, tal y como se muestra en antecedentes de la Invención en la página 8, en las figuras 6A, 6B y 9A para Ketoprofeno en la página 10, figura 13 para Fenofibrato en la página 12; y en los Ejemplos 1A en las páginas 26, 27, 29, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 39, Tabla 1A de la página 40 y 41; Ejemplo 1B en la Tabla 1C de la página 42, en la figura 10 en la página 43; Ejemplo 4 Tabla 8 en la página 50, y página 52, entre otros.

- 4.12 Así mismo, de la tabla 2 página 338 de D2, se observa que la temperatura de proceso está por debajo de la temperatura de fusión para los *APIs* Danazol e Itraconazol. Allí no se publica ni el método ni las mediciones por *DSC* u otra técnica para comprobar una solución sólida amorfa. Igualmente de dicha tabla 2 página 338 de D2, se observa que la temperatura de proceso está por encima de la temperatura de fusión para el API Fenofibrato y tampoco define el método ni las mediciones por *DSC* u otra técnica para comprobar una solución sólida amorfa, veamos dicha tabla 2 de D2:

Table 2
Melt extrusion parameters for production of the used solid solutions.

	% API (w/ w)	Temperature (°C)	Powder feed rate (kg/ h)	rpm
Danazol	15	140	0.9	200
Fenofibrate	20	95	0.7	200
Itraconazole	15	150	1	200

- 4.13 De igual forma, D2 en la Pág. 337-338 sección 2.2 define:

"Solid solutions were prepared by hot melt extrusion in a ThermoFisher Polylab twin-screw extruder (ThermoFisher

Scientific Inc., Watham, MA, USA). Extrusion parameters were adjusted for each drug and are summarized in Table 2. The solid solutions employed in this study contained 15% API for danazol and itraconazole and 20% for fenofibrate, respectively. (...)" Destacado fuera de texto.

Así las cosas, según el objetivo del documento D2, era demostrar la capacidad de Soluplus® para mejorar la solubilidad, permeabilidad y biodisponibilidad de los APIs clase II Danazol, Intraconazole y fenofibrato, solamente en mezclas binarias, en cultivo celular de Caco-2 e *in vivo* en perros de raza Beagle.

- 4.14 De igual forma en D2 página 338 sección 2.6 se mencionan cápsulas:

"Animal Studies: The investigated formulations were administered as oral application via capsules to female fasted beagle stock dogs (n = 5/per test substance preparation). Purebred beagle dogs (age: 7–8 months for danazol; 20–22 months for itraconazole and fenofibrate) were selected, as this non-rodent species is recommended by the guidelines and there is extensive laboratory experience with this strain of dogs (...)" Destacado fuera de texto.

Sin embargo, no se menciona ni el método ni la naturaleza de la misma. Como diferencia fundamental, la presente invención involucra una cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 12 y una cápsula dura según la reivindicación 13, pero ambas reivindicaciones ligadas al nuevo método de la reivindicación 1.

- 4.15 Adelante, el señor examinador define que:

"Adicionalmente, el documento D2 enseña que los fármacos evaluados son danazol, fenofibrato y itraconazol que pertenecen a la clase biofarmacéutica II (Pág. 338, tabla 2), los polímeros empleados para formar la solución sólida amorfa son solupus® (un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol) (Pág. 337, Sección 2.1.), la temperatura de extrusión no excede la temperatura de degradación o descomposición del ingrediente activo pero supera el punto de fusión (Pág. 337, Sección 2.1.) (...)". Destacado fuera de texto.

4.16 En ese sentido, al verificar D2 Pág. 337 sección 2.1 define:

"Chemicals: The solubility enhancer Soluplus was provided by BASF SE (Ludwigshafen, Germany). Danazol and itraconazole were donated by Selectchemie AG (Zurich, Switzerland). Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) and non-essential amino acids were obtained (NEAA) from PAA Laboratories GmbH (Pasching, Austria). Fetal bovine serum (FBS) was purchased from PAN-Biotech GmbH (Aidenbach, Germany). Vitamin E TPGS 1000 was supplied by Eastman Chemical Company (Kingsport, TN, USA). Transwell permeable membrane inserts (type 3460, 0.4 µm pore size, polycarbonate) were from Corning Incorporated Life Science (Lowell, MA, USA). Fenofibrate and all other chemicals were from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) (...)". Destacado fuera de texto.

- 4.17 La mención de "**solid solution**" en D2 página 337-338 sección 2.2, es impreciso tal y como se reporta en el Anexo 2: *Solid Dispersions Definitions* página 37, numeral 2.2.2. Según la presente invención, se desarrolló una solución sólida amorfa, la cual tiene un excelente desempeño en rangos definidos de composición de la mezcla y ello se demuestra en el Anexo 3 de la *Universidad del Norte*, diapositiva 7 en la región amarillo-verde del triángulo A-B-C. En esta región y en estas composiciones se obtuvieron soluciones sólidas amorfas comprobadas por mediciones con el DSC. De la tabla 1 página 337 y de la tabla 2 página 338 de D2, se pueden observar composiciones muy bajas de ingredientes activos del 15 y 20%, y la presente tecnología fue probada con composiciones del ingrediente activo mucho mayores a D2, hasta 50% en peso, tal y como se muestra en Antecedentes de la Invención en la página 8, en las figuras 6A, 6B y 9A para Ketoprofeno en la página 10, figura 13 para Fenofibrato en la página 12; y en los Ejemplos 1A en las páginas 26, 27, 29, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 39, Tabla 1A de la página 40 y 41; Ejemplo 1B en la Tabla 1C de la página 42, en la figura 10 en la página 43; Ejemplo 4 Tabla 8 en la página 50, y página 52, entre otros. Como se evidenció anteriormente, la tabla 2 página 338 de D2, se observa que la temperatura de proceso está por debajo de la temperatura de fusión para los APIs Danazol e Itraconazol y de la tabla 2 página 338, se observa que la temperatura de proceso está por encima de la temperatura de fusión para el API Fenofibrato. De manera que nunca se publica ni el método ni las mediciones por DSC u otra técnica para comprobar una solución sólida amorfa.
- 4.18 Así, los inventores reiteran que el objetivo del documento D2 era demostrar la capacidad de Soluplus® para mejorar la solubilidad,

permeabilidad y biodisponibilidad de los APIs clase II Danazol, Intraconazole y fenofibrato, solamente en mezclas binarias, en cultivo celular de Caco-2 e in vivo en perros de raza Beagle.

- 4.19 En conclusión, se demuestra que la reivindicación 1 define una solución distinta a lo ilustrado en el documento D2 y no comprende la misma materia, por lo que frente a D2 la presente es novedosa y contempla altura o nivel inventivo.
- 4.20 En ese sentido y para precisar aun más la invención se presenta un nuevo pliego reivindicatorio que se ha modificado y redactado con caracterizaciones que lo diferencian aun más de la materia expuesta en D1 y D2. Así las cosas, la Novedad y Altura Inventiva de la presente invención, tal como se reclama en el nuevo capítulo reivindicatorio no está afectada por dichos documentos D1 y D2 y se ha probado que estos documentos no son perjudiciales respecto al requisito de NOVEDAD de la invención, ni contradice cualquier disposición legal o reglamentaria.
- 4.21 Así las cosas, para precisar la invención frente a dichos documentos D1 y D2, presentamos un nuevo pliego reivindicatorio que acompaña la presente y que define concreta y precisamente la invención, alejándose aun más de la materia del arte anterior referenciada por el señor examinador. Es de reiterar que las nuevas reivindicaciones corregidas con base en lo solicitado no amplían la materia inicialmente presentada, sino que hacen referencia a aclarar la presente invención. Con lo anterior, esperamos haber cumplido con los requerimientos exigidos por este Despacho.
- 4.22 De igual forma, por orden expresa de mi representada, solicitamos que con base en el nuevo pliego reivindicatorio se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación y para tal

efecto presentamos a ese despacho el pago de la tasa correspondiente.

- 4.23 En consecuencia, a la luz de todo lo anterior, me permito solicitar a ese despacho, esta solicitud sea evaluada y la misma sea concedida bajo el tenor de las nuevas reivindicaciones. Sin embargo, incluso si el examinador lo considera insuficiente en conjunto con las nuevas reivindicaciones o el razonamiento que aquí se presenta, la solicitante ruega respetuosamente que se le ofrezca una nueva oportunidad, a través un nuevo Oficio para expresarse sobre cualquier tema en controversia.

5. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 5.1 Artículo 45 y siguientes de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 5.2 En las demás normas concordantes.

6. ANEXOS.

- 6.1 ANEXO 1. REIVINDICACIONES.
- 6.2 ANEXO 2. DOCUMENTO “SOLID DISPERSIONS DEFINITIONS”
- 6.3 ANEXO 3. DOCUMENTO “*DISEÑOS DE EXPERIMENTOS (DoE)* DE LA *UNIVERSIDAD DEL NORTE*.”
- 6.4 PAGO DE TASA POR NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

7. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la carrera 13 N°119-95 Of 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor director,



ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

ANEXO 1

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos **caracterizado porque** comprende:
 - (a) preparar una mezcla homogénea de
 - (i) entre 0,01% y 50% en peso de uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API) poco solubles que pertenecen al Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos (BCS) clase II y IV; y,
 - (ii) entre 50% y 99,99% en peso de uno o más polímeros hidrosolubles fisiológicamente aceptables;
 - (b) calentar a temperaturas entre 60°C a 190°C, mezclar y amasar la mezcla resultante de la etapa (a) a través de un extrusor y hasta obtener una fusión homogénea y/o granulación;
 - (c) forzar la masa fundida resultante obtenida en la etapa (b) a través de uno o más orificios, toberas o moldes; y,
 - (d) enfriar el producto obtenido de la etapa (c) por un medio de enfriamiento hasta conformar una solución sólida amorfa monofásica en una matriz polimérica.
2. Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos según la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende adicionalmente:
 - (e) moler la solución sólida amorfa obtenida en la etapa (d) hasta obtener un material granular o pulverulento con un tamaño de partícula de hasta 180 µm.
3. Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos según la reivindicación 2, **caracterizado porque** a partir de material pulverulento o granular de la etapa (e), se prepara una suspensión con la combinación con

un fluido farmacéuticamente aceptable, que incluye hasta un 55% en peso de sólidos con una viscosidad entre 1000 cP y 2500 cP.

4. Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, **caracterizado porque** a partir de la solución sólida amorfa monofásica en una matriz polimérica, se conforma una forma de dosificación farmacéutica.
5. Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos de las reivindicación 4, **caracterizado porque** se llena una cápsula de gelatina blanda con dicha suspensión de solución sólida amorfa monofásica en una matriz polimérica.
6. Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos según las reivindicaciones 4, **caracterizado porque** se llena una cápsula de gelatina dura con dicho material pulverulento o granular de soluciones sólidas amorfas de la etapa (e).
7. Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos según la reivindicación 4, **caracterizado porque** dicha forma de dosificación farmacéutica es una forma de dosificación transdérmica.
8. Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos según la reivindicación 7, **caracterizado porque** dicha forma de dosificación transdérmica está en forma de gel o pasta.
9. Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos según la reivindicación 8, **caracterizado porque** dicha forma de dosificación transdérmica está en forma de un parche transdérmico.

-/-

MÉTODO PARA PREPARAR SOLUCIONES SÓLIDAS AMORFAS DE FÁRMACOS POR EXTRUSIÓN O AMASADO EN ESTADO FUNDIDO

RESUMEN

La disolución de Ingredientes Farmacéuticos Activos en fundidos poliméricos juega un papel importante en la fabricación de fármacos que utilizan polímeros como excipientes. La cinética de disolución es esencial para diseñar el equipo de procesamiento, describir las condiciones operativas y definir las propiedades del material, por ejemplo, el par polímero-API adecuado. En una realización de la invención, la solubilidad del Ketoprofeno (KTO) en Soluplus®, Kollidon® VA64, Kollidon® SR y una combinación de tres; Se analizó en condiciones de procesamiento por extrusión en caliente (HME). Las técnicas de caracterización térmica muestran que una solución sólida amorfa monofásica (sólo una Tg) fue alcanzada por HME a 120 ° C y 70 rpm. La estabilidad de la muestra se analizó durante 4 semanas y la solución sólida amorfa monofásica se mantuvo durante ese tiempo. Se logró un perfil de liberación prolongado de ketoprofeno (KTO), liberando el 100% de ketoprofeno (KTO) en 12 h. La invención es particularmente útil para dirigir un perfil de liberación específico.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

ANEXO 2

Chapter 2

Theoretical Considerations in Developing Amorphous Solid Dispersions

Riikka Laitinen, Petra A. Priemel, Sachin Surwase, Kirsten Graeser, Clare J. Strachan, Holger Grohganzen and Thomas Rades

2.1 Introduction

The term “solid dispersion” was introduced by Chiou and Riegelmann in 1971 who defined solid dispersions as “a dispersion of one or more active ingredients in an inert carrier at the solid state, prepared by either the melting, the solvent or the melting solvent method” (Chiou and Riegelman 1971). Although the concept of melting an active ingredient and carrier together had previously been used, Chiou and Riegelmann were the first to introduce a classification system for solid dispersions that was based on the possible physical states of the active pharmaceutical ingredient (API) and the carrier. Unfortunately, it is often found that the term “solid dispersion” is used somewhat inconsistently in the pharmaceutical literature; therefore, this first section briefly gives an overview over the nomenclature of different types of solid

T. Rades (✉)

Pharmaceutical Design and Drug Delivery, Faculty of Health and Medical Sciences,
Department of Pharmacy, University of Copenhagen, Universitetsparken 2,
2100 Copenhagen, Denmark
Tel.: +45 35 33 60 01
e-mail: thomas.rades@sund.ku.dk

R. Laitinen

School of Pharmacy, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland

P. A. Priemel

School of Pharmacy, University of Otago, Dunedin, New Zealand

S. Surwase · C. J. Strachan

Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology,
University of Helsinki, Helsinki, Finland

K. Graeser

pRED, Roche Innovation Center, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland

H. Grohganzen

Department of Pharmacy, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Table 2.1 Classification of solid dispersions

State of API	Number of phases	
	1	2
Crystalline	Solid solution	Eutectic mixture
Amorphous	Glass solution	Glass suspension

API active pharmaceutical ingredient

dispersions (Table 2.1). The number of components is not limited to two; however, in the following chapter, we restrict ourselves to binary systems, consisting of API and carrier. We use the term “solubility” to describe the solubility of the crystalline drug in the carrier and the term “miscibility” to describe the miscibility of the amorphous drug with the polymer.

The advantage of using solid dispersions as drug delivery systems to increase the dissolution behavior and apparent solubility of a drug is discussed in more detail later in this chapter. In brief, molecularly dispersing a poorly water-soluble API in a hydrophilic carrier (amorphous or crystalline) often leads to increased dissolution behavior and supersaturation of the drug when this system is exposed to water. This is attributed to a number of factors such as improved wettability of the drug by the polymer, minimal particle size of the drug, separation of individual drug particles by polymer particles, and subsequent prevention of drug precipitation upon contact with aqueous media.

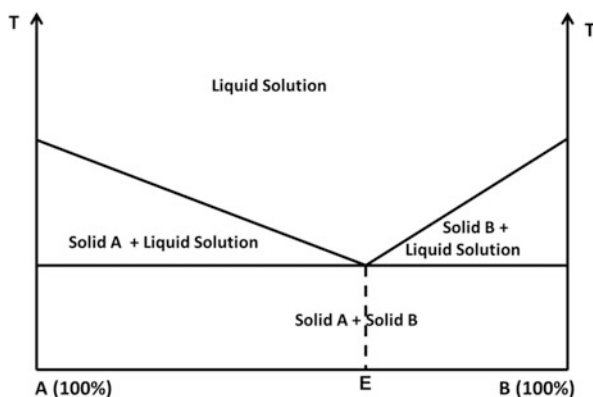
2.2 Classification of Solid Dispersions

2.2.1 Eutectic Mixtures

A simple eutectic mixture consists of two compounds that are completely miscible in the liquid state (melt) but only show limited miscibility in the solid state. At a specific composition (E in Fig. 2.1), the two components crystallize simultaneously when the temperature is reduced (Fig. 2.1). If mixtures with different compositions to the eutectic composition of A and B are cooled, one component will start to crystallize before the other, which initially leads to a mixture of pure solid compound and liquid. Therefore, a true eutectic only exists for a defined composition of A and B. The microstructure of a eutectic mixture is different from the microstructure of either components, and this property may be used to differentiate the eutectic mixture from other forms of crystalline mixtures. A theoretical method to determine the eutectic composition of a binary mixture and the temperature at which it crystallizes has been suggested by Karunakaran (1981).

Eutectics of poorly soluble compounds and water-soluble inert carriers have been shown to enhance the dissolution rate of the poorly soluble compound. When the eutectic is exposed to water or the gastrointestinal (GI) fluids, the carrier will dissolve

Fig. 2.1 Phase diagram of a simple eutectic system



rapidly and release fine crystals of the drug. Through the large surface area and the improved wettability from the carrier, the dissolution rate of the API will be enhanced.

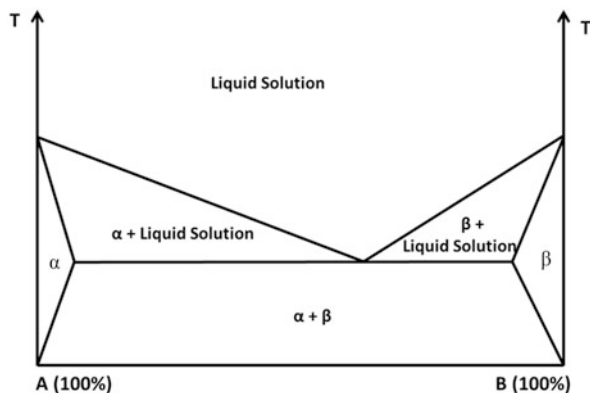
2.2.2 Solid Solutions

Solid solutions are formed when a solute is nonstoichiometrically incorporated into the crystal lattice of the solvent (Moore and Wildfong 2009). Solid solutions can be classified according to the solubility of the solute in the crystal lattice (continuous vs. discontinuous) or according to the way in which the solute molecules are distributed. In general, the term “solid solution” refers to systems that contain a crystalline carrier.

Continuous Solid Solutions In continuous solid solutions, the components are miscible in all proportions. This occurs if the strength of the bonds between the two different molecules is higher than that of the bonds of the molecules of the same species. Organic molecules do not tend to form this kind of solid solutions and therefore, they are not of great importance in the pharmaceutical field (Leuner and Dressman 2000).

Discontinuous Solid Solutions The term “discontinuous” refers to the fact that solid solubility only exists at specific compositions of the mixture, not over the entire compositional range. Figure 2.2 represents a phase diagram of a discontinuous solid solution. Each component is capable of completely dissolving the other component in a specific compositional region (regions α and β in Fig. 2.2) whereby the solubilization capability of the components is temperature dependent. It is maximal at the eutectic temperature and decreases when the temperature is reduced (Leuner and Dressman 2000). In reality, limited solid solubility most likely exists for all, or at least very many, binary systems. Goldberg et al. (1965) therefore proposed to use the term “solid solution” only if the mutual solubility of the two components exceeds 5%. In their work, they could show that the postulated eutectic mixture of sulfathiazole in urea by Sekiguchi and Obi (1961), which was shown to increase the

Fig. 2.2 Phase diagram of a discontinuous solid solution



drug absorption rate in man, should indeed be regarded as a physical mixture of two solid solutions.

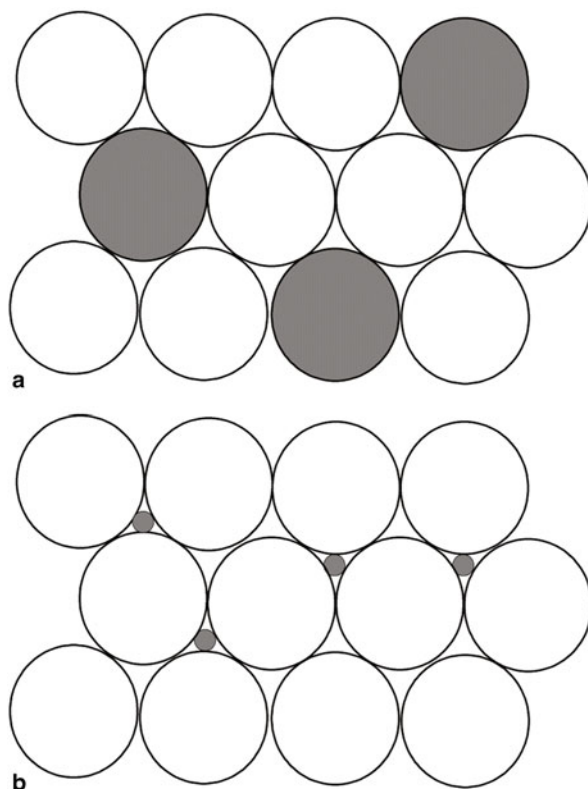
Substitutional Solid Solutions In typical solid solutions with a crystalline carrier, a solute molecule can substitute for a carrier molecule in the crystal lattice (illustrated in Fig. 2.3a). Substitution is only possible if the size of the solute molecule is approximately similar to the size of the carrier molecule. Substitutional solid solutions can be continuous or discontinuous.

Interstitial Solid Solutions If the solute molecules are smaller than the solvent molecules, it is possible for them to occupy the interstitial spaces in the crystalline lattice (illustrated in Fig. 2.3b). The diameter of the solute molecules should not exceed 0.59 times the diameter of the solvent. Interstitial solid solutions can only form solid solutions of the discontinuous type (Khachaturyan 1978).

2.2.3 Glass Solutions

In glass solutions, the carrier is amorphous and the solute molecules are dispersed molecularly in the amorphous carrier. Glass solutions therefore are homogeneous one-phase systems. However, due to the much higher viscosity of glass solutions compared to liquid solutions, the distribution of solute molecules in the carrier may be irregular and a homogeneous distribution within the glass solution needs to be ensured by mixing. Chiou and Riegelmann (1969) formulated a glass solution of griseofulvin in citric acid to improve the dissolution rate of griseofulvin. In the past, sugars and urea were used as amorphous carriers, but more recently, organic polymers such as poly(vinylpyrrolidone) (PVP) and cellulose derivatives are commonly used. These polymers often exhibit amorphous regions (or are fully amorphous) and can be tailor-made for specific purposes. If the solubility of the drug in the carrier is not exceeded, the glass solution is thermodynamically stable. However, the concentration of the solute is often supersaturated to achieve higher drug loads and

Fig. 2.3 **a** Substitutional crystalline solid solution and **b** interstitial crystalline solid solution

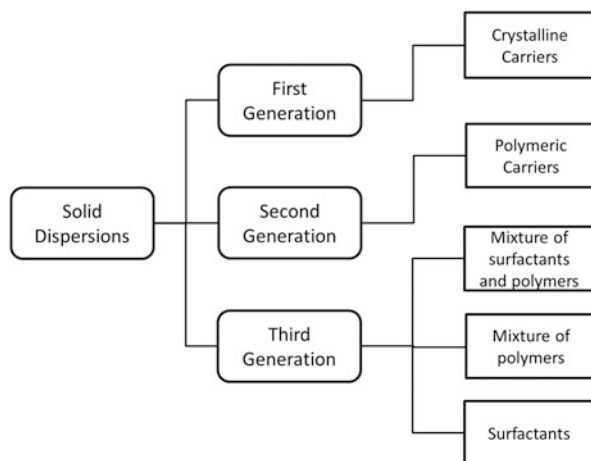


therefore recrystallization and precipitation may occur. Recrystallization may be retarded by kinetic stabilization. Phase separation, as the first step to recrystallization, requires a certain degree of molecular mobility within the system, and storing glass solutions at temperatures well below the glass transition temperature (T_g) will slow down mobility and may increase the stability of supersaturated glass solutions.

2.2.4 *Glass Suspensions*

As stated above, it is often observed that the miscibility of an amorphous drug in an amorphous carrier is limited, and as the drug content increases, phase separation can occur. If the drug forms a separate amorphous phase (or a drug-rich amorphous phase), the glass solution has been converted to a glass suspension. In this form, the drug is still present in the amorphous form, so it will still show increased dissolution behavior compared to the crystalline form; however, these amorphous precipitates have a high likelihood for recrystallization of the amorphous drug (usually the T_g of the drug or drug-rich phase will be lower than the T_g of the polymer or polymer-rich phase).

Fig. 2.4 Classification of solid dispersions. (Adapted from Vasconcelos et al. 2007)



Recently, a number of publications have presented a classification scheme of solid dispersions which is not based on the molecular structure but rather based on the advancement of knowledge and complexity of these systems. The authors categorize solid dispersions as first-, second-, and third-generation solid dispersions (Vasconcelos et al. 2007). This classification can be regarded as a kind of timeline showing the evolution of solid dispersion development and their increasing complexity as drug delivery systems (Fig. 2.4). This chapter predominantly covers second-generation solid dispersions.

2.3 Theoretical Considerations Regarding Solid Dispersions

2.3.1 Solubility Advantage of the Amorphous Form

Amorphous forms show excess free energy, enthalpy, and entropy compared to the corresponding crystalline state(s) and therefore their solubility in the GI tract may be higher, which results in potentially higher bioavailability of the drug.

