

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Sandra Isabel Calderón Rodríguez

Directora de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Expediente: NC2025/0002690

Solicitud de Patente Titulada: "FORMULACIONES ORALES DE ACETATO DE ABIRATERONA Y MÉTODO DE FABRICACIÓN DE LAS MISMAS"

Solicitante: BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PRIVATE LIMITED

Referencia: Oficio N° 3608 de 14 de marzo de 2025

Por medio del presente documento, **GUILLERMO NAVARRO ROMERO**, mayor de edad e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PRIVATE LIMITED (solicitante) y dentro del término legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, me permito presentar la respuesta al requerimiento del Oficio N° 3608 del 14 de marzo de 2025.

1. CONSIDERACIONES

1.1 El 4 de marzo de 2025, se presentó la solicitud internacional de patente PCT/IN2023/050753.

1.2 El 10 de marzo de 2025, se realizó la aceptación de requisitos mínimos de la patente con expediente NC2025/0002690.

1.3 El 17 de marzo de 2025, se realizó la notificación de un Requerimiento de examen de forma a la solicitud, por medio del Oficio N° 3608 de 14 de marzo de 2025.

2. DEL REQUERIMIENTO DE EXAMEN DE FORMA A LA SOLICITUD

El Examinador de la Superintendencia de Industria y Comercio -SIC- indica que como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, la Dirección de Nuevas Creaciones encuentra que la solicitud no cumple con la totalidad de los requisitos de forma, por lo tanto, se le requiere lo siguiente:

2.1 Poder

En respuesta a lo indicado por el examinador, confirmamos que se trató de un error involuntario en el proceso de cargado de los documentos, por lo tanto, aportamos el poder debidamente conferido a **GUILLERMO NAVARRO ROMERO**, mayor de edad e identificado como aparece al pie de mi firma, por parte de **BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PRIVATE LIMITED**.

Teniendo en cuenta lo anterior, confirmamos que con el poder debidamente conferido la presente solicitud de patente cumple con lo establecido en el artículo 26 literal f) de la Decisión 486 y damos por superada la objeción presentada por el Examinador de la Superintendencia de Industria y Comercio -SIC-.

2.2 Descripción

En respuesta a lo indicado por el examinador, confirmamos en la traducción de la solicitud de patente internacional PCT/IN2023/050753 por un error de escritura se presentaron cambios en los valores relacionados en los ejemplos, así mismo, confirmamos que este cambio no fue intencional.

De esta forma, damos cumplimiento a lo establecido en el literal b) del artículo 26 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y adjuntamos el capítulo descriptivo completo donde, se evidencia que es el mismo que fue presentado en fase internacional de la solicitud de

Respuesta requerimiento de forma

patente internacional PCT/IN2023/050753 y damos por superada la objeción presentada por el Examinador de la Superintendencia de Industria y Comercio -SIC-.

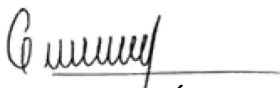
Así mismo, presentamos como documento adjunto el soporte de pago de la tasa correspondiente por la modificación voluntaria de la descripción, la cual se radico bajo el expediente NC2025/0005949 de acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.8. Del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

3. SOLICITUD

Por lo anterior, solicito a la Superintendencia de Industria y Comercio que, en ejercicio de sus facultades, resuelva lo siguiente:

1. Aceptar la respuesta al Oficio N° 3608 de 14 de marzo de 2025 del 17 de marzo de 2025, se realizó la notificación de un Requerimiento de examen de forma a la solicitud.
2. Continuar con el trámite de Patente PCT normal, y avanzar en las siguientes fases como la publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Atentamente,



GUILLERMO ANDRÉS NAVARRO ROMERO

C.C. 80.111.198 de Bogotá.

T.P. 208.987 de C.S. de la J.

DELEGATURA PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
FORMULARIO PARA OTORGAR PODER A ABOGADO
EN LOS TRÁMITES DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

1. Datos del otorgante: **BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PRIVATE LIMITED**

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

Nombre de la Sociedad: **BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PRIVATE LIMITED**

Representante Legal: **Oscar Augusto Mago Carranza**

Tipo de empresa: ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☒ Otra: _____

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro Número: AACB9286B

Nacionalidad / País de constitución	Dirección del otorgante	
INDIA	407-408, SHARDA CHAMBERS, NEW MARINE LINES, MUMBAI-40020, MAHARASHTRA	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
<u>notificaciones@munozab.com</u>	7496888	7496888

2.1. Datos del apoderado:

Guillermo Navarro Romero

Apellidos y Nombre

80.111.198 de Bogotá

Documento de identificación

208.987 del C. S. de la J.

Tarjeta Profesional

Nacionalidad / País de constitución	Dirección del apoderado	
Colombiana	Carrera 5 No. 66-17	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
<u>notificaciones@munozab.com</u>	2481211	7496888

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico.

2.3. Datos del apoderado:

Diego Muñoz Marroquín

Apellidos y Nombre

7.688.292 de Neiva

Documento de identificación

134.000 del C. S. de la J.

Tarjeta Profesional

Nacionalidad / País de constitución	Dirección del apoderado	
Colombiana	Carrera 5 No. 66-17	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
<u>notificaciones@munozab.com</u>	2481211	7496888

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico.

2.4. Datos del apoderado:

Arleth Aroca Almanza

Apellidos y Nombre

36.718.415 de Santa Marta

Documento de identificación

123.758 del C. S. de la J.

Tarjeta Profesional

Nacionalidad / País de constitución	Dirección del apoderado	
Colombiana	Carrera 5 No. 66-17	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
notificaciones@munozab.com	2481211	7496888

X Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico.

3. Actuaciones en cuestión:