However, before pursuing the laborious route of amorphous formulation development, the formulation scientist would benefit from a priori knowledge of whether the amorphous route is viable and how much solubility improvement, and hence potential increase in bioavailability, can be expected. For a crystalline material, simple solubility measurements and (intrinsic) dissolution testing are the most common methods for comparing solubility. Solubility and dissolution testing of amorphous compounds, however, is not as straightforward, and there are numerous reports in the literature on the difficulties associated with solubility and dissolution rate determination of an amorphous form, as amorphous material tends to recrystallize upon contact with the dissolution media (Alonzo et al. 2010; Babu and Nangia 2011; Egawa et al. 1992; Greco and Bogner 2010; Imaizumi et al. 1980).

For different polymorphs, the solubility advantage of one polymorph over the other can easily be calculated using the thermodynamic parameters of each polymorph. In a method proposed by Parks et al. (1928; 1934), the solubility difference between different polymorphs is estimated using the solubility ratio, σ^1/σ^2 . The solubility ratio is directly related to the free energy difference, $\Delta G^{1,2}$, between polymorphs 1 and 2:

$$\Delta G_T^{1,2} = -RT \ln (\sigma_T^1 / \sigma_T^2), \quad (2.1)$$

where $\Delta G_T^{1,2}$ is the free energy difference between polymorphs 1 and 2 at any given temperature (T) and R is the gas constant. The difference in free energy can be estimated from the enthalpy (ΔH) and entropy (ΔS) differences of both forms:

$$\Delta G_T^{1,2} = \Delta H_T^{1,2} - (T \Delta S_T^{1,2}). \quad (2.2)$$

For crystalline compounds, the calculated solubility ratio gives accurate results. It has therefore been proposed to apply this equation to amorphous systems:

$$\Delta G_T^{a,c} = \Delta H_T^{a,c} - (T \Delta S_T^{a,c}) \quad (2.3)$$

whereby the entropy and enthalpy differences can be calculated from the entropy and enthalpy of fusion and the heat capacities (C_p):

$$\Delta H_T^{a,c} = \Delta H_f^c - (C_p^a - C_p^c)(T_f^c - T) \quad (2.4)$$

$$\Delta S_T^{a,c} = \Delta S_f^c - (C_p^a - C_p^c)(\ln T_f^c - T) \quad (2.5)$$

$$\Delta S_f^c = \Delta H_f^c / T_f^c. \quad (2.6)$$

In this simplified approach, the amorphous form is treated as a pseudo-equilibrium state. Solubility advantages calculated by this method have predicted solubility advantages of up to 1600-fold for amorphous systems compared to their crystalline counterparts (Graeser et al. 2010; Hancock and Parks 2000). When compared to experimentally determined solubility data, the observed increase in solubility, however, was considerably lower. In the past, this has always been attributed to the difficulty in measuring the solubility of amorphous systems in aqueous media due to recrystallization and the nonequilibrium nature of the amorphous form (Egawa et al. 1992; Imaizumi et al. 1980). In a recent publication, however, some shortcomings of the proposed simplified calculations were highlighted. It was postulated that the large discrepancies between the theoretical and experimentally determined solubility increase can be attributed to inaccurate assumptions regarding the C_p differences, changes in the amorphous free energy due to water sorption, and a reduced fraction ionized in saturated solutions of the amorphous form (Murdande et al. 2010a). By including correction terms for these three considerations, the authors were able to calculate the solubility advantage for amorphous indomethacin to be 7-fold instead of the previously determined 25–104-fold higher solubility, compared to the crystalline form of the drug. This was in closer agreement to the experimentally observed

value of 4.9. In a second study, the authors reported that the calculated and observed solubility advantages were in agreement only if recrystallization in the medium was slow (Murdande et al. 2010b). This limitation highlights once again the difficulties in determining the solubility and dissolution behavior of amorphous compounds.

Determination of the solubility advantage using this modified method, however, gives useful estimates of the expected solubility increase and can thus serve as a basis to decide whether the amorphous route should be pursued in development of a specific poorly water-soluble drug. Only drugs for which the solubility increase is considered sufficient should be selected for further testing and development.

2.3.2 Glass-Forming Ability (GFA) and Glass Stability (GS)

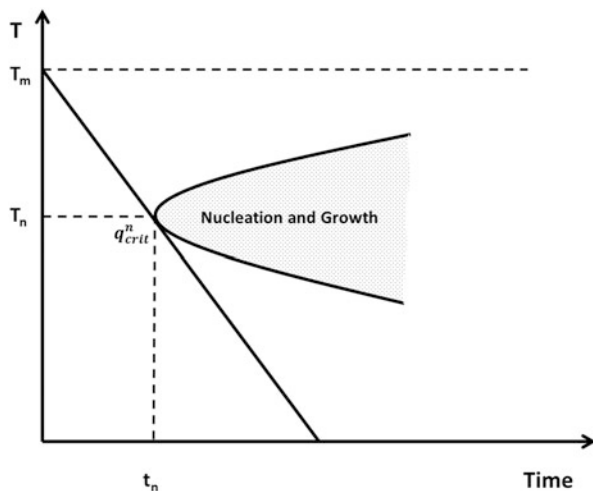
Research over the past decades has shown that different crystalline drugs have different tendencies to be converted into and remain in the amorphous form. Although several technologies exist to convert a crystalline drug into the amorphous form, but in practice, not every drug is susceptible to amorphization. Thermolabile drugs may not be transformed using heat-based methods, while poor solubility in organic solvents may prevent the use of spray drying or precipitation methods. Additionally, drugs that show a poor tendency to amorphization regardless of the technology used exist.

To assess whether a compound is capable of being developed into an amorphous dosage form, the glass-forming ability (GFA) of the drug can be estimated. The GFA has been defined as the ease of vitrification of a liquid upon cooling, and there is no shortage of structural and kinetic theories behind it (Avramov et al. 2003). Once successfully converted to the amorphous form, drugs may exhibit different tendencies to revert back to the energetically favored crystalline state. This recrystallization process may occur in a time frame of several seconds up to several years, depending on the drug used and the conditions at which it is stored.

Whereas the GFA describes the ease of vitrification of a compound, the glass stability (GS) describes its resistance to recrystallization. In the past decades, researchers not only in the pharmaceutical field but also in the field of inorganic chemistry have investigated the GFA and GS of numerous glasses. However, despite such research, the fundamental understanding, and thus prediction models, of the recrystallization process is still lacking. For the pharmaceutical scientist, prediction models for the GFA and GS would be of great benefit, as real-time preparation and storage experiments would potentially become redundant. This would be a time- and cost-saving improvement in the development process for new drugs.

After assessing whether a poorly soluble drug would benefit from being formulated in the amorphous form in terms of solubility increase, the GFA should be the subsequent property to determine. The most common parameter to estimate the GFA of a compound is to assess its minimum cooling rate, i.e., the slowest cooling rate from the melt at which the material can still be transformed to the amorphous form. Drugs which show poor GFA are thought to exhibit a high degree of mobility in

Fig. 2.5 Annotated time–temperature transformation diagram, showing the minimum cooling rate to avoid crystallization. T_m is the melting temperature, T_g is the glass transition temperature, and T_n and t_n are the temperature and time point at the locus, respectively. (Adapted from Karmwar et al. 2011a)



the melt, so that the melt can only solidify to an amorphous form if the temperature change (cooling rate) is sufficiently rapid. In contrast, the amorphous form can be attained by slow cooling rates for drugs with high GFA.

This critical cooling rate (q_{crit}^n) has been estimated by use of isothermal time–temperature transformation (TTT) diagrams (Uhlmann 1972) or continuous cooling transformation (CT) curves Onorato and Uhlmann 1976).

Applying the TTT method, the critical cooling rate is given by Eq. 2.7:

$$q_{crit}^n = \frac{T_m - T_n}{t_n} \quad (2.7)$$

whereby T_m is the melting temperature and T_n and t_n are the minimum temperature and time where an amorphous form can still be achieved (Fig. 2.5).

However, it has been discussed that the critical cooling rate calculated by the TTT method often differs by up to one order of magnitude from the experimentally determined values (Huang et al. 1986). As the measurement of q_{crit}^n is time and material consuming and the measurements are often not straightforward, a variety of thermal observations have been proposed as surrogates for the critical cooling rate such as, the melting temperature T_m , the glass transition temperature T_g , the crystallization temperature T_c , and combinations thereof. These thermal events can easily be obtained by differential scanning calorimetry (DSC) measurements. Barandiaran and Colmenero (1981) were among the first to develop a DSC-based method in which the crystallization temperature is determined while a liquid is being cooled in a DSC instrument at different rates, and they established the following relationship (Eq. 2.8), which was later refined to Eq. 2.10 (Cabral et al. 2003):

$$\ln q = A - \frac{B}{(\Delta T_c^c)^2} \quad (2.8)$$

$$\Delta G(T_c^c) = S_m \Delta T_c^c \quad (2.9)$$

$$q_{\text{crit}}^{\text{n}} = \exp \left(A - \frac{B}{T_{\text{m}}^2} \right), \quad (2.10)$$

where q is the cooling rate, A and B are empirical constants obtained from linear regression, T_{c}^{c} is the crystallization peak temperature on cooling, and $\Delta T_{\text{c}}^{\text{c}}$ is the difference between T_{m} and T_{c}^{c} . In essence, the equation states that compounds which have a low thermodynamic driving force for recrystallization, $\Delta G(T_{\text{c}}^{\text{c}})$, and high melting entropy (S_{m}) should be good glass formers (Eq. 2.9). Only few researchers have calculated the minimum cooling rate using this method; however, the calculated and experimentally determined values agreed (Whichard and Day 1984). A number of other researchers have investigated and proposed alternative methods for calculating the critical cooling rate, making small alterations to already existing equations. These different approaches are beyond the scope of this chapter and the interested reader is referred to the literature for further details (Gutzow and Schmelzer 2013; Whichard and Day 1984).

The concept of the GFA was developed for inorganic materials, and studies on the estimation of the GFA through measurement of the critical cooling rate for small organic molecules are scarce. For pharmaceutically relevant systems, DSC-based methods are of particular interest as they offer a rapid and simple way of estimating the GFA of an unknown drug. These methods use the thermal events from heating experiments in a DSC to assess the GFA. In the 1940s, Kauzmann introduced a ratio which was later termed the reduced glass transition temperature (K_{T}) by Turnbull (Kauzmann 1948; Turnbull 1969).

$$K_{\text{T}} = \frac{T_{\text{g}}}{T_{\text{m}}} \quad (2.11)$$

with T_{m} being the melting temperature and T_{g} the glass transition temperature. K_{T} is considered a predictor for the resistance to crystallization. The higher the value of K_{T} , the higher the GFA should be. The theory behind this simple equation relies on the assumption that the viscosity of compounds is equal at T_{g} and therefore materials with a higher value for K_{T} are expected to have a higher viscosity between T_{g} and T_{m} . Hence, the closer the value of K_{T} is to 1, the higher is the GFA of the compound.

Weinberg (1994) used an approach in which not only the T_{g} but the difference between T_{g} and the crystallization temperature was used to estimate the GS. It is assumed that larger differences between these two temperatures reflect a higher GFA:

$$K_{\text{W}} = \frac{T_{\text{x}}^{\text{h}} - T_{\text{g}}}{T_{\text{m}}}, \quad (2.12)$$

where K_{W} is the “Weinberg parameter” and T_{x}^{h} is the crystallization onset temperature.

In the past, there has been no shortage of authors and equations, all intending to establish the optimal equation in order to estimate the GFA of a drug (Eqs. 2.13, 2.14

Amorphous Solid Dispersions

Theory and Practice

Shah, N.; Sandhu, H.; Choi, D.S.; Chokshi, H.; Malick, A.W. (Eds.)

2014, XXII, 699 p. 206 illus., 141 illus. in color.,

Hardcover

ISBN: 978-1-4939-1597-2



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

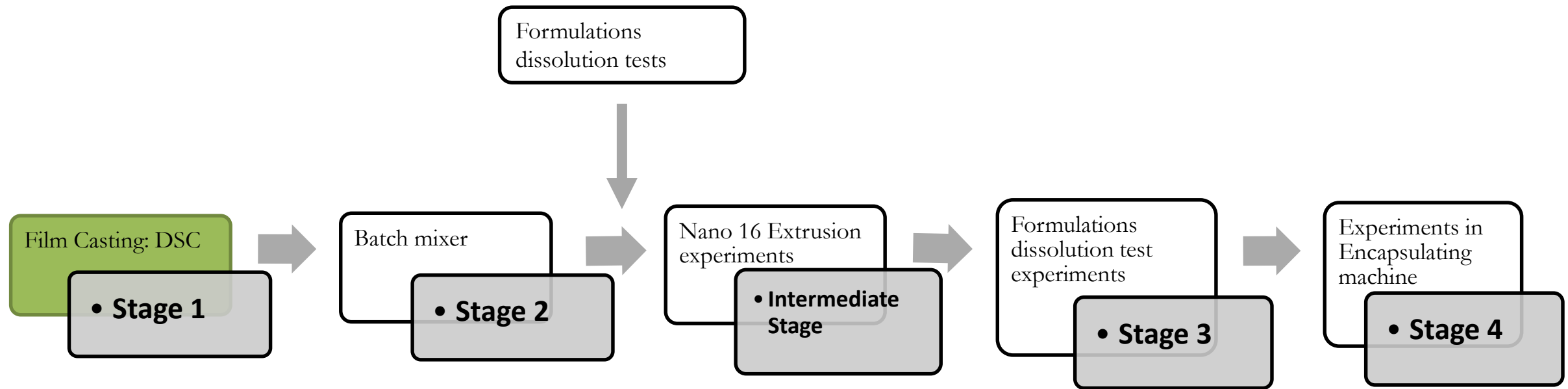
ANEXO 3

KTO Extended Release formulation and Pharmaceutical Development

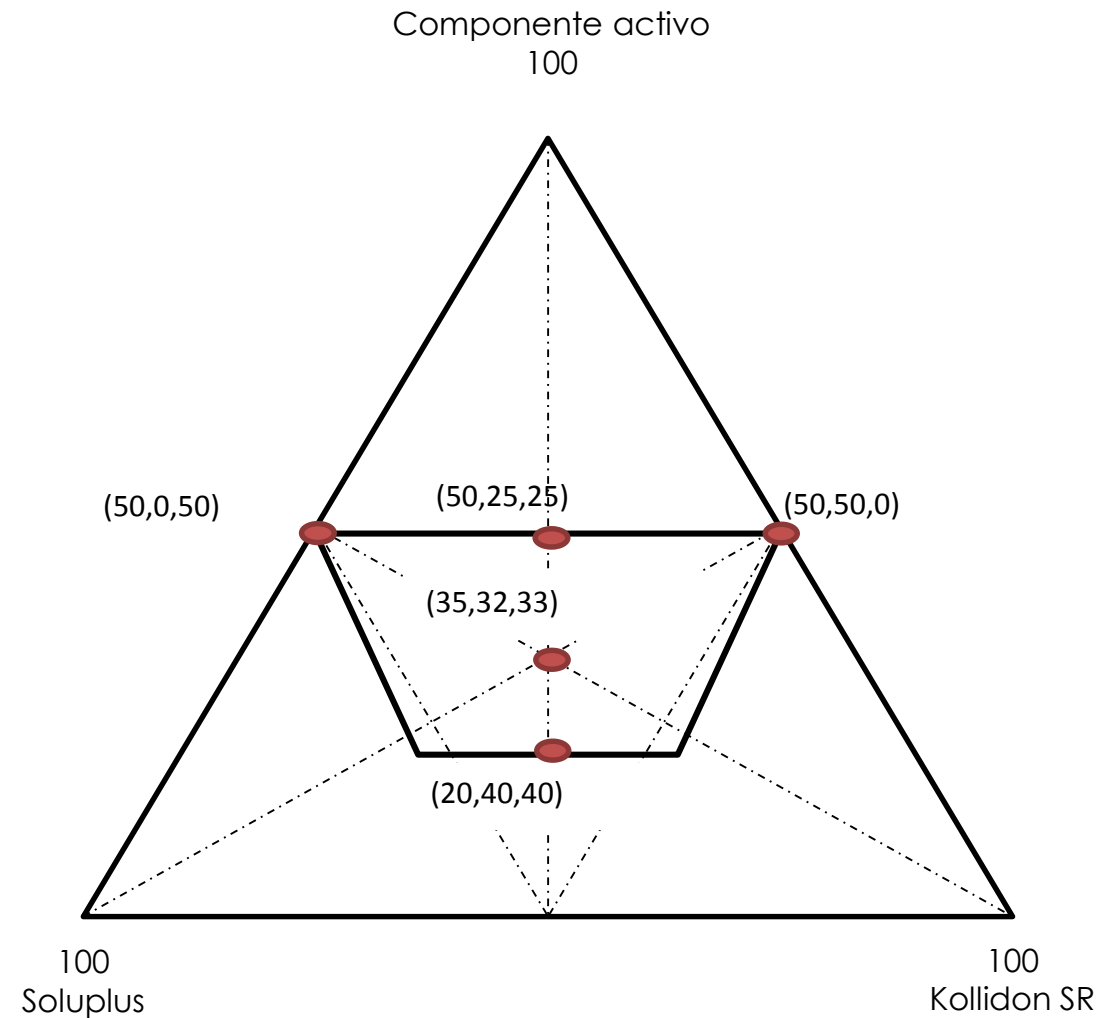
Marco Sanjuán, Humberto Gómez, Cinthia Audivet, Alfredo Díaz

Sunday, April 3th, 2016

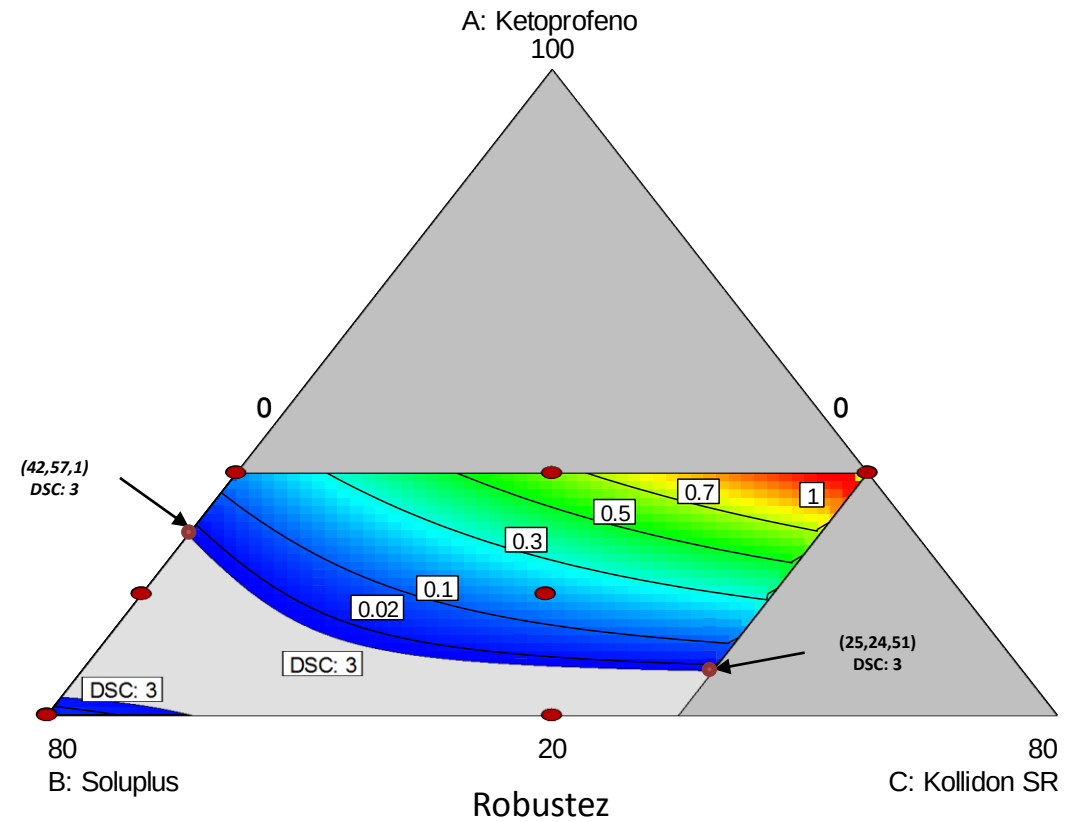
Experimentation Stages



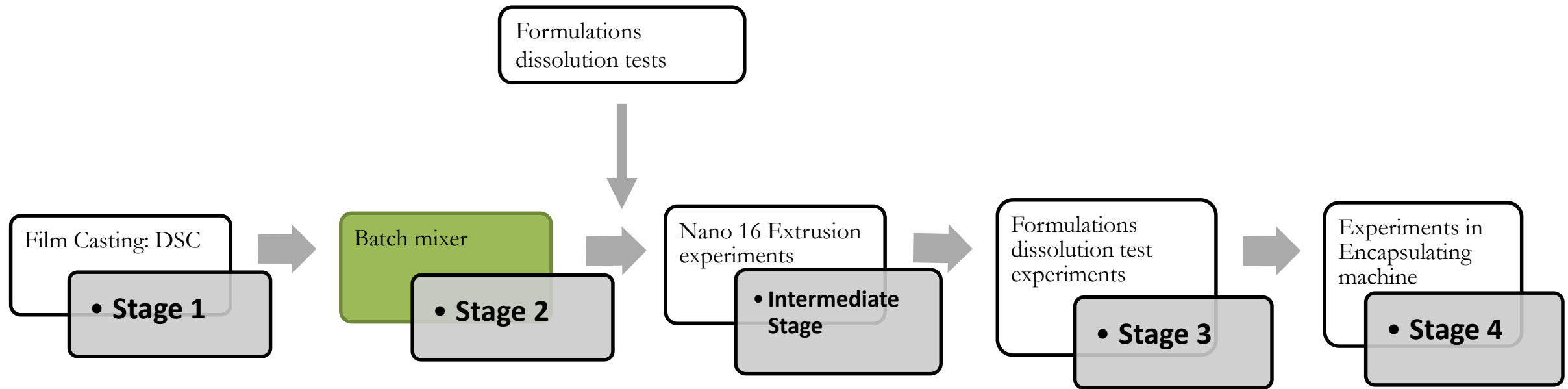
Stage 1 DOE



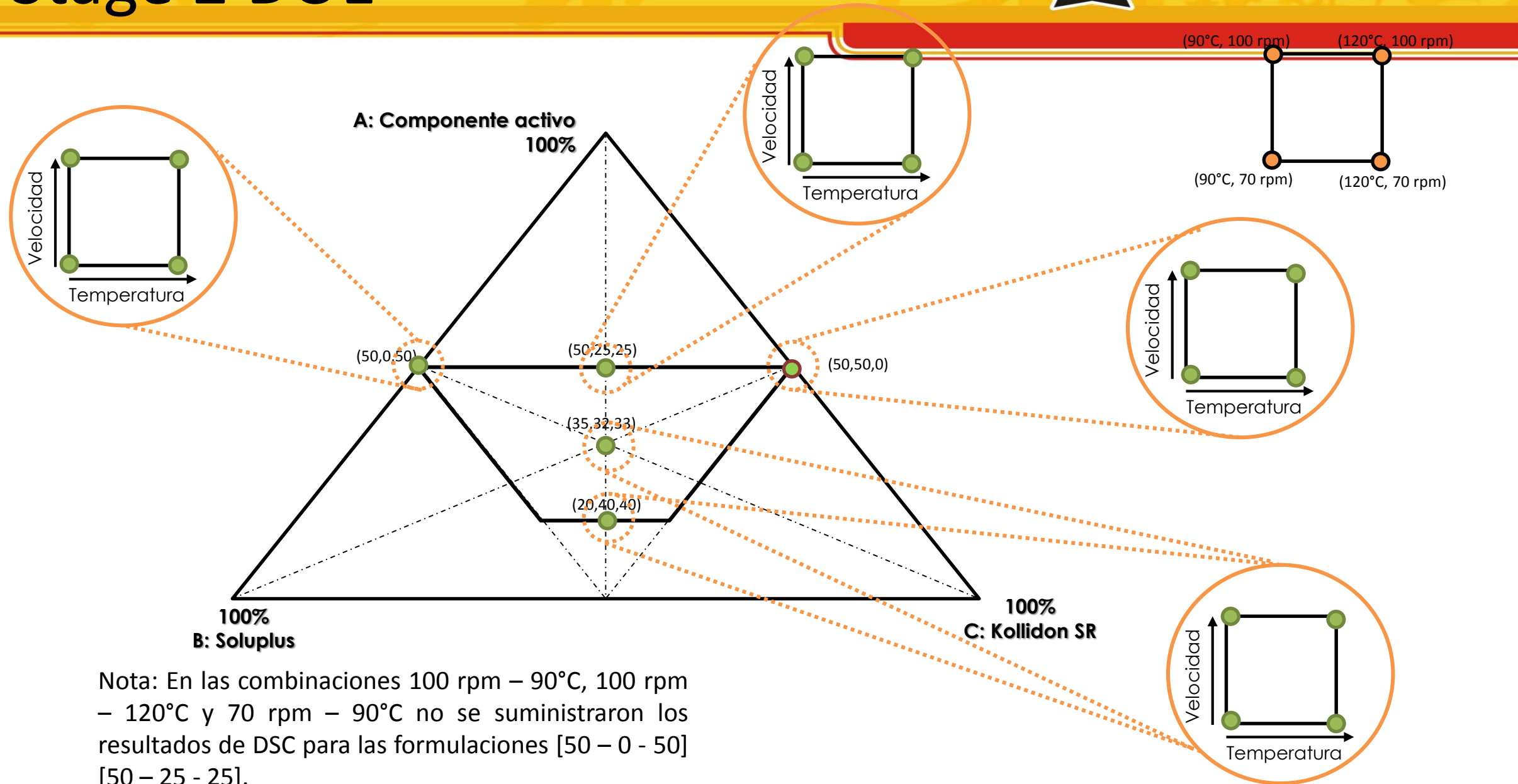
Stage 1



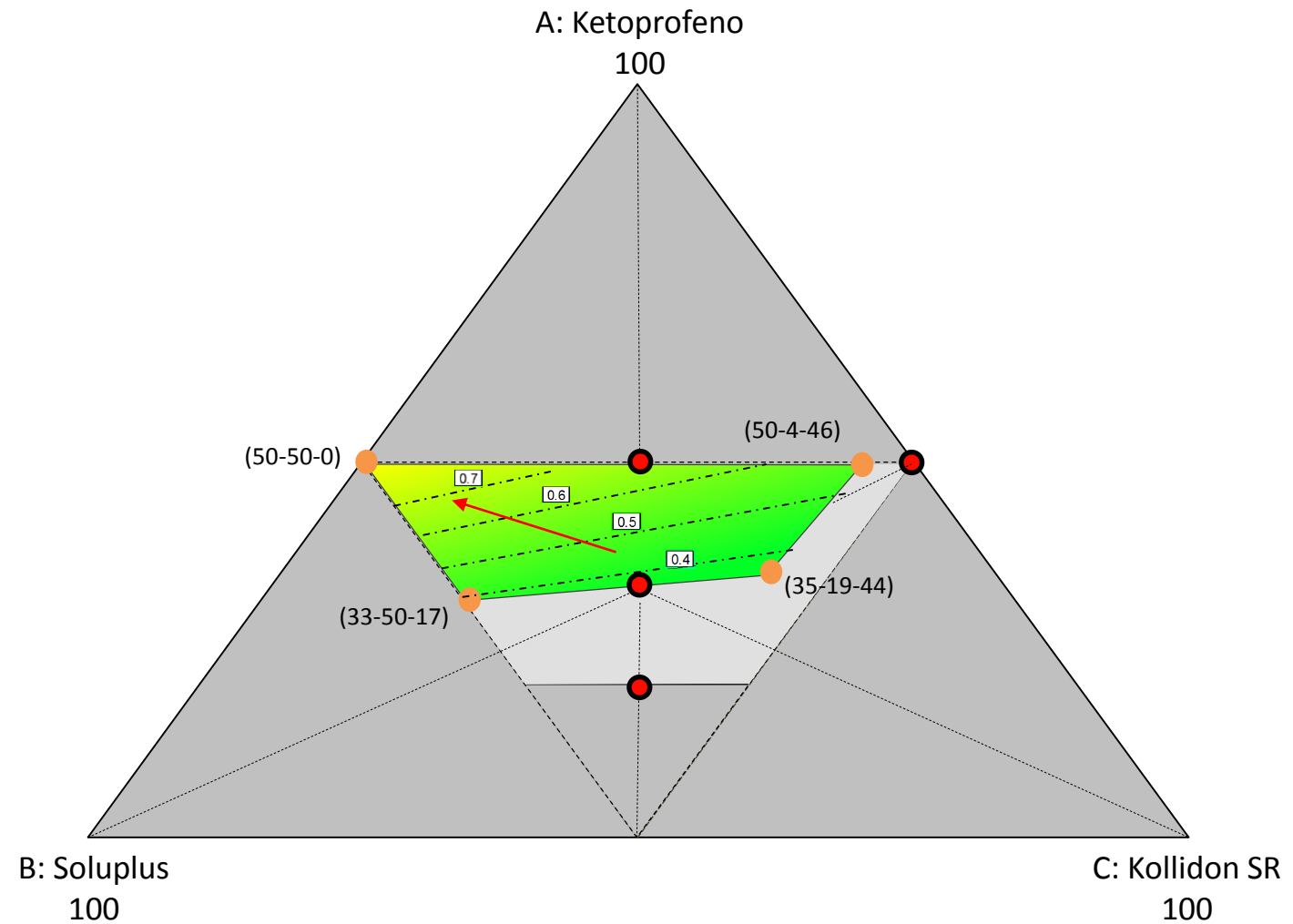
Experimentation Stages



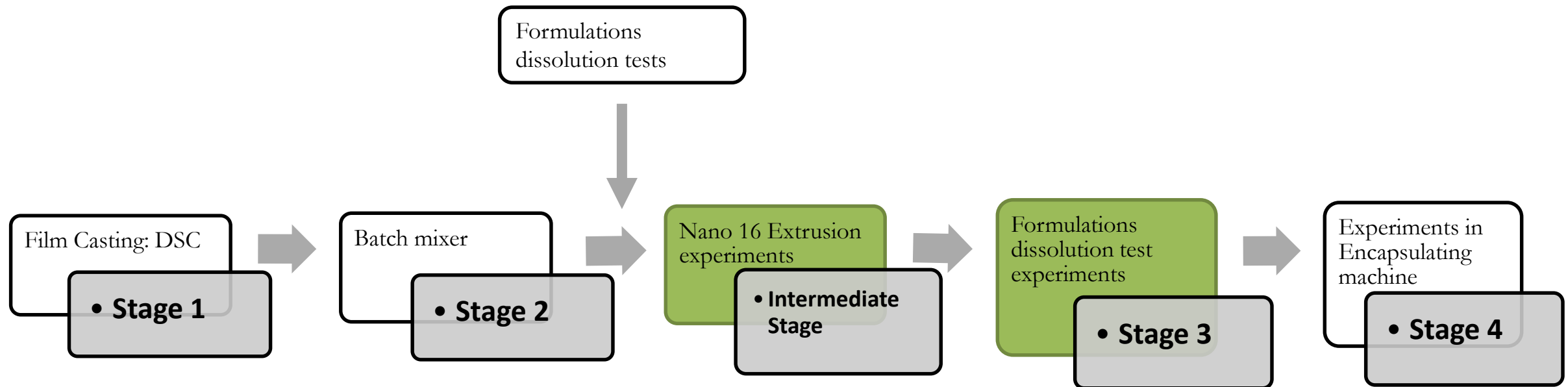
Stage 2 DOE

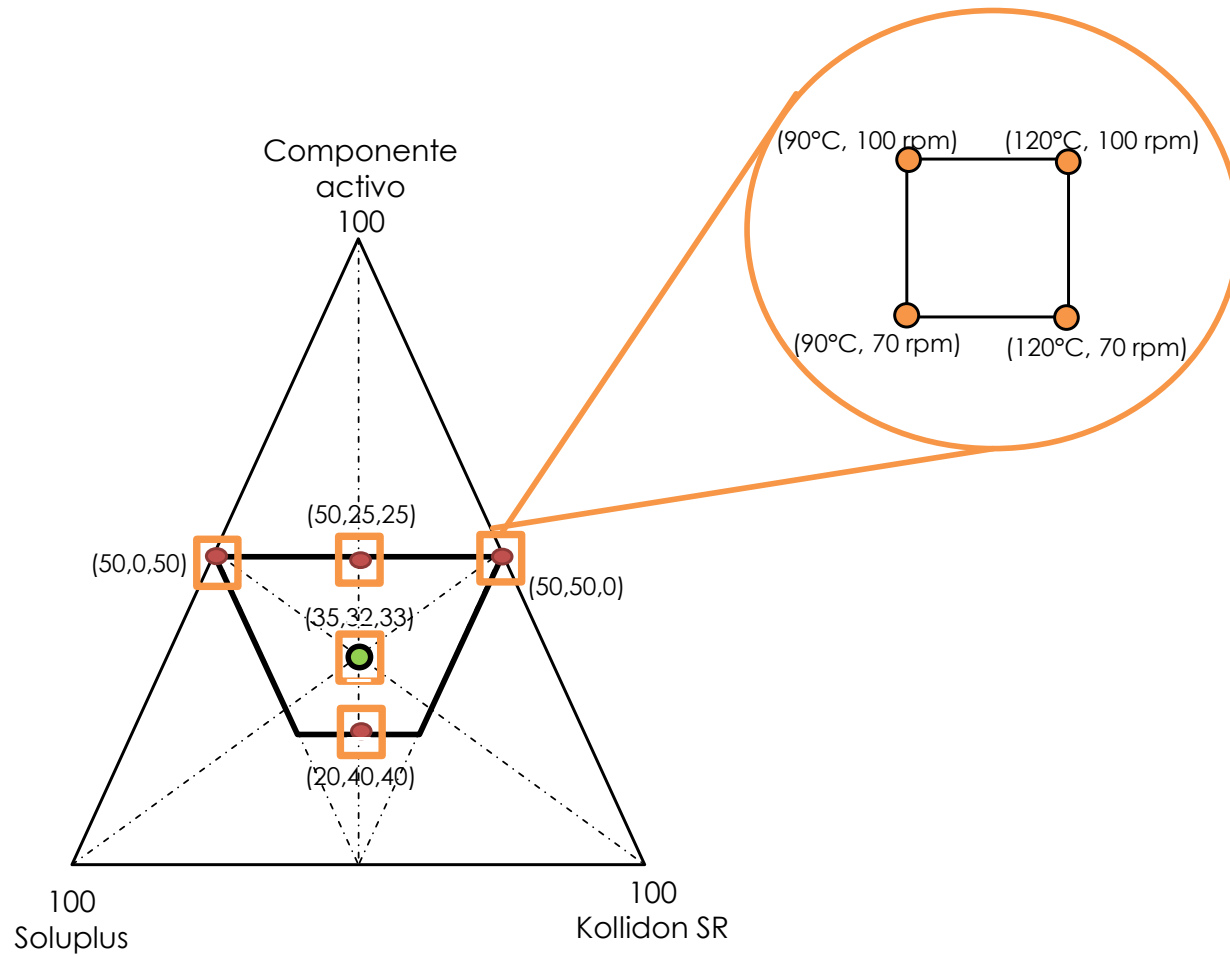


Stage 2

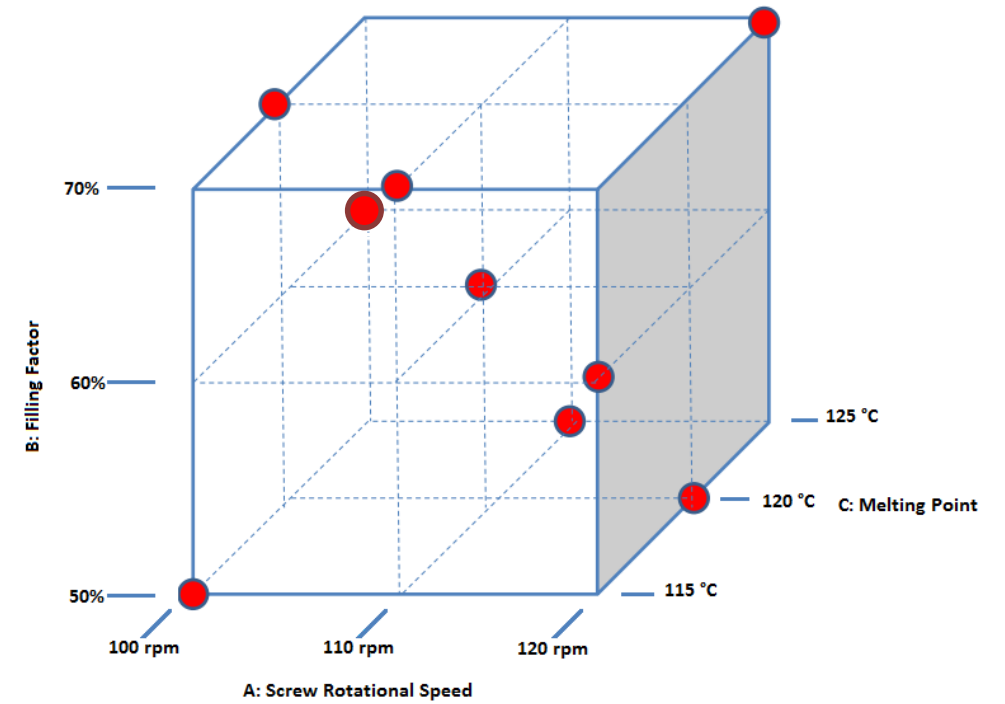


Experimentation Stages





Stages: 1 - 2



Stage: 3

Stage 3 - Disolution Surfaces for HME

A: Screw Speed (rpm)

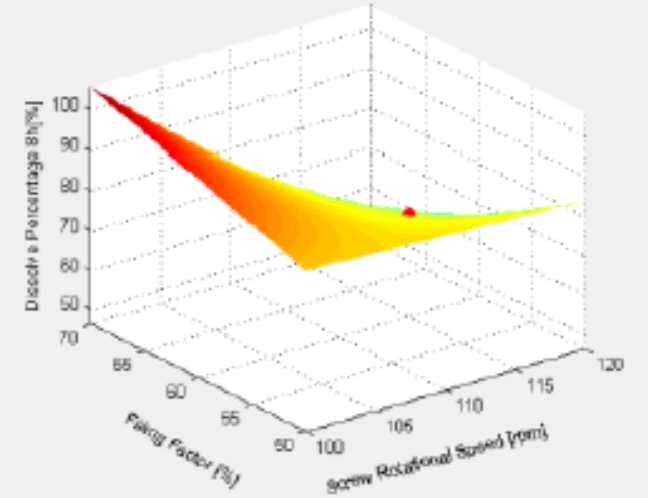
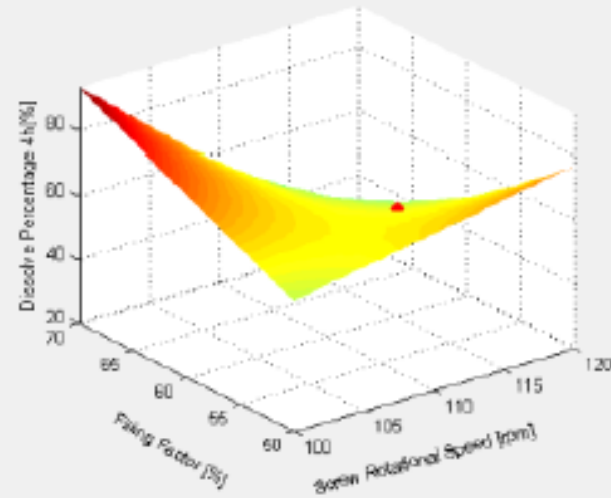
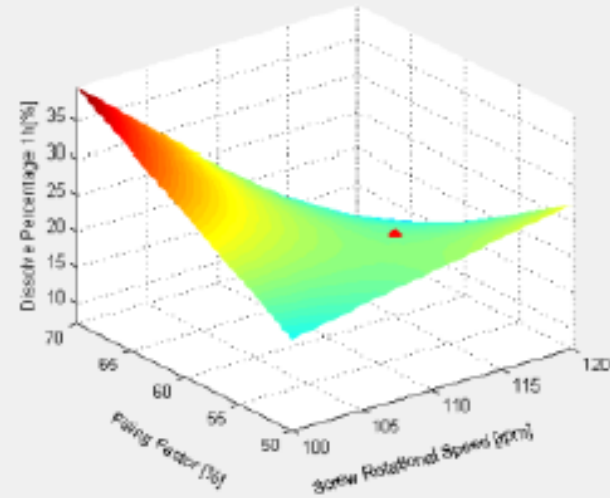
4 3

Filling Factor (%)

4 3

Melting Temperature (°C)

4 3



Predictions

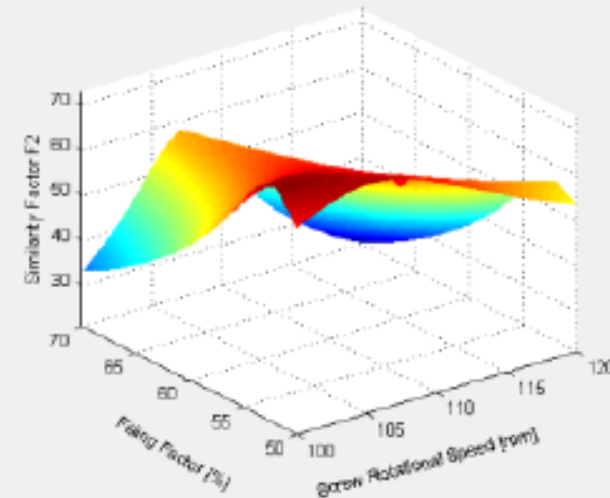
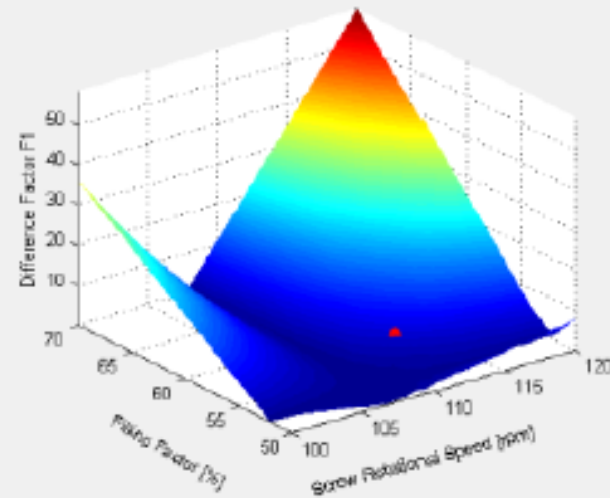
% Dissolved Hour 1 23.0415

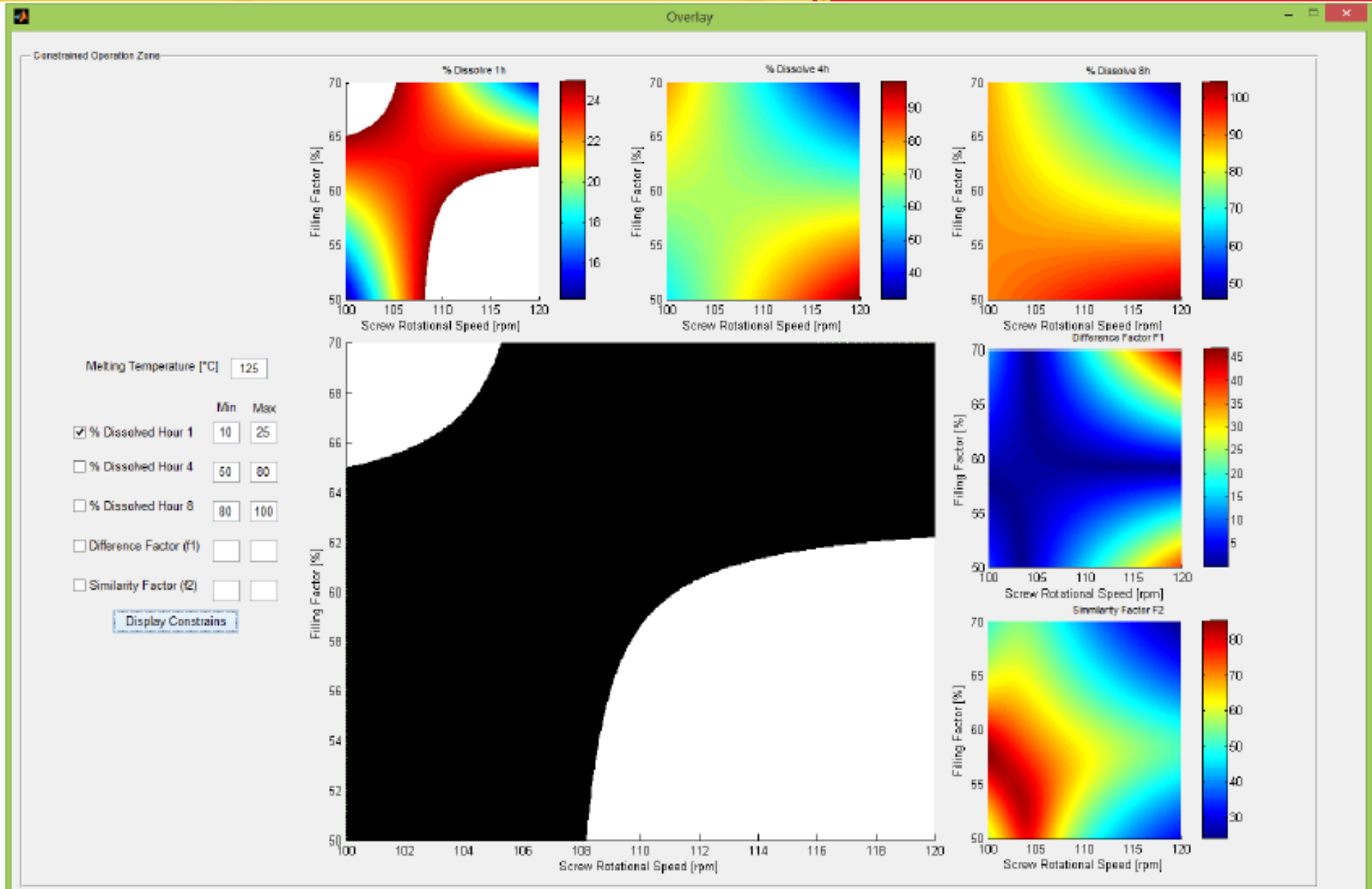
% Dissolved Hour 4 63.9377

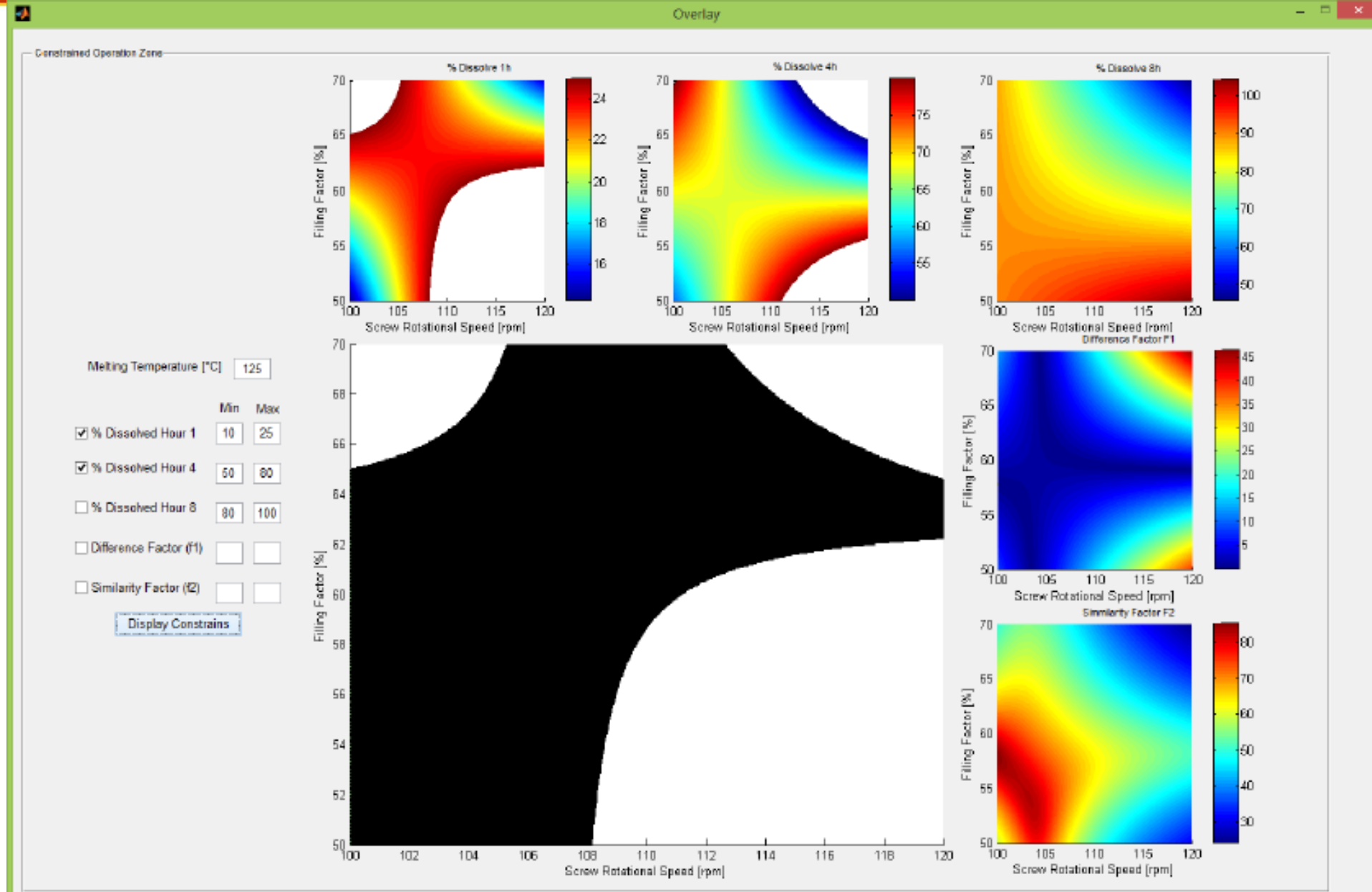
% Dissolved Hour 8 80.7927

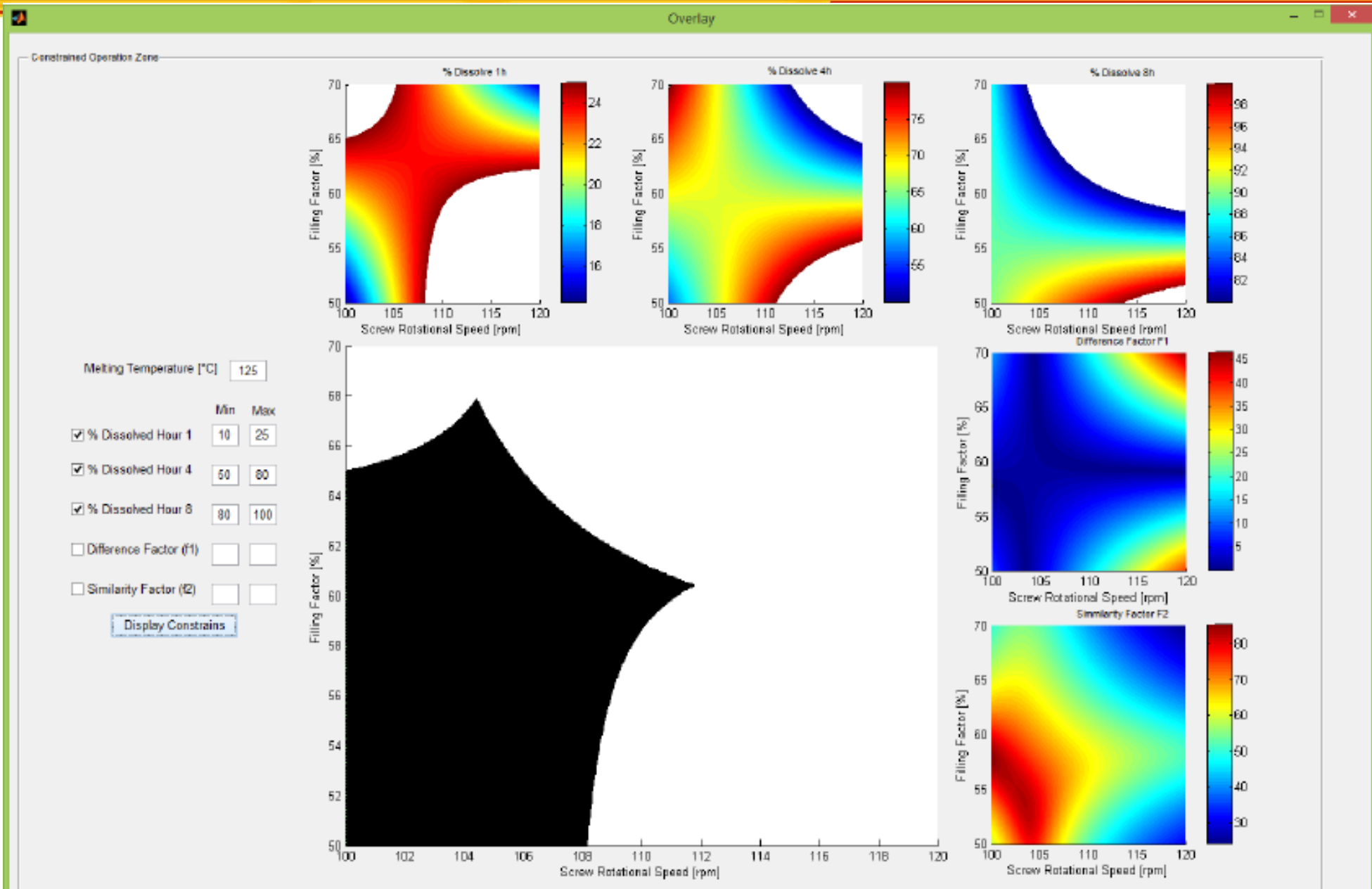
Difference Factor (F1) 4.13

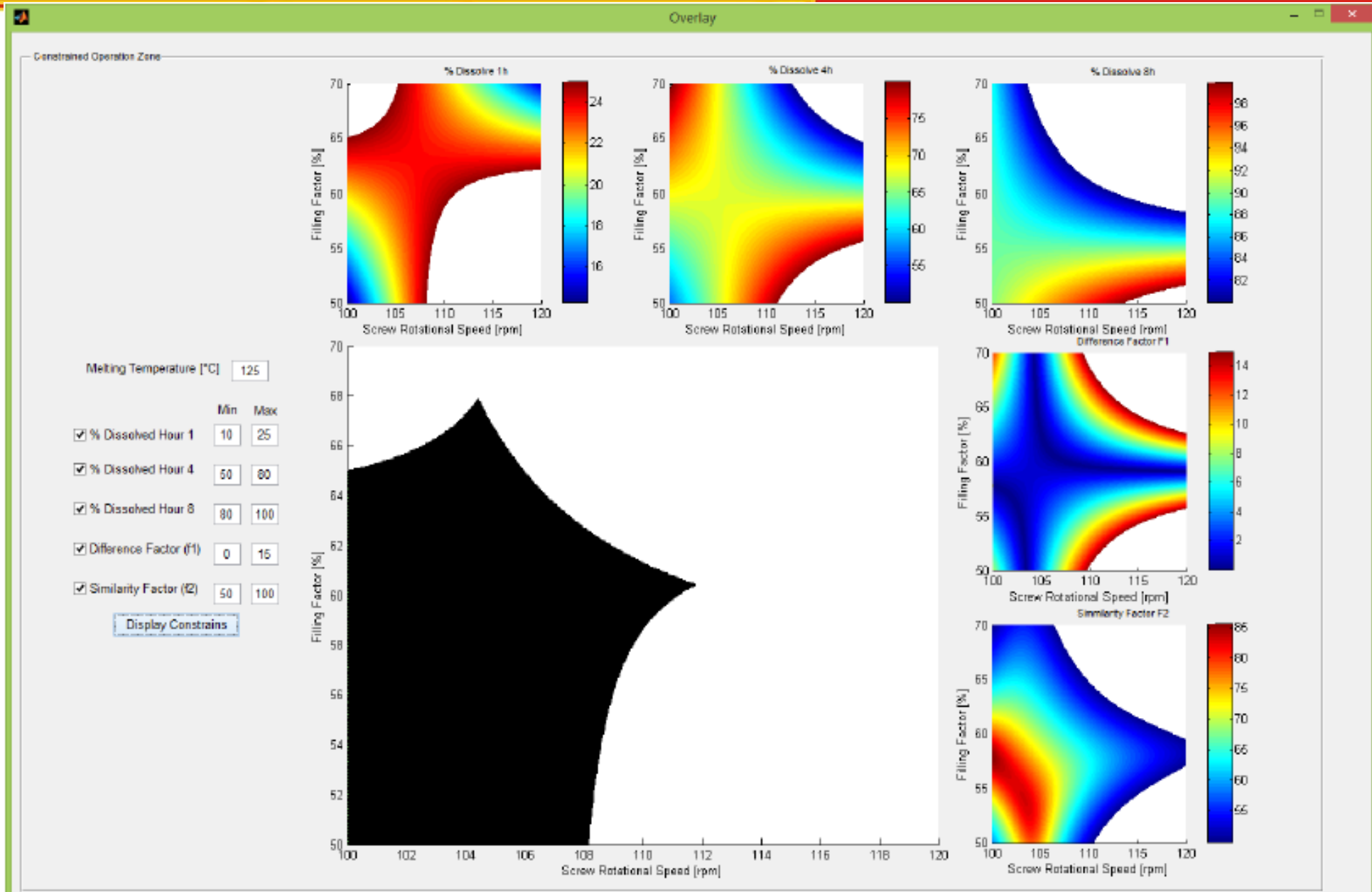
Similarity Factor (F2) 58.98

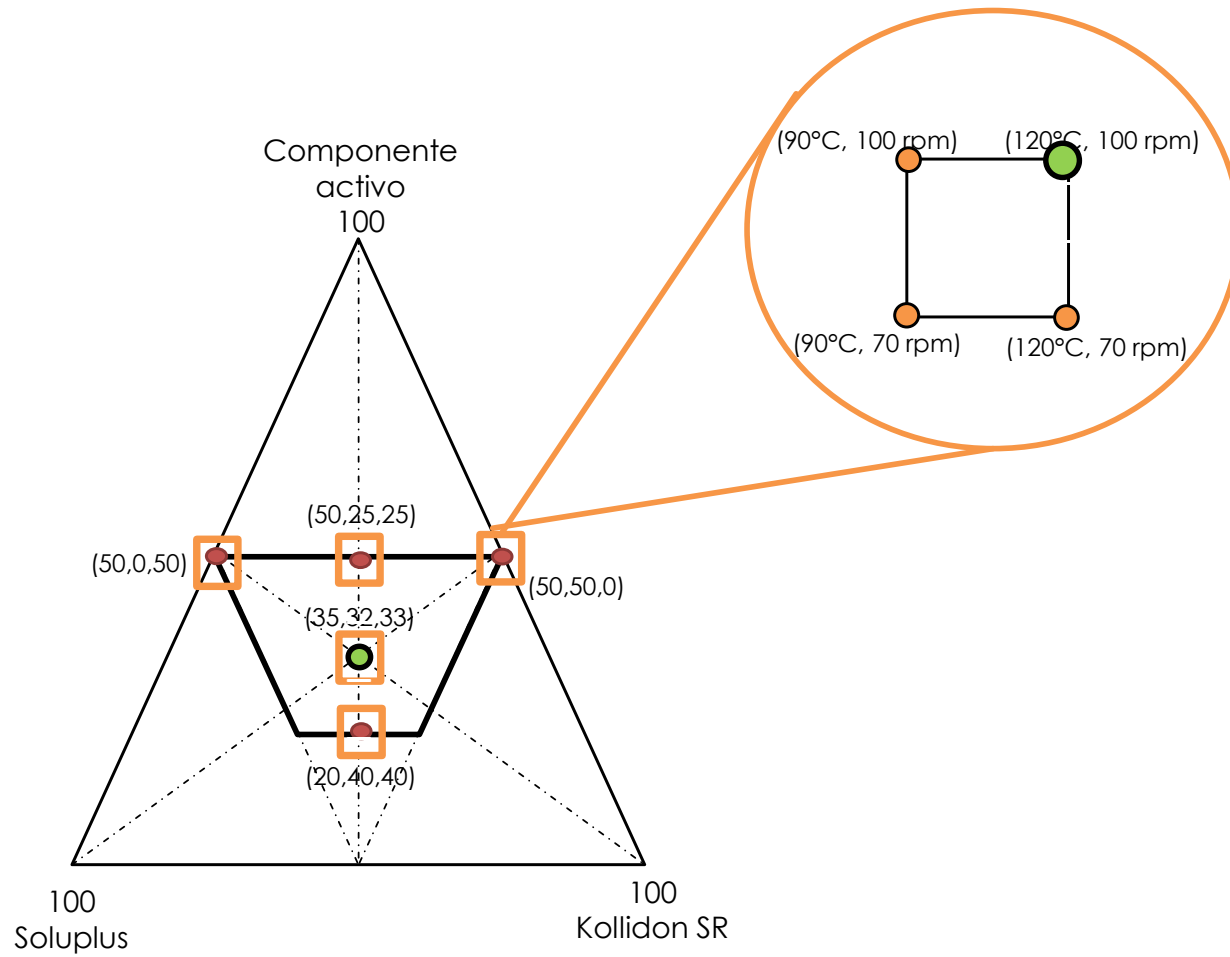




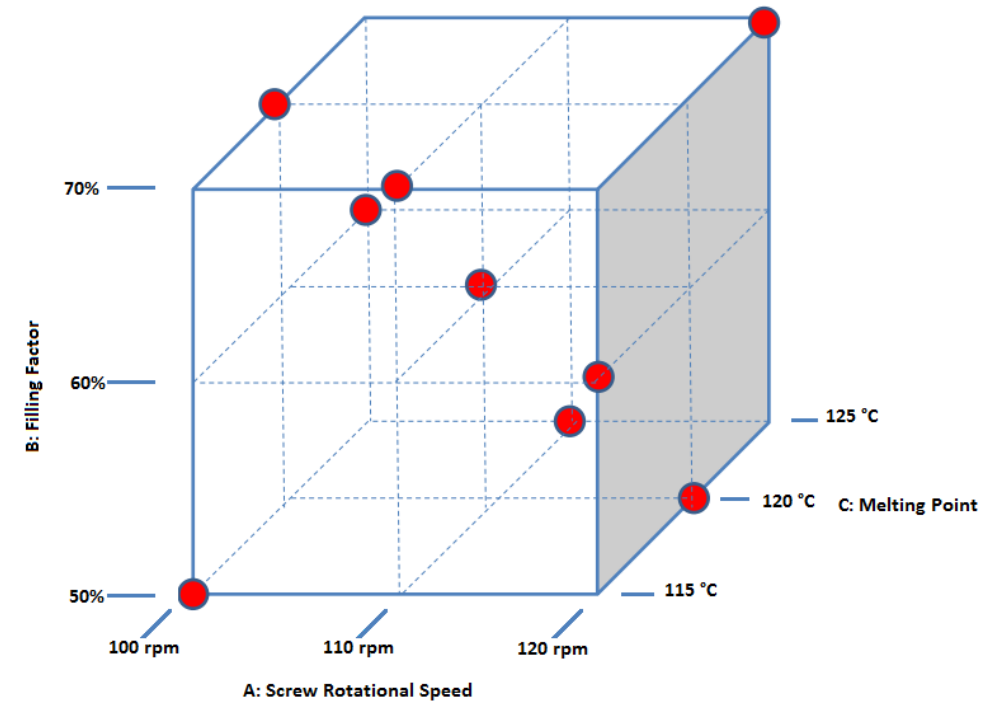






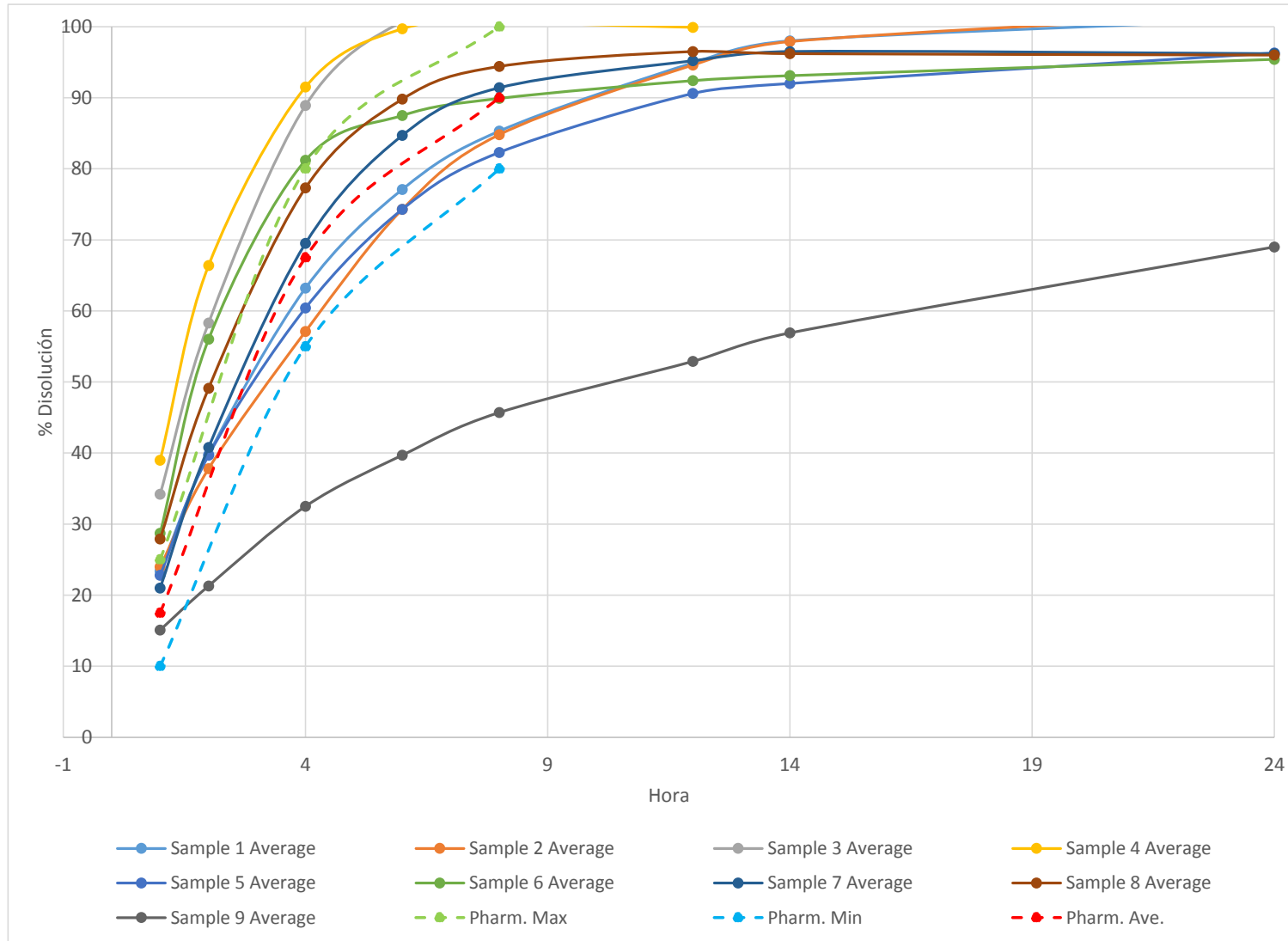


Stages: 1 - 2

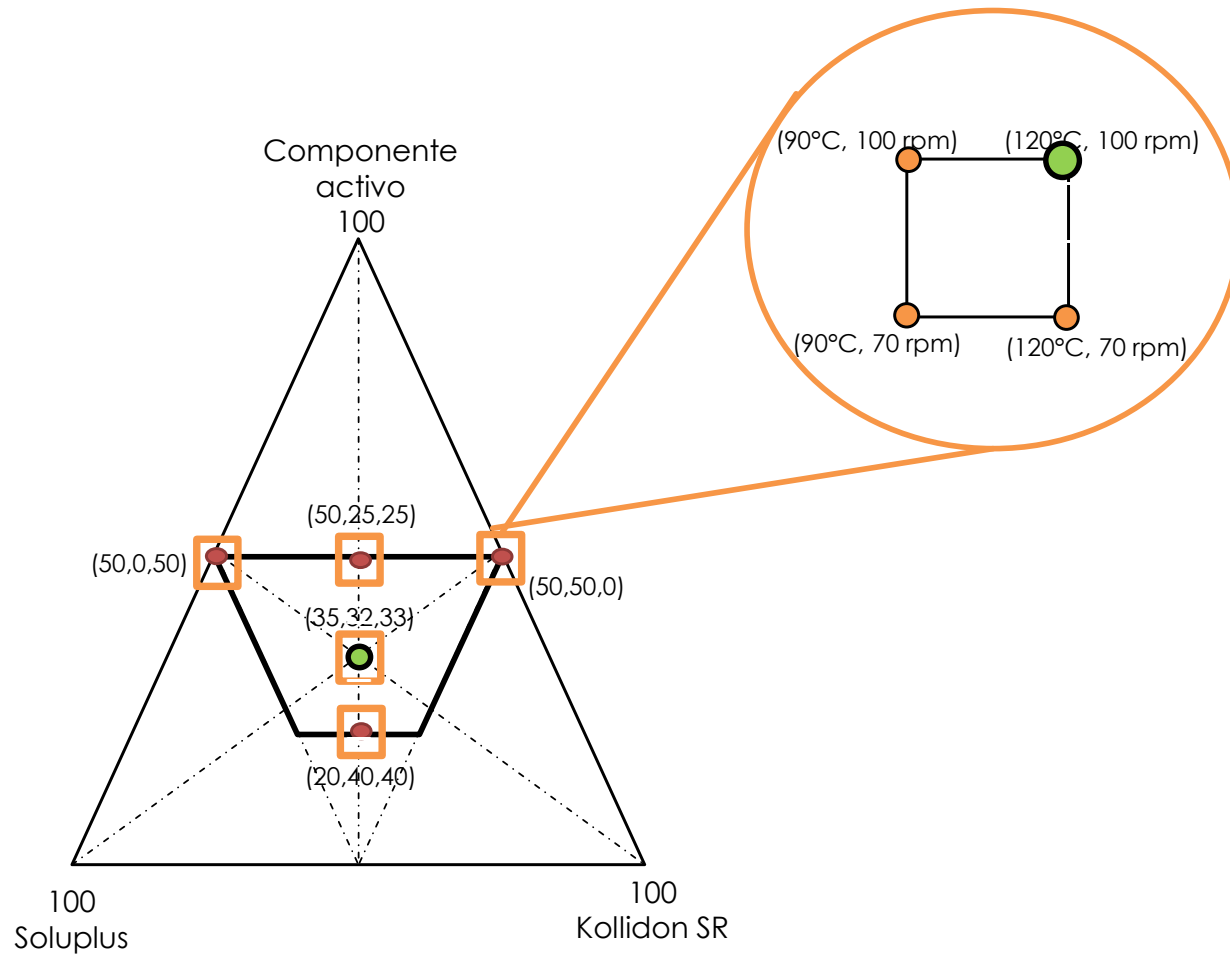


Stage: 3

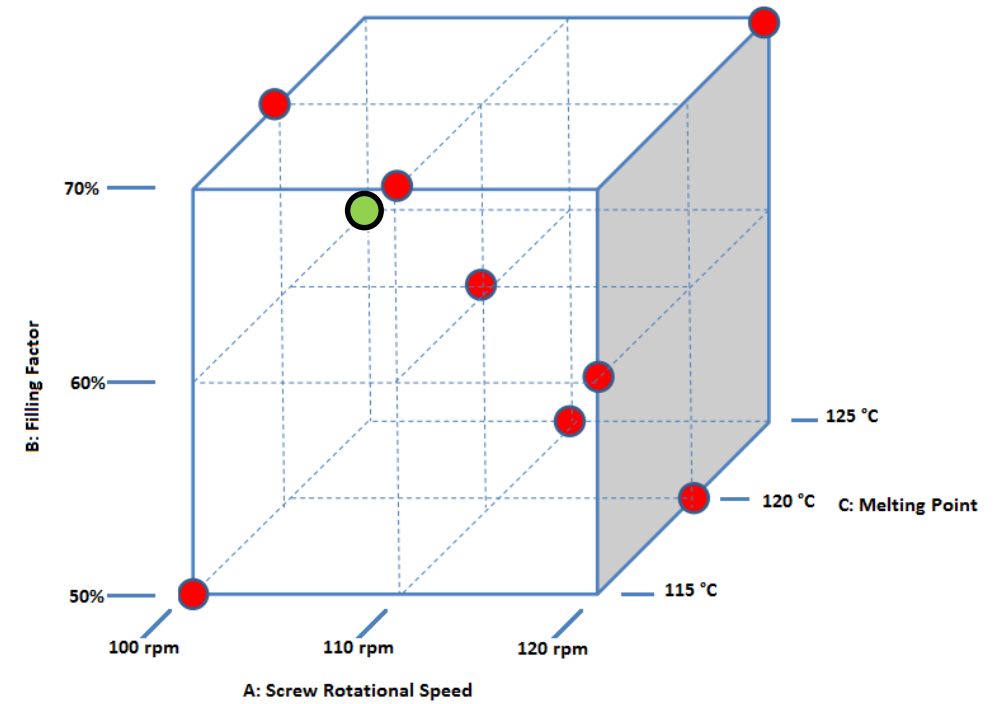
Delivery Dissolution Test Results: All Samples



Sample	Factors		
	V	FF	T
1	100	50	115
2	110	70	115
3	120	60	115
4	100	70	120
5	110	60	120
6	120	50	120
7	100	60	125
8	110	50	125
9	120	70	125



Stages: 1 - 2



Stage: 3

Analysis of Sample 7

35% KTO-33%SOLU-32SR

T125-100RPM-AS50-FF60.

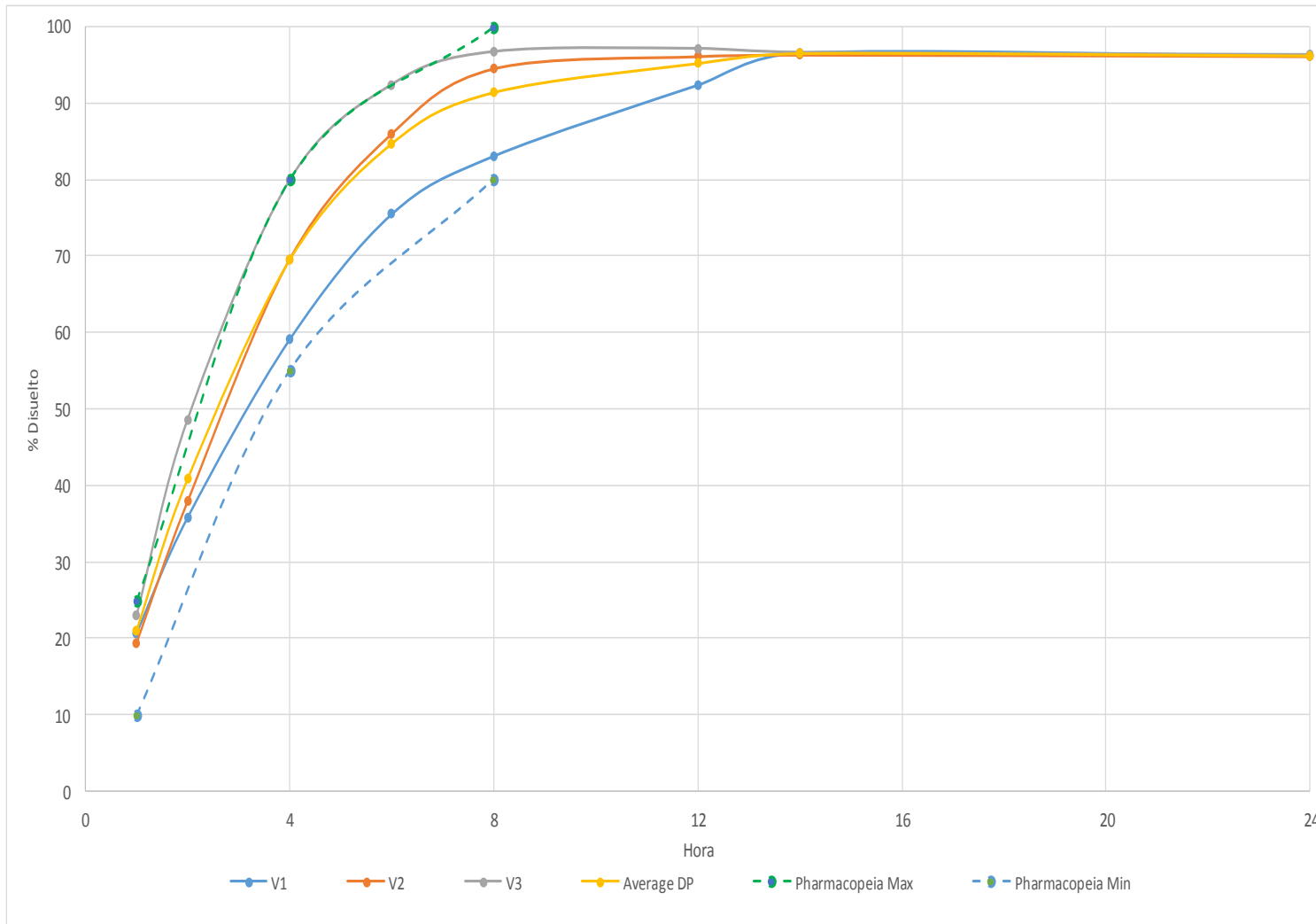
Hard Capsule 150mg

Batch: Internship ICIPC and November 2015

On Dec 9th and 10th during the internship at Procaps, the preparation of extruded mixtures of KTO-Kollidon-Soluplus were carried out with different media:

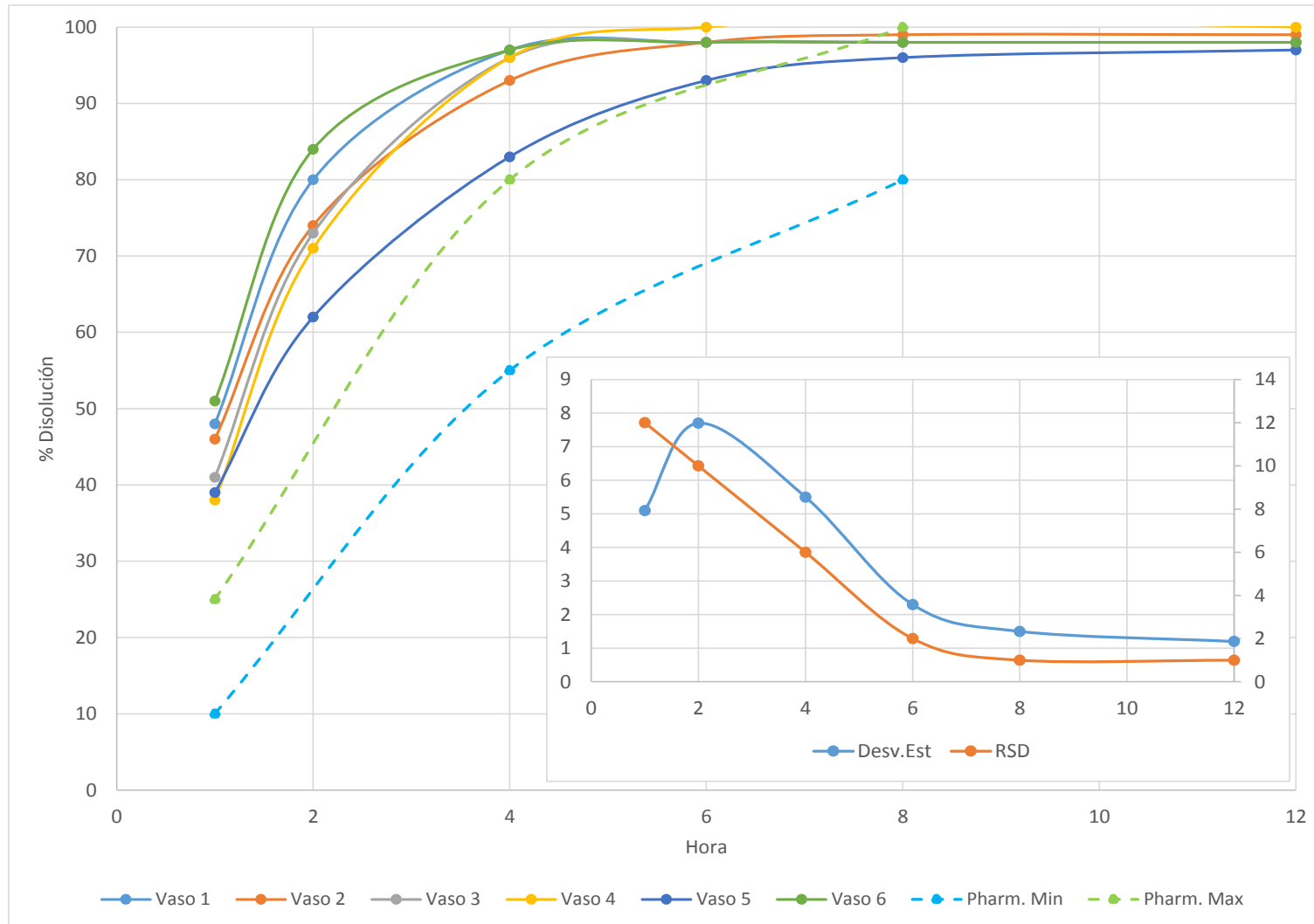
- A simple mixture of extruded and SiO_2 was analyzed in order to observe the effect of SiO_2 on dissolution profile
- The first media is a mixture of SiO_2 , vegetal oil and fluidifiers.
- The second media is a mixture of SiO_2 , medium chain triglycerides and fluidifiers.

Delivery Dissolution Test Results: Sample 7



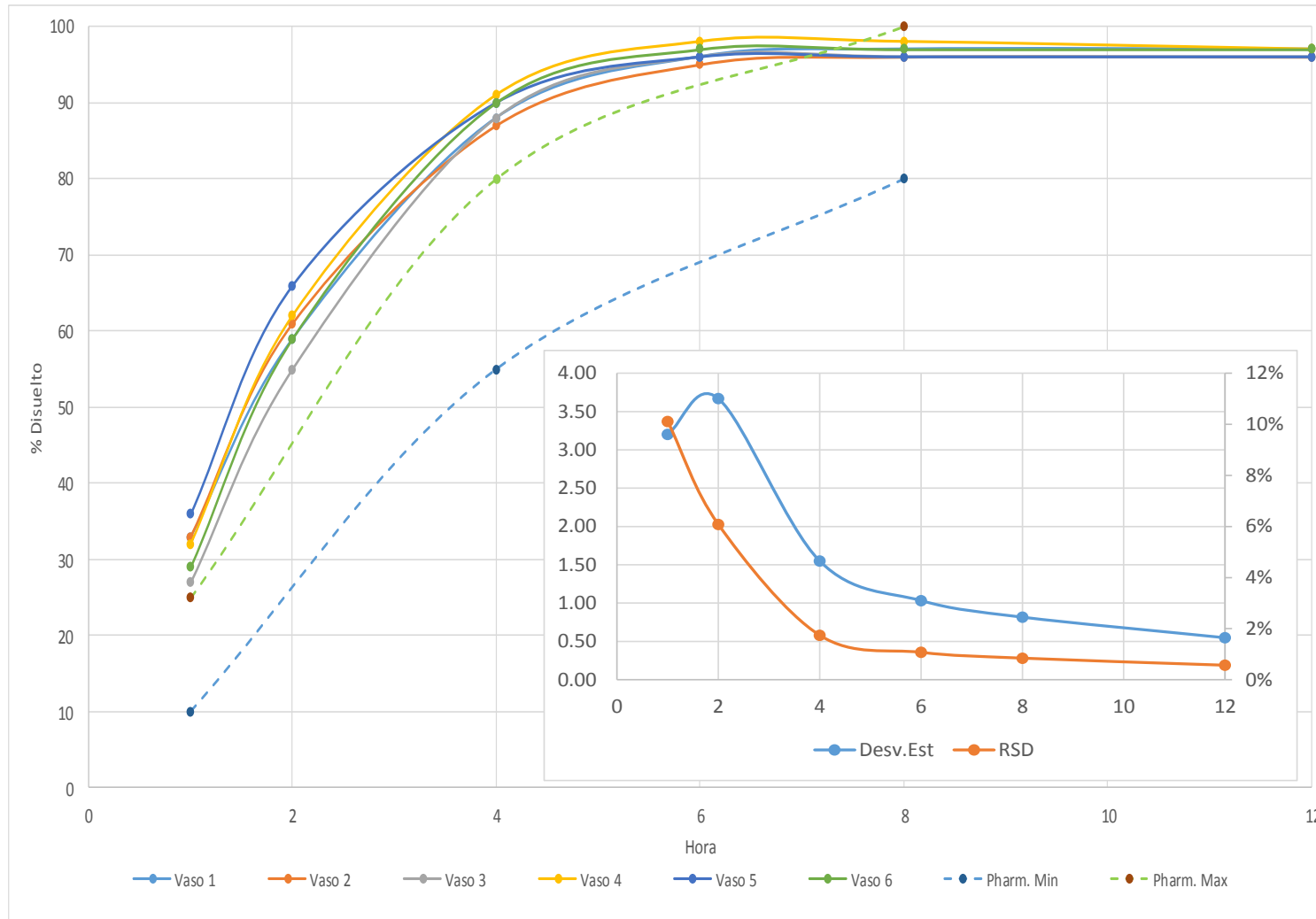
Company	Delivery
Type of Capsule	HC
Capsule Contents	Extruded
Formula	35%KTO – 33%SOL – 32% KSR
Operating conditions	125°C – 100RPM – AS50 – FF60
Extrusion date	Internship at ICIPC

PROCAPS Dissolution Test Results: Extruded



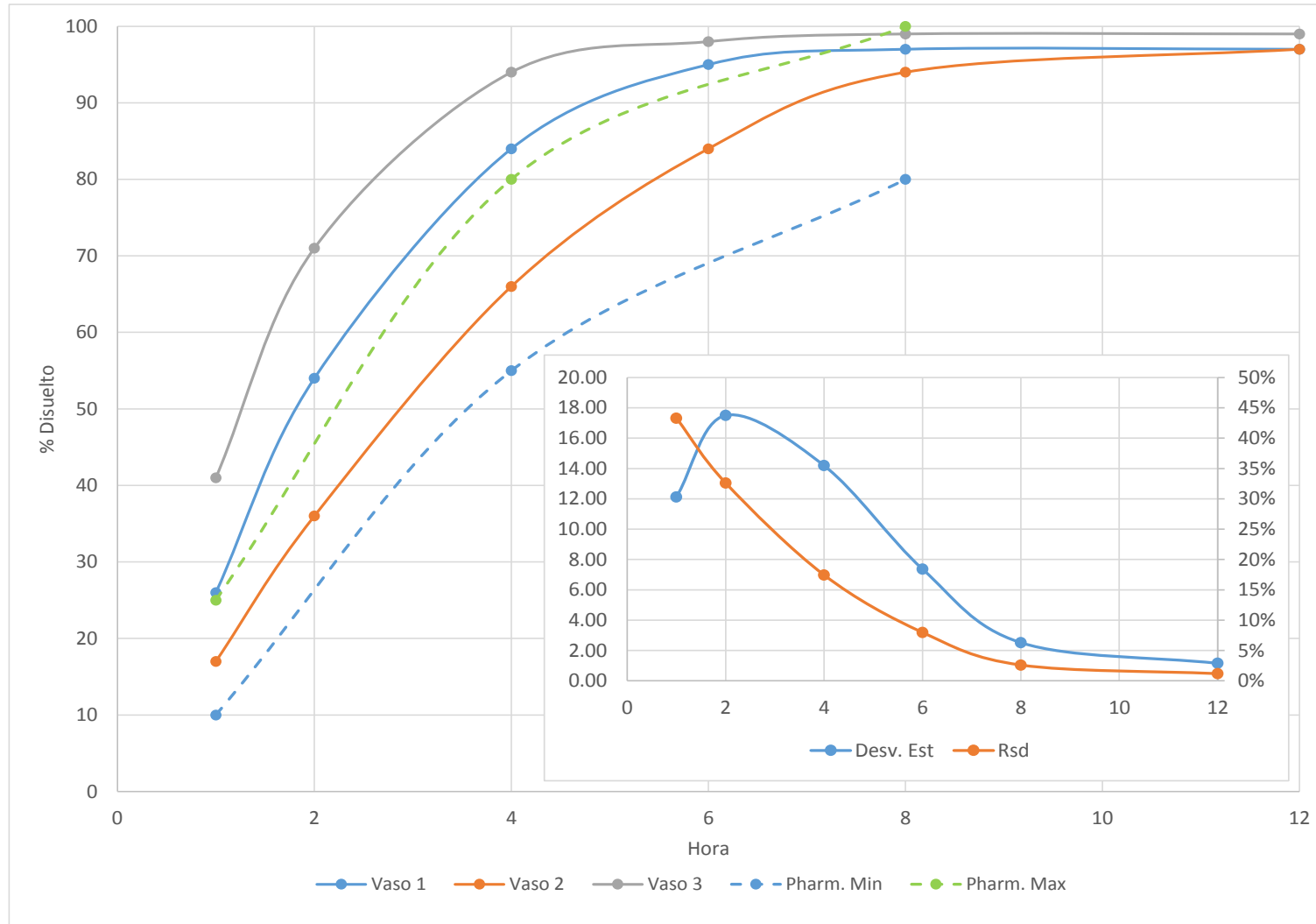
Company	Procaps S.A. (October)
Type of Capsule	HC
Capsule Contents	Extruded
Formula	35%KTO – 33%SOL – 32% KSR
Operating conditions	125°C – 100RPM – AS50 – FF60
Extrusion date	Internship at ICIPC

PROCAPS Dissolution Test Results: Extruded



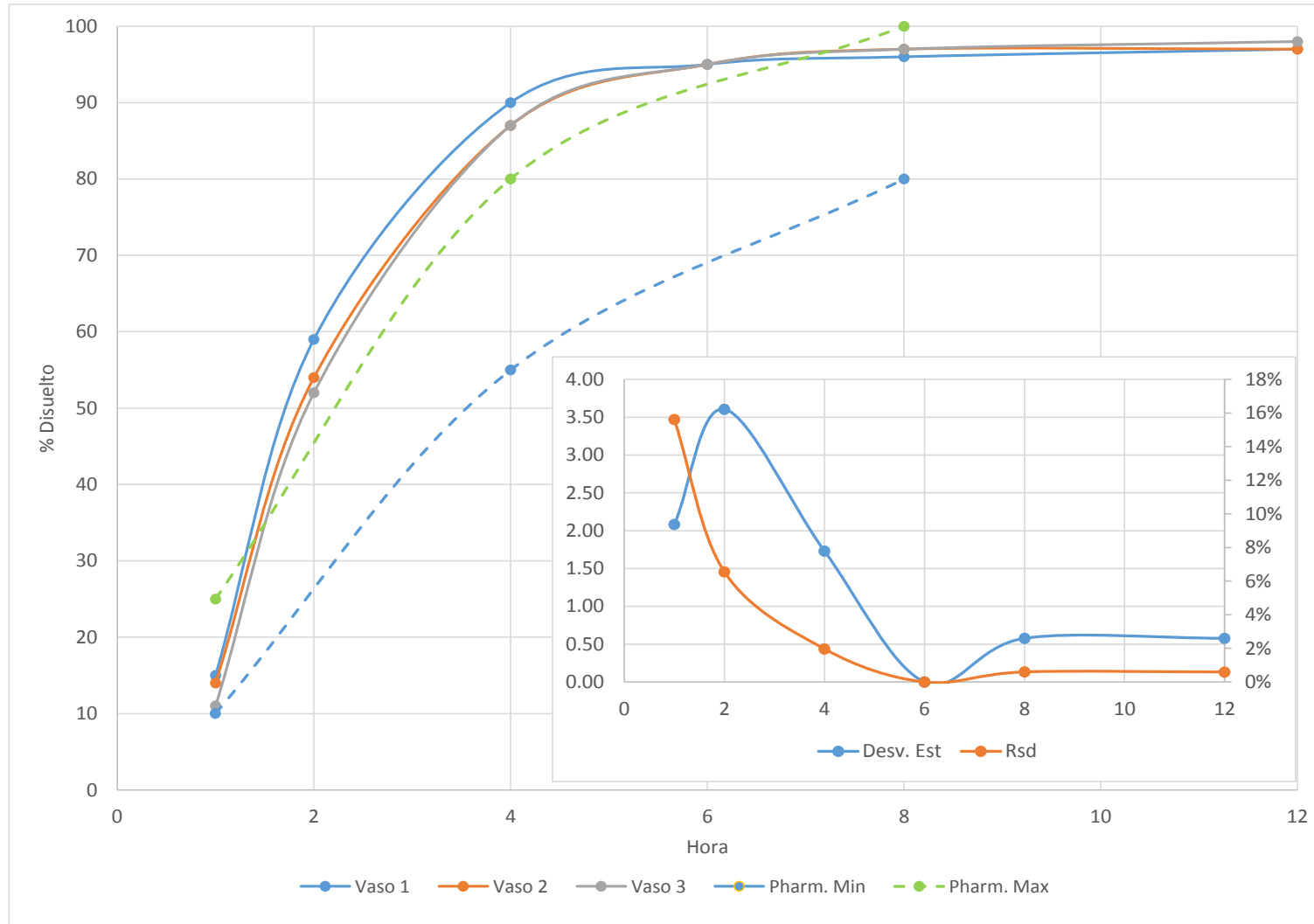
Company	Procaps S.A.
Type of Capsule	HC
Capsule Contents	Extruded
Formula	35%KTO – 33%SOL – 32% KSR
Operating conditions	125°C – 100RPM – AS50 – FF60
Extrusion date	November 2015

PROCAPS Dissolution Test Results: Extruded + SiO₂



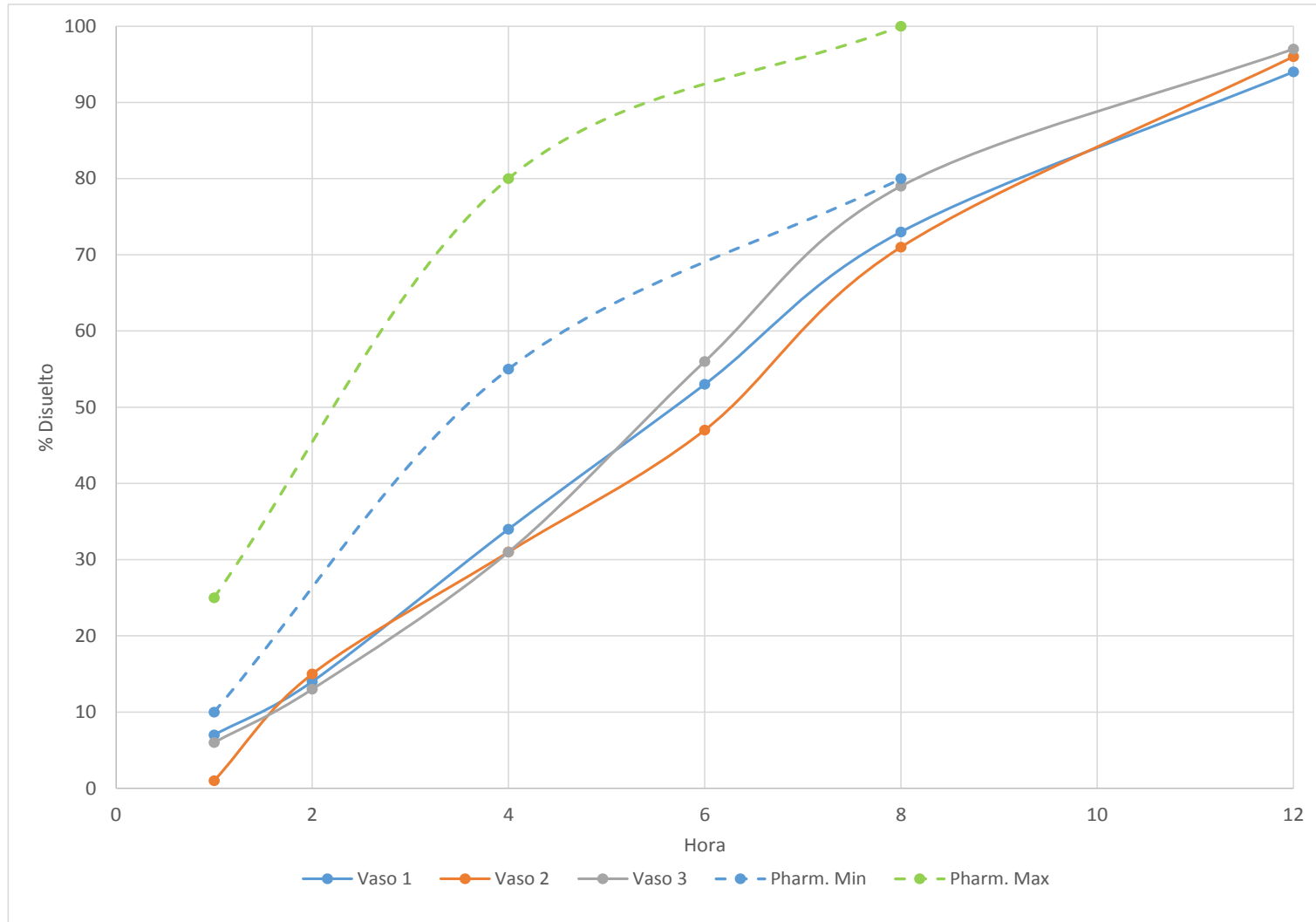
Company	Procaps S.A.
Type of Capsule	HC
Capsule Contents	Extruded + SiO ₂
Formula	35%KTO – 33%SOL – 32% KSR
Operating conditions	125°C – 100RPM – AS50 – FF60
Extrusion date	November 2015

PROCAPS Dissolution Test Results: Extruded + Vegetal Oil

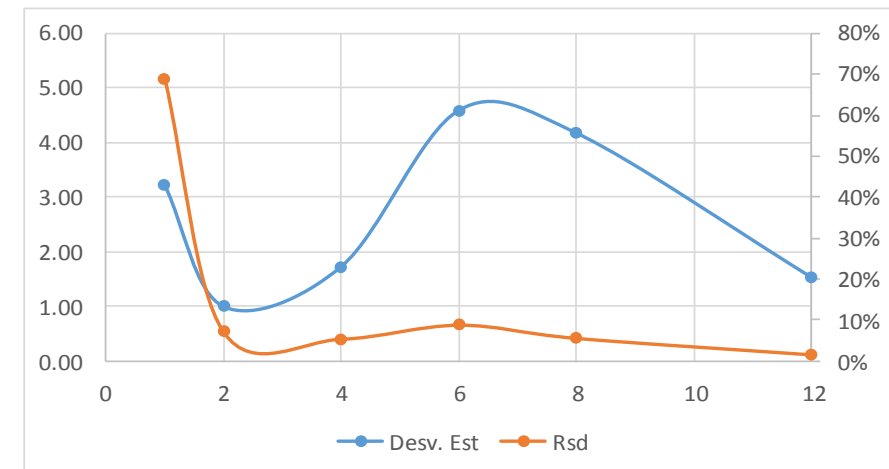


Company	Procaps S.A.
Type of Capsule	HC
Capsule Contents	Extruded + VO
Formula	35%KTO – 33%SOL – 32% KSR
Operating conditions	125°C – 100RPM – AS50 – FF60
Extrusion date	November 2015

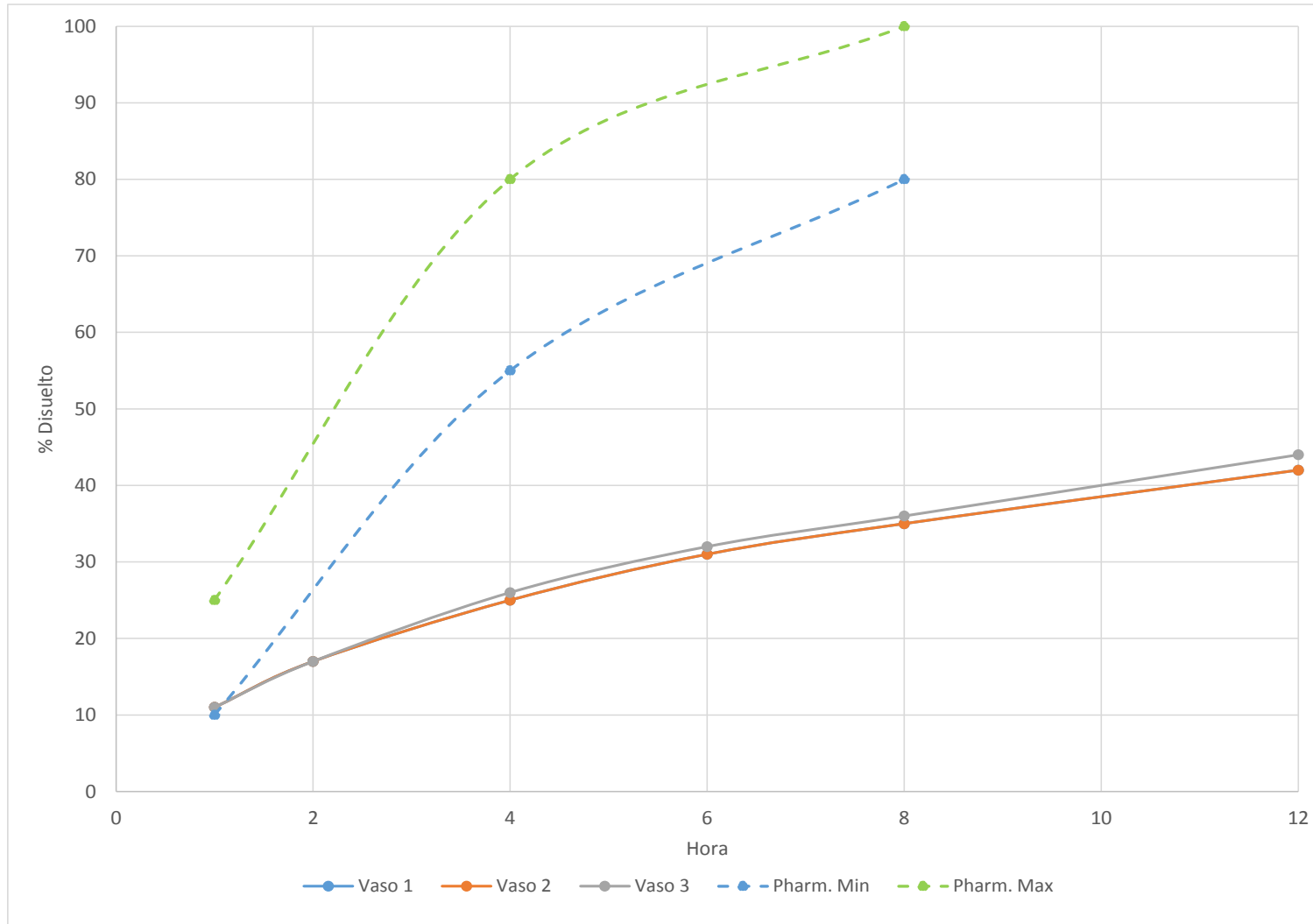
PROCAPS Dissolution Test Results: Extruded + SiO₂ + Vegetal Oil



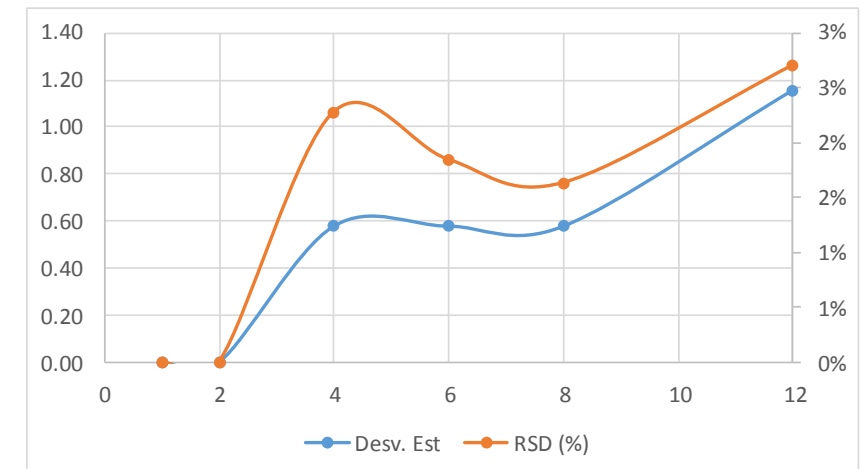
Company	Procaps S.A.
Type of Capsule	HC
Capsule Contents	Extruded + SiO ₂ + VO
Formula	35%KTO – 33%SOL – 32% KSR
Operating conditions	125°C – 100RPM – AS50 – FF60
Extrusion date	November 2015



PROCAPS Dissolution Test Results: Extruded + SiO₂ + MTC



Company	Procaps S.A.
Type of Capsule	HC
Capsule Contents	Extruded + SiO ₂ + MTC
Formula	35%KTO – 33%SOL – 32% KSR
Operating conditions	125°C – 100RPM – AS50 – FF60
Extrusion date	November 2015



1

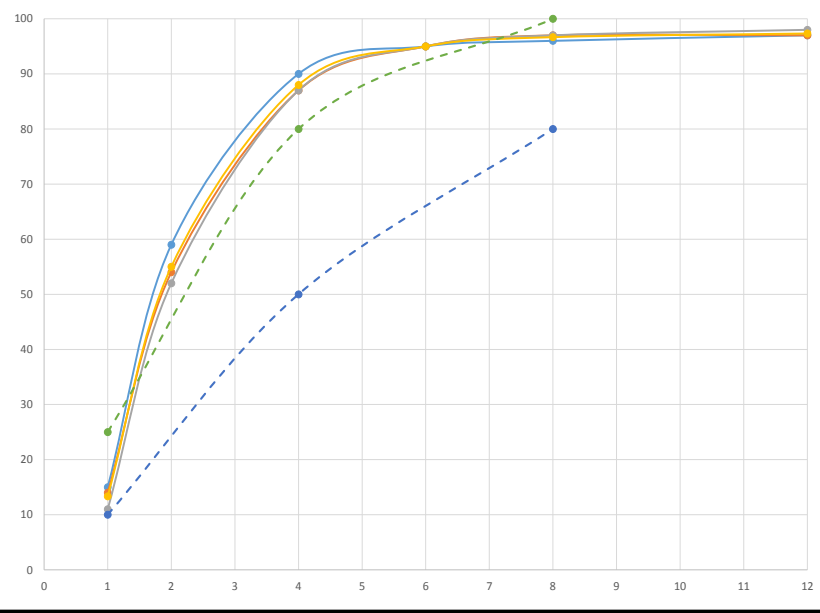
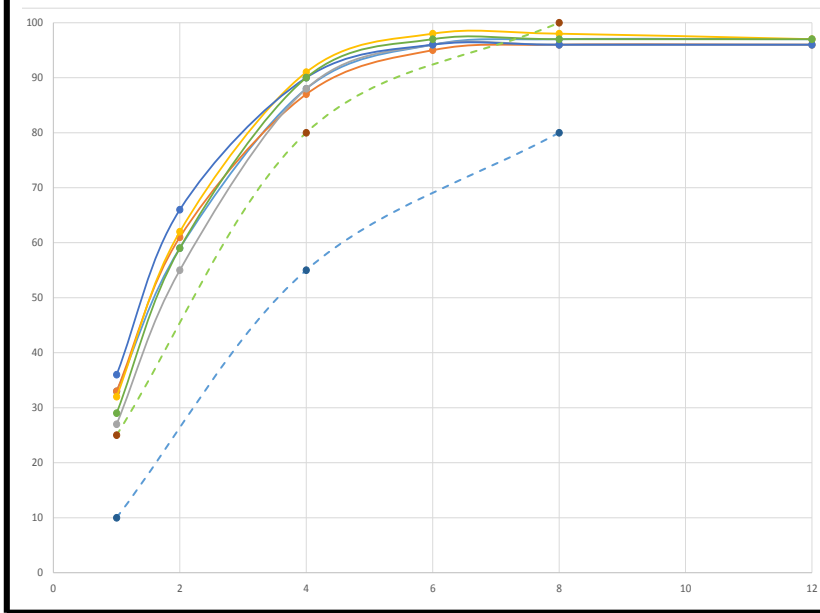
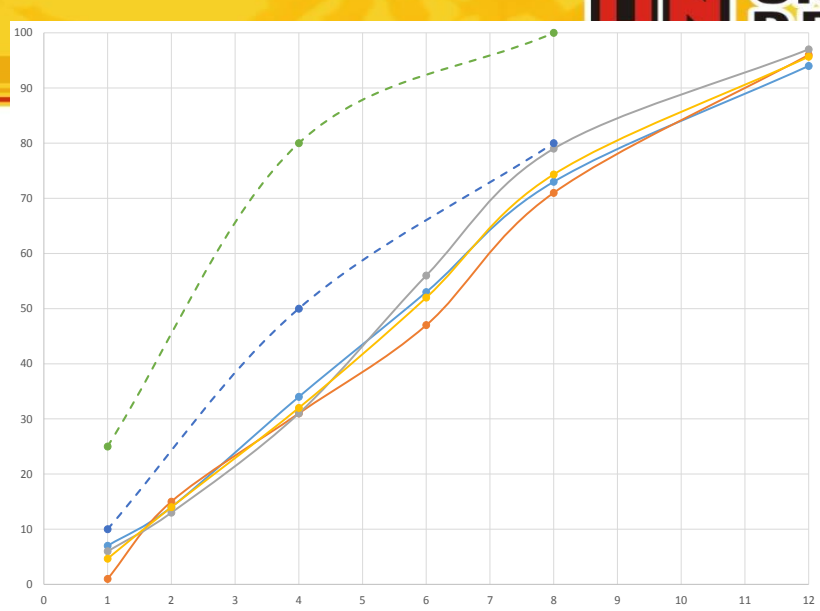
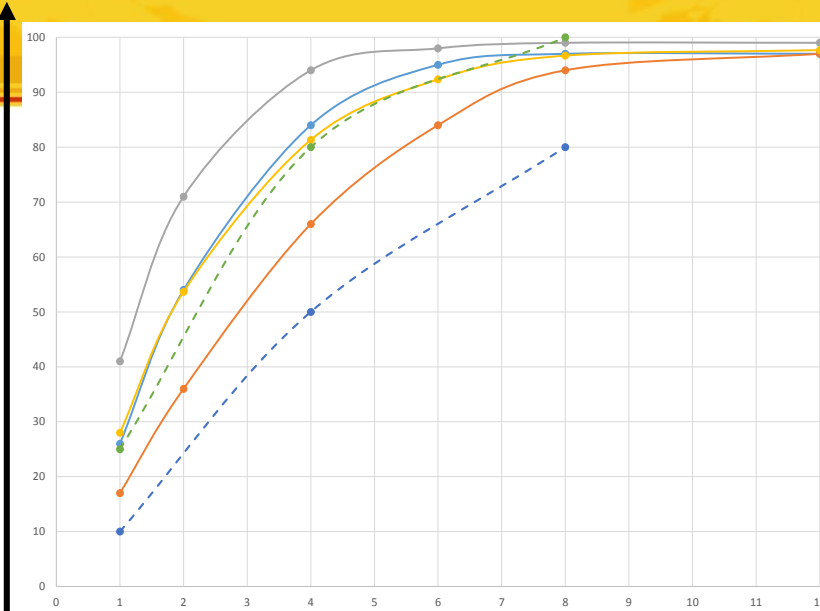
SiO_2

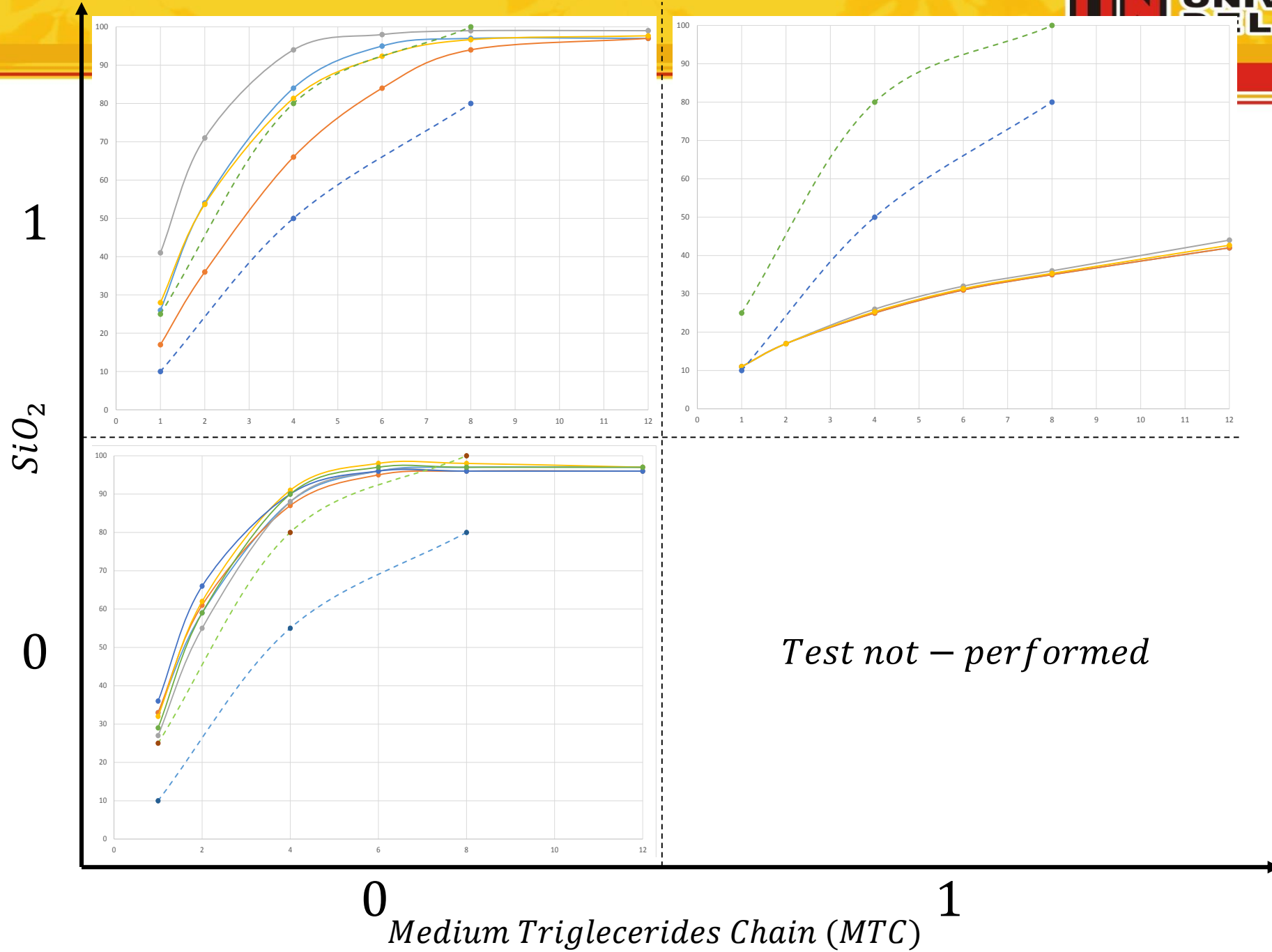
0

0

Vegetal Oil (VO)

1





New Batch: December 2015

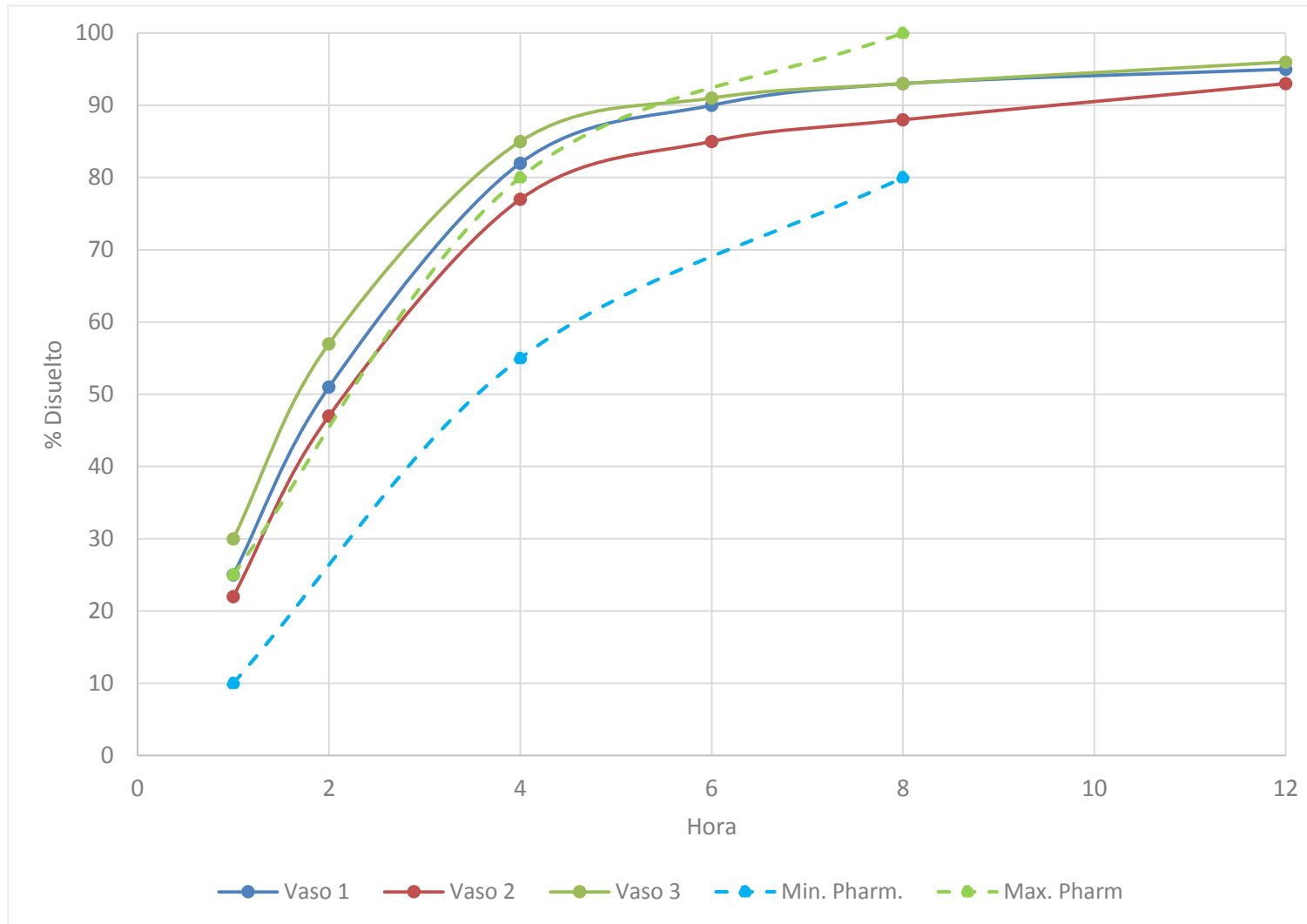
35% KTO-33%SOLU-32SR

T125-100RPM-AS50-FF60.

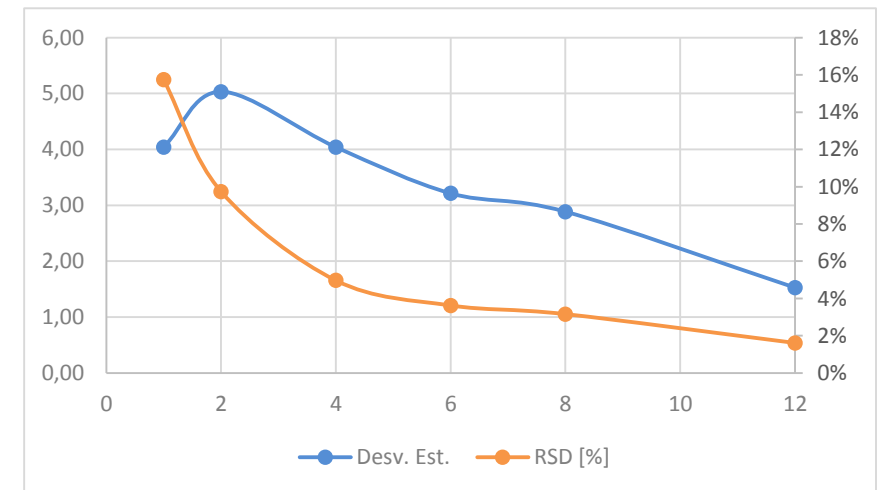
Hard Capsule 150mg

Note: All these dissolution profiles were performed with calibration curves.

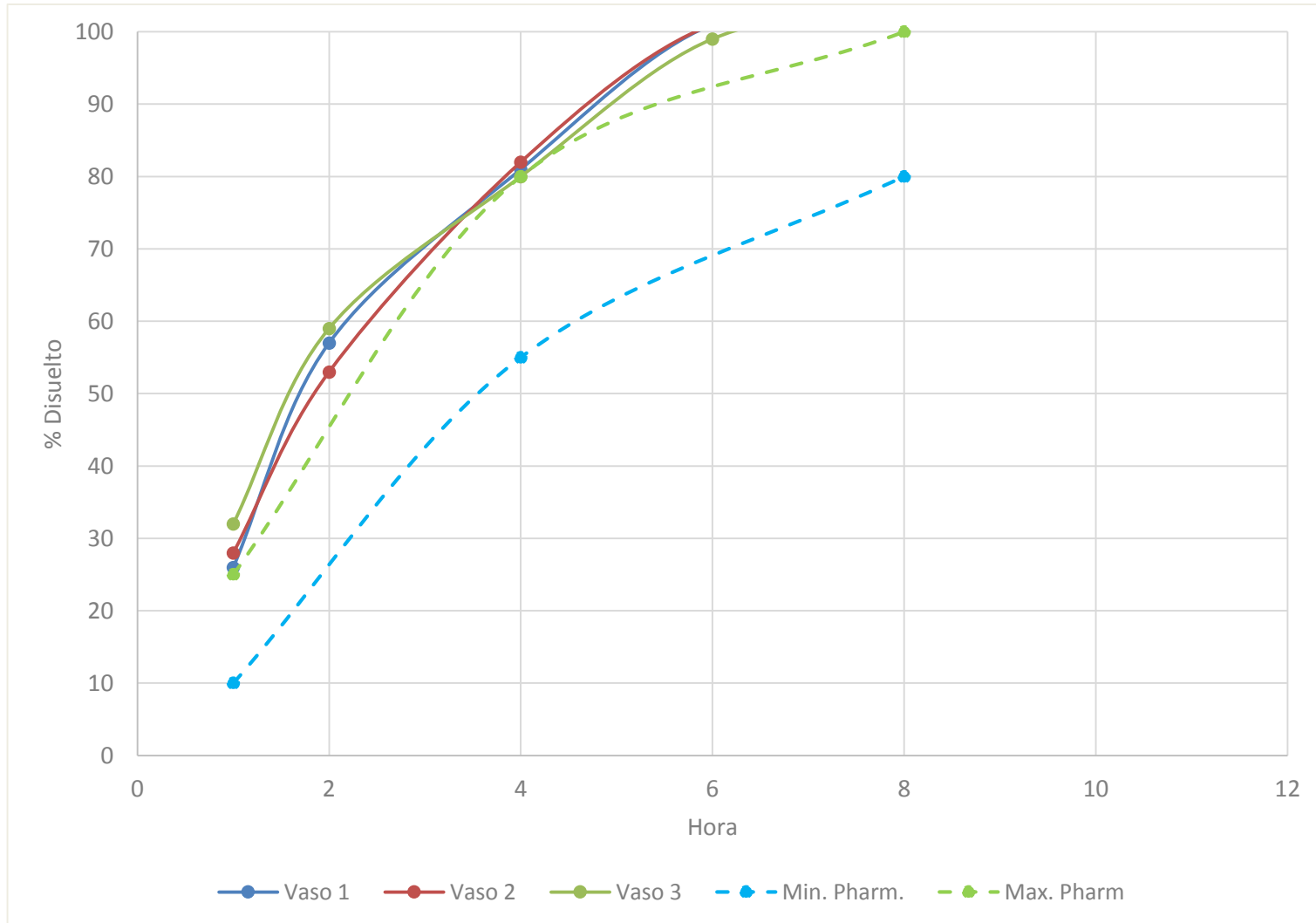
PROCAPS Dissolution Test Results: Extruded



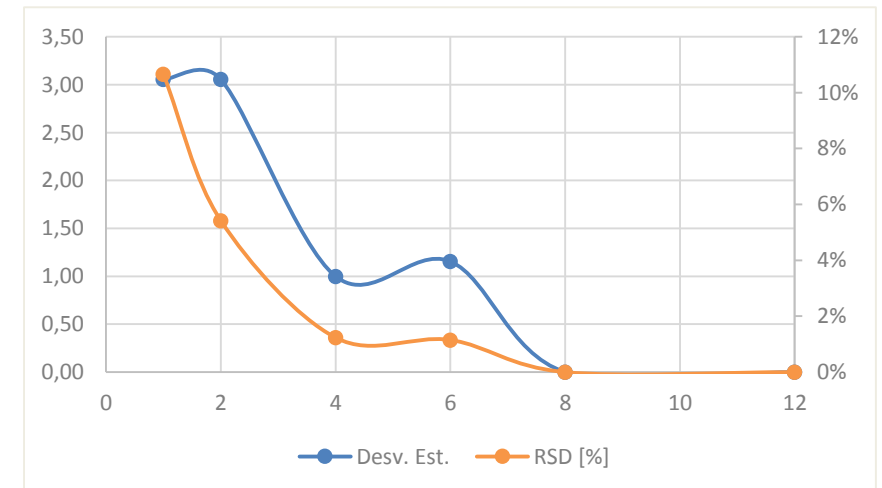
Company	Procaps S.A.
Type of Capsule	HC
Capsule Contents	Extruded
Formula	35%KTO – 33%SOL – 32% KSR
Operating conditions	125°C – 100RPM – AS50 – FF60
Extrusion date	New batch: December 2015



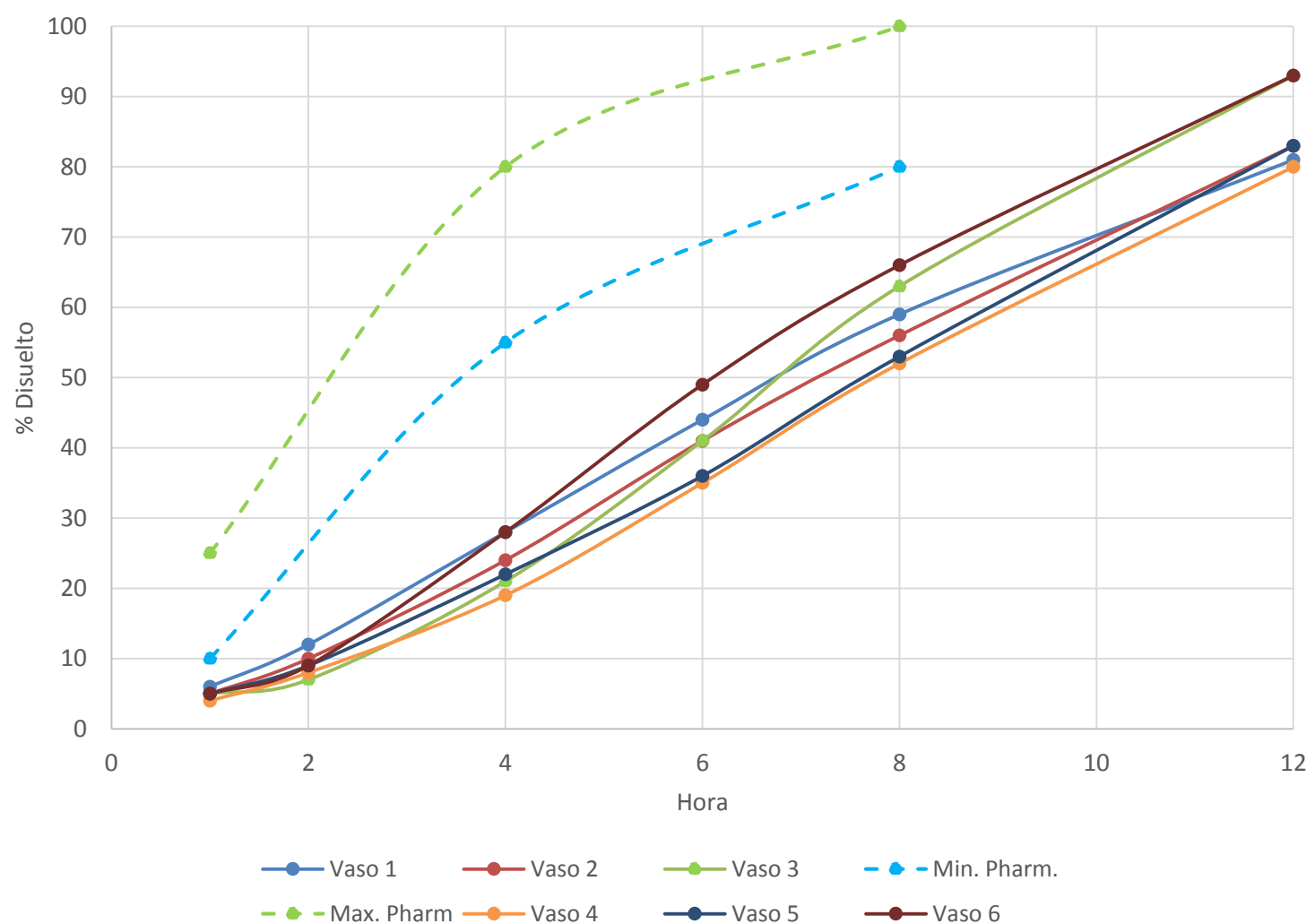
PROCAPS Dissolution Test Results: Extruded + SiO₂



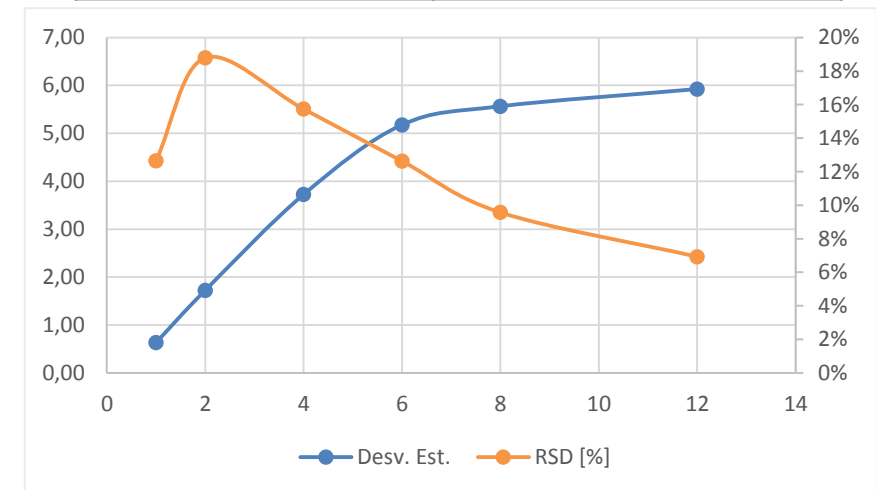
Company	Procaps S.A. (buffer 6.8 USP)
Type of Capsule	HC
Capsule Contents	Extruded + SiO ₂
Formula	35%KTO – 33%SOL – 32% KSR
Operating conditions	125°C – 100RPM – AS50 – FF60
Extrusion date	New batch: December 2015



PROCAPS Dissolution Test Results: Extruded + SiO₂ + VO



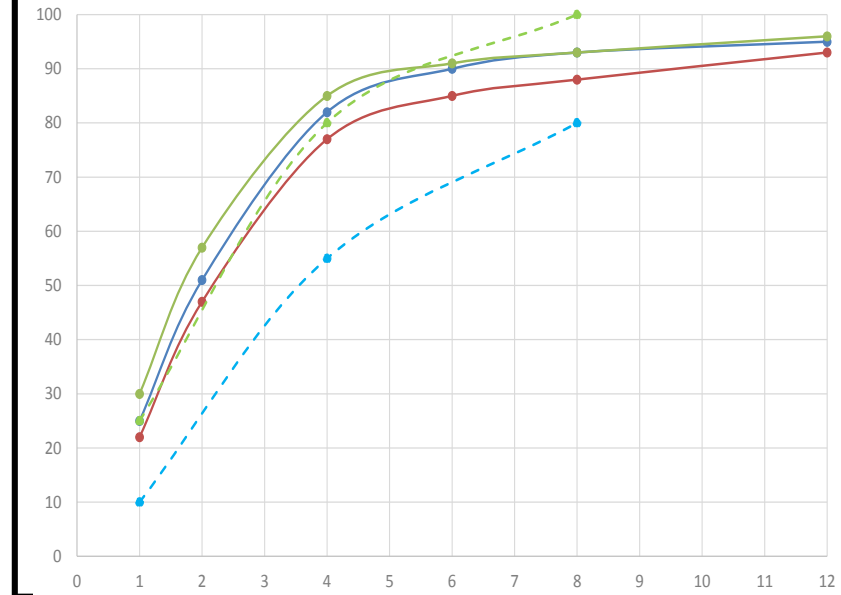
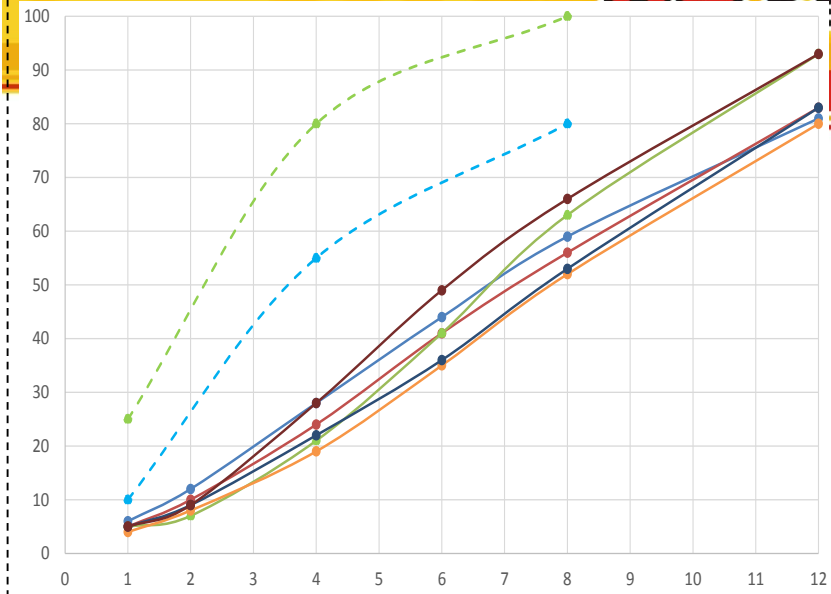
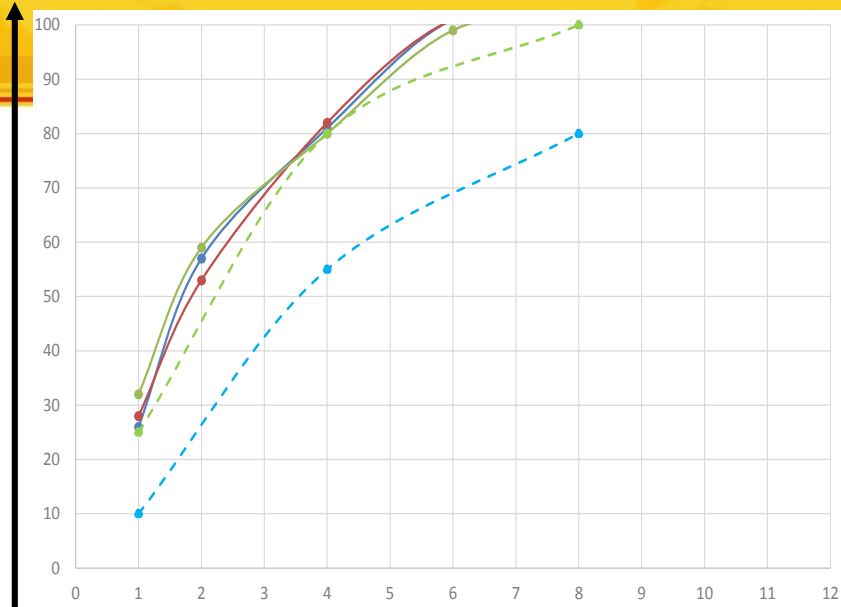
Company	Procaps S.A. (buffer 6.8 USP)
Type of Capsule	HC
Capsule Contents	Extruded + SiO ₂ + VO
Formula	35%KTO – 33%SOL – 32% KSR
Operating conditions	125°C – 100RPM – AS50 – FF60
Extrusion date	New batch: December 2015



1

SiO_2

0



Test not – performed

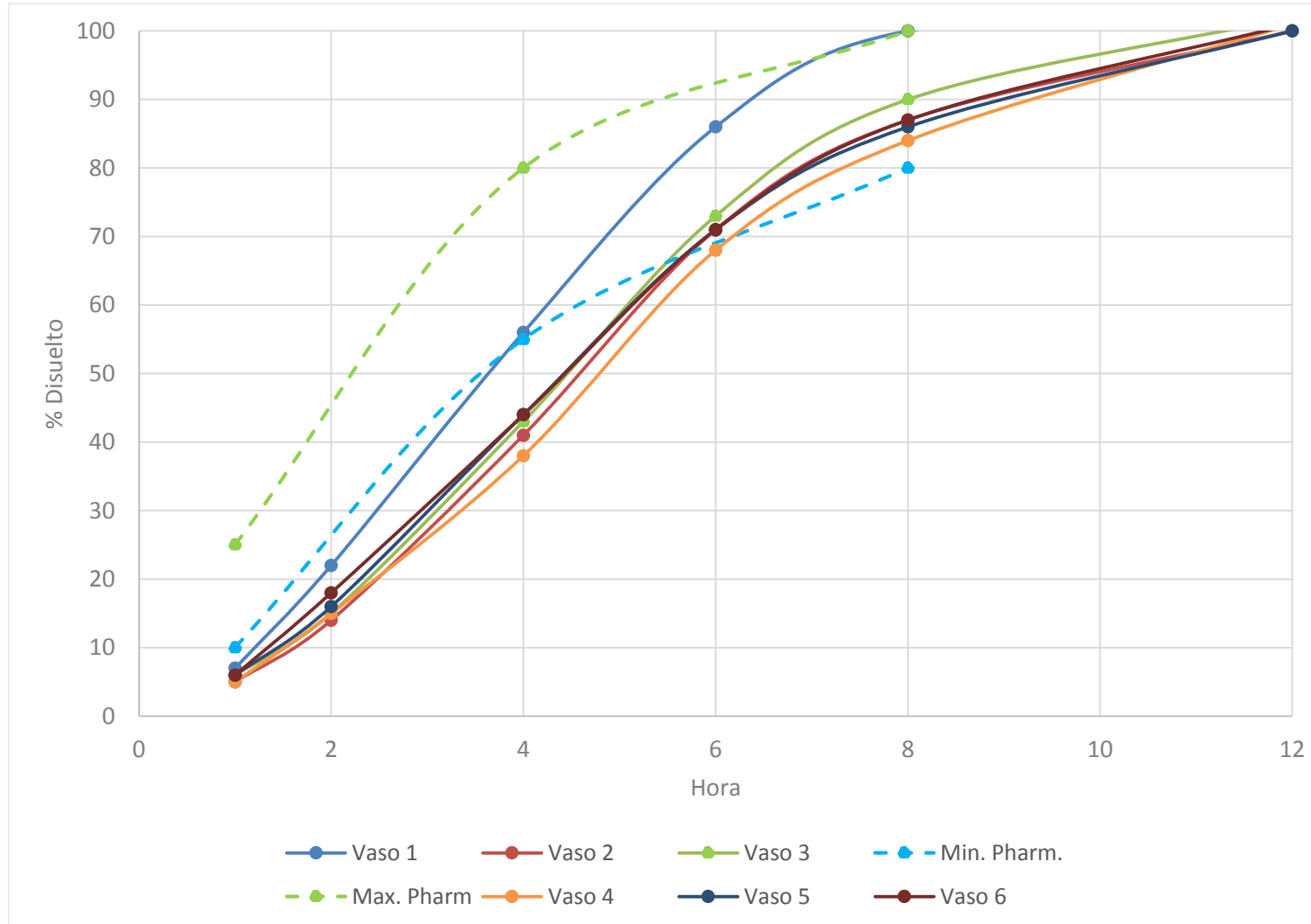
vO

1

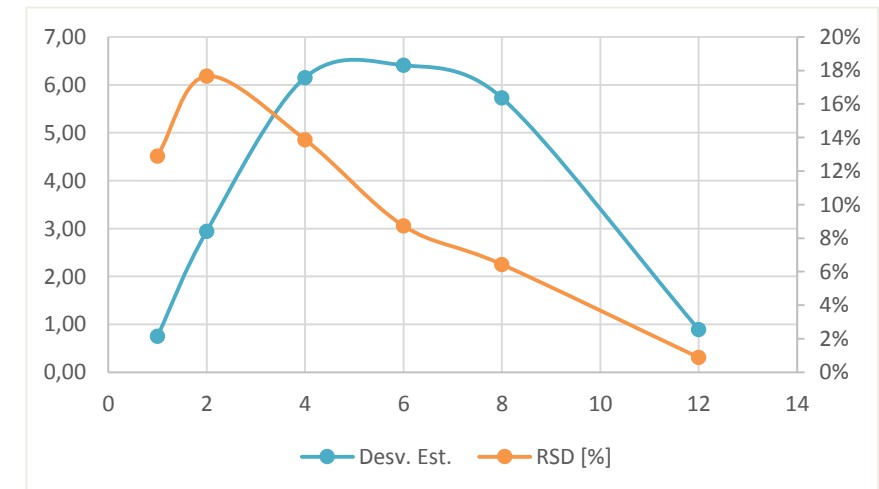
Test 2: Low Proportion of vegetal oil

Raw Material	Actual formulation		Formulation with low proportion of vegetal oil	
	mg/Cap	Percentage	mg/Cap	Percentage
Extruded	428.60	39%	428.6	41%
<i>SiO₂</i>	7.00	1%	7	1%
Soybean lecithin	100.00	9%	100	9%
Triglycerides (Caprylic, capric and stearic acids)	15.00	1%	15	1%
White beeswax	(17) 27.00	2%	17	2%
Vegetal Oil	(532) 522.40	47%	490	46%
	1100.00	100%	1057.6	100%

PROCAPS Dissolution Test Results: Extruded + SiO₂ + VO



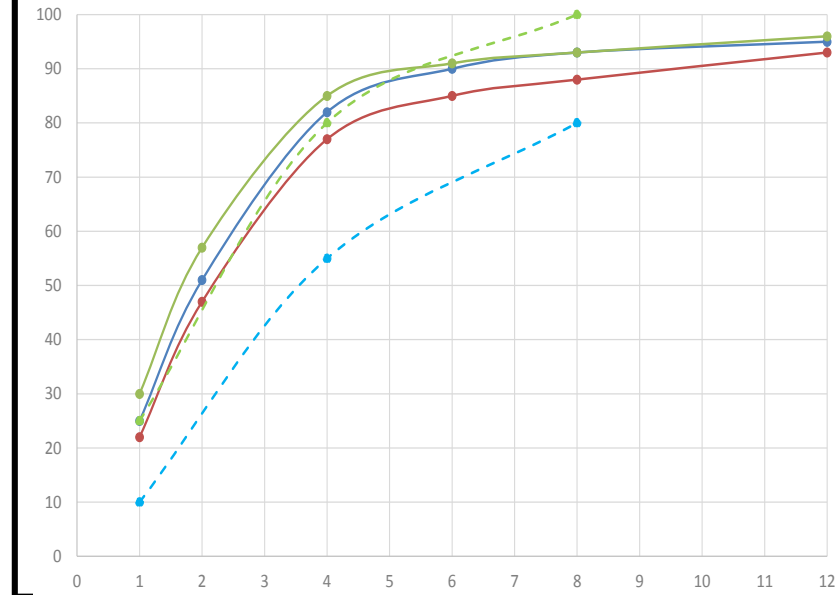
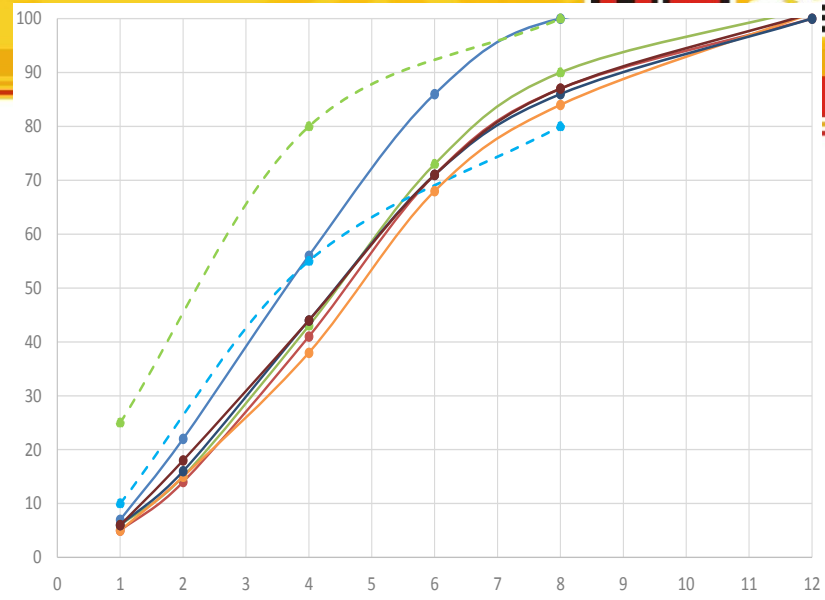
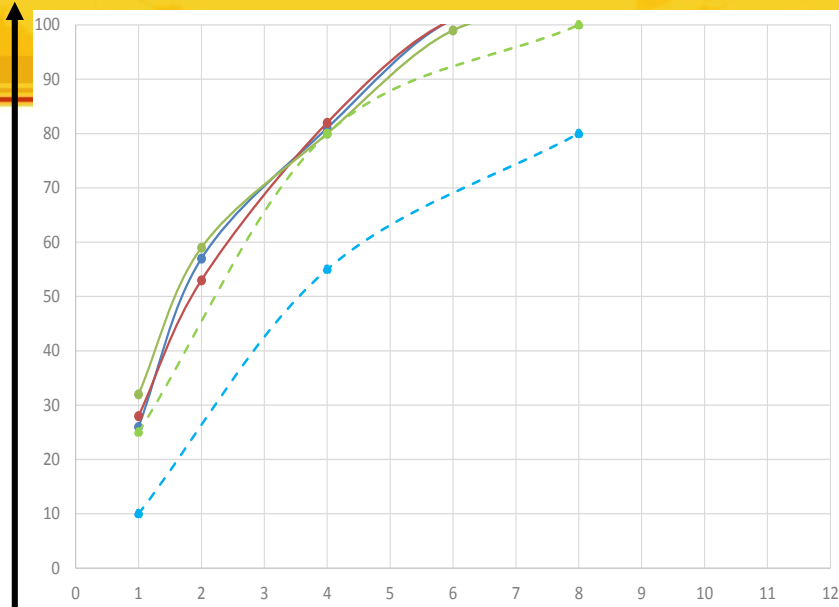
Company	Procaps S.A.
Type of Capsule	HC
Capsule Contents	Extruded + SiO ₂ + VO (B.P)
Formula	35%KTO – 33%SOL – 32% KSR
Operating conditions	125°C – 100RPM – AS50 – FF60
Extrusion date	New batch: December 2015



1

SiO_2

0

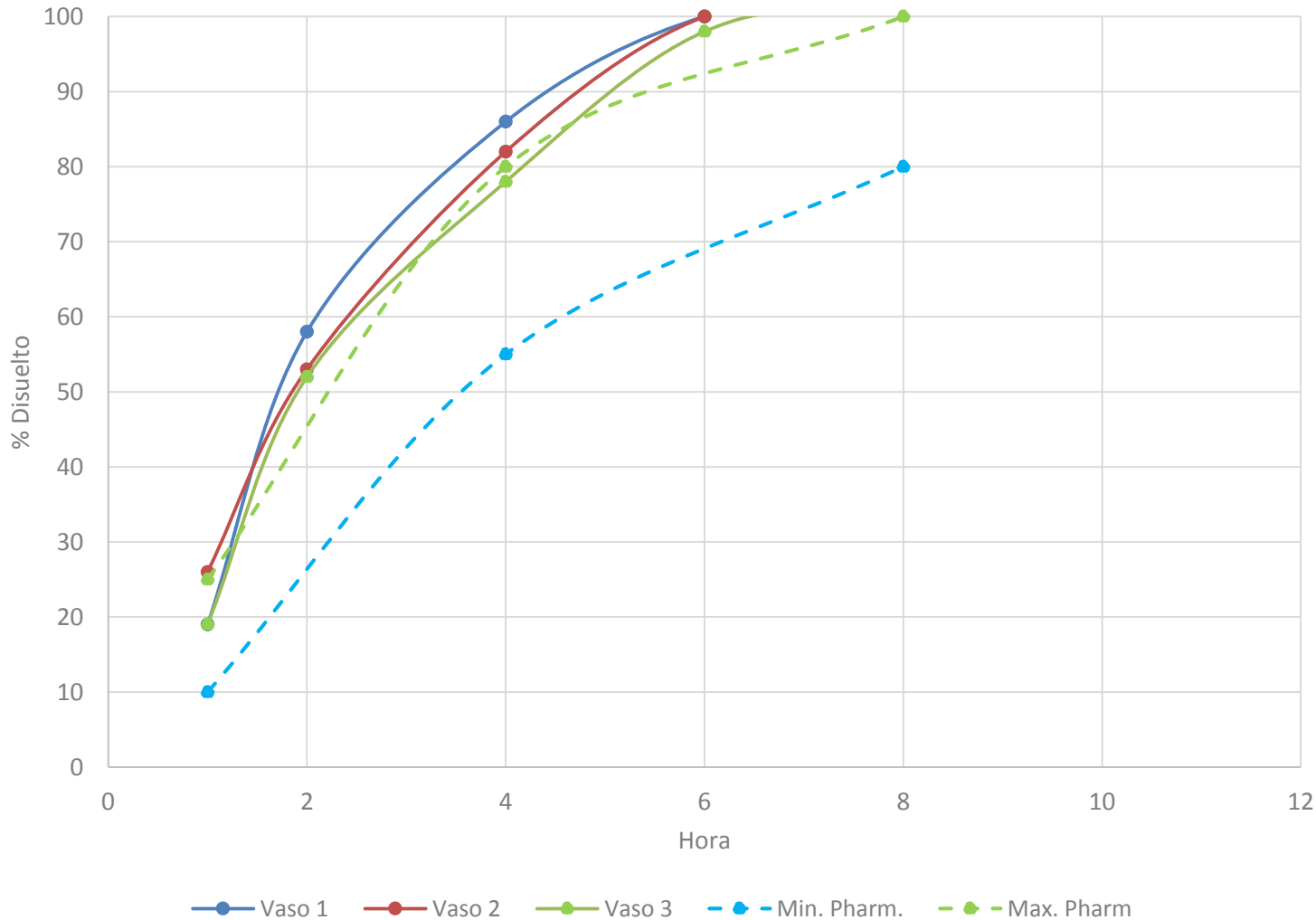


Test not – performed

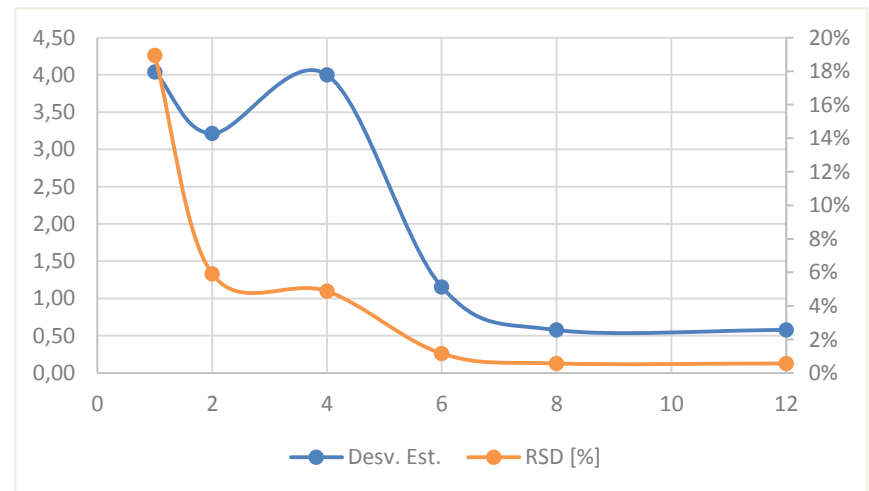
VO (B.P)

1

Test 3: Geloil instead of Vegetal Oil → Extruded + SiO₂ + Geloil



Company	Procaps S.A.
Type of Capsule	HC
Capsule Contents	Extruded + SiO ₂ + Geloil
Formula	35%KTO – 33%SOL – 32% KSR
Operating conditions	125°C – 100RPM – AS50 – FF60
Extrusion date	New batch: December 2015



1

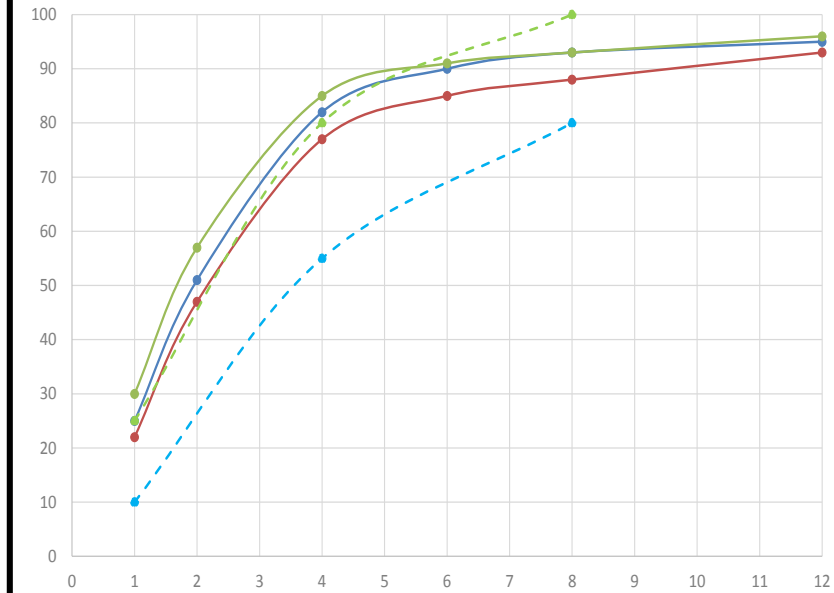
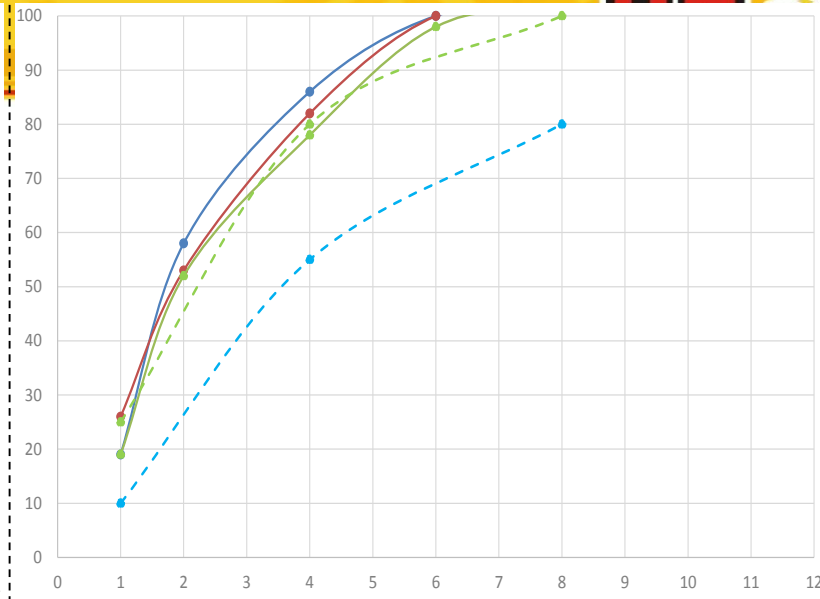
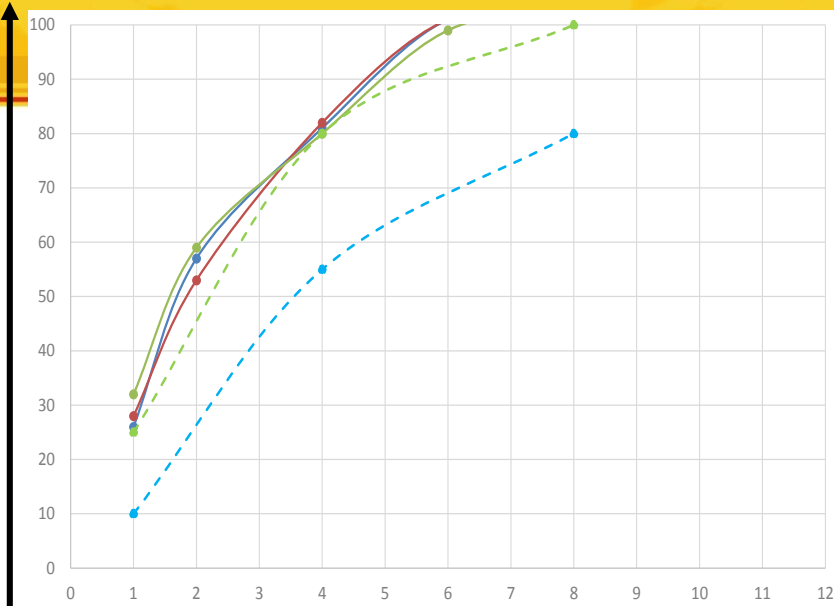
SiO_2

0

0

Geliol

1



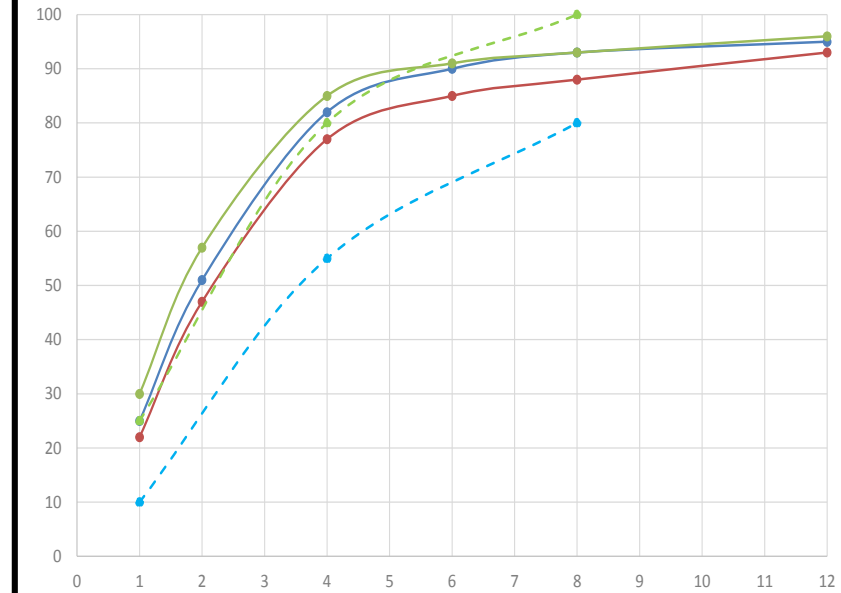
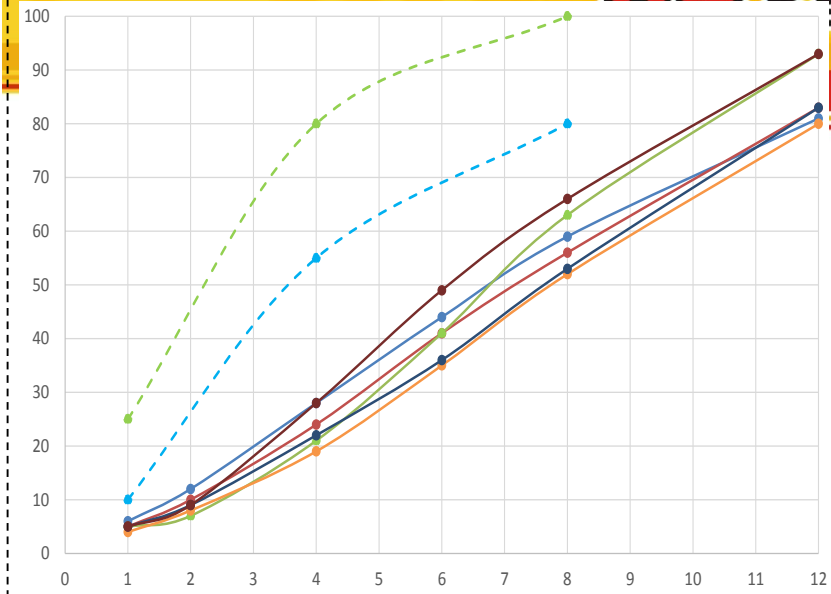
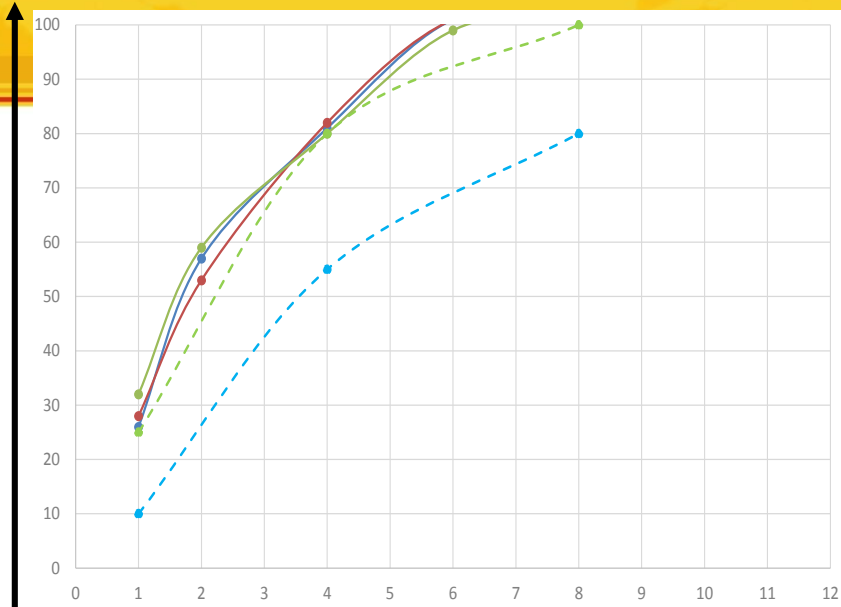
Test not – performed

Batch: December 2015
Summary and conclusions
35% KTO-33% SOLU-32SR
T125-100RPM-AS50-FF60.
Hard Capsule 150mg

1

SiO_2

0



Test not – performed

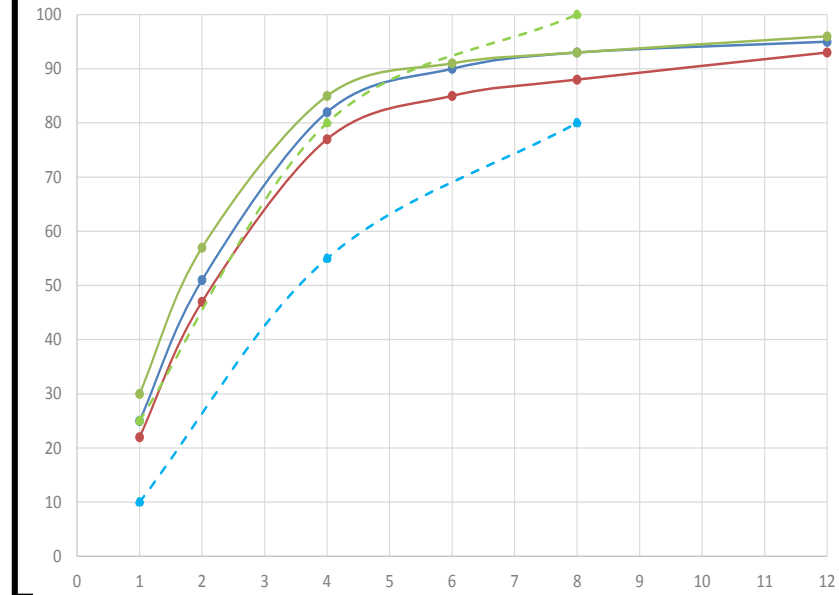
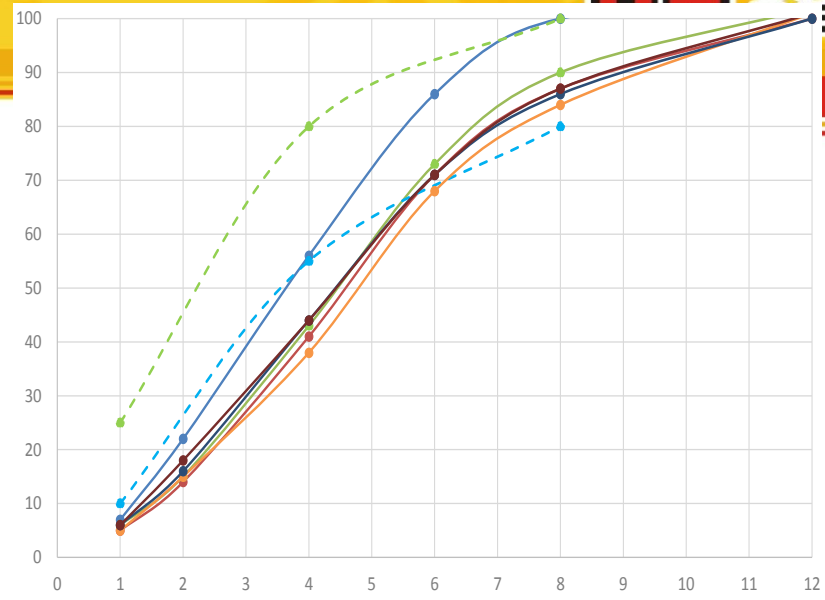
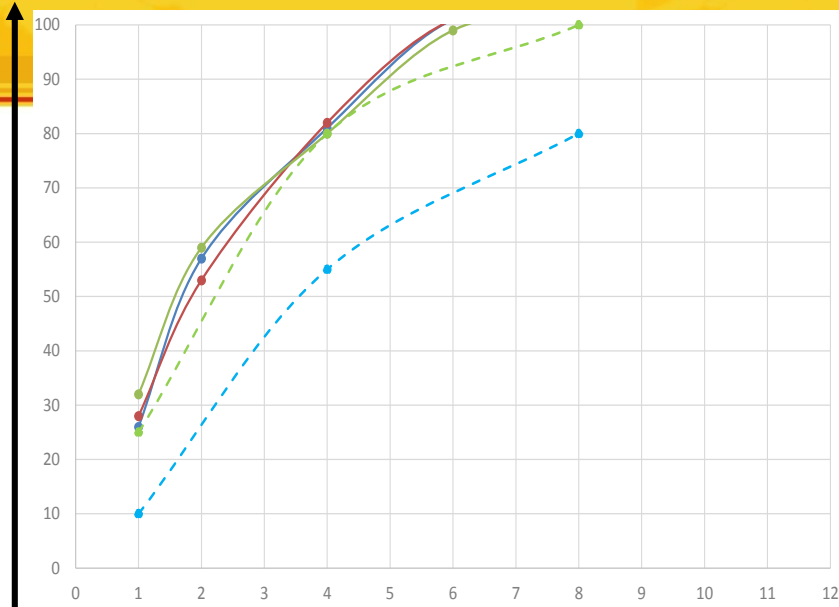
vO

1

1

SiO_2

0



Test not – performed

VO (B.P)

1

1

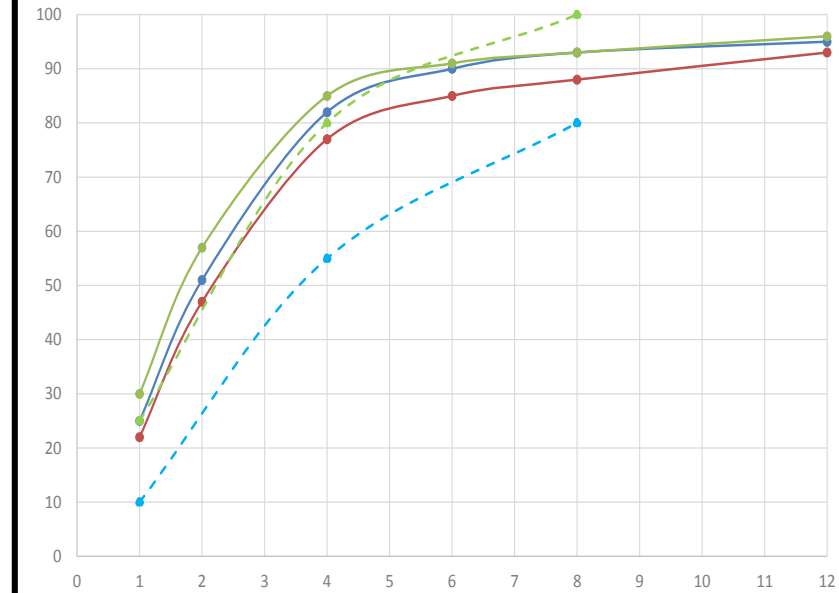
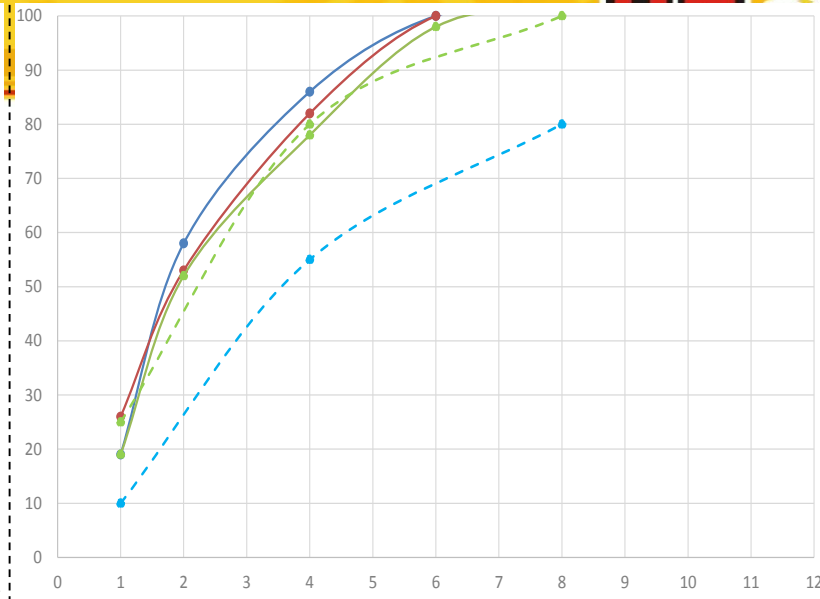
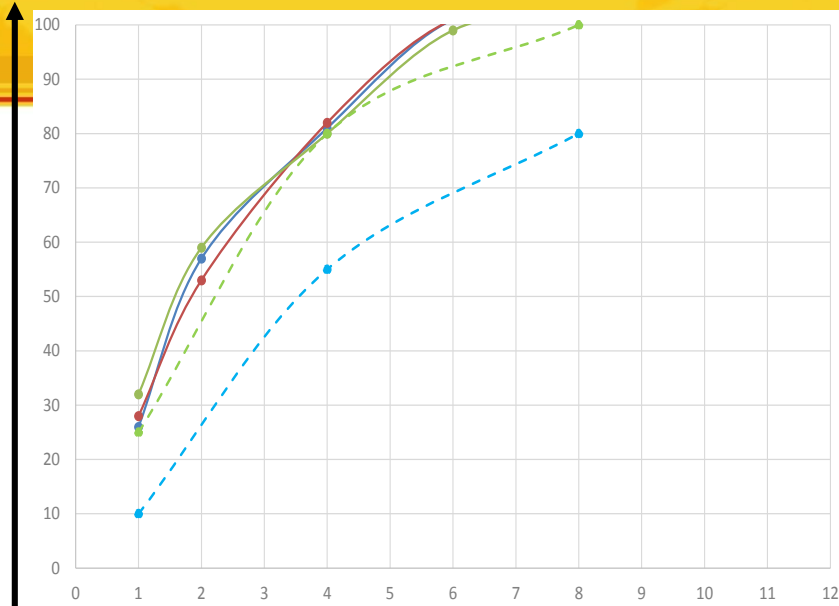
SiO_2

0

0

Geliol

1



Test not – performed

Difference factor (f_1) and Similarity factor (f_2)

Time	Reference	Extruded	Extruded + SiO2	Extruded + VO	Extruded + SiO2 + VO	Extruded + SiO2 + MCT
1	17.5	32	28.00	13.33	4.67	11.00
4	67.5	89	81.33	88.00	32.00	25.33
8	90	97	96.67	96.67	74.33	35.33
f_1	-	25	17.71	18	36.57	59.04
f_2	-	45	48.35	45	31.33	19.87

$0 < f_1 < 15$: Close to 0 is better

$50 < f_2 < 100$: Close to 100 is better

Difference factor (f_1) and Similarity factor (f_2)

Time	Reference	Extruded	Extruded + SiO2	Extruded + SiO2 + VO	Extruded + SiO2 + VO (B.P)	Extruded + SiO2 + Geloil
1	17.5	25.67	28.67	5.00	5.83	21.33
4	67.5	81.33	81.00	23.67	44.33	82.00
8	90	91.33	102.00	58.17	89.00	101.67
f_1	-	13.33	20.95	50.38	20.48	17.14
f_2	-	51.44	45.50	24.67	41.17	47.90

$0 < f_1 < 15$: Close to 0 is better

$50 < f_2 < 100$: Close to 100 is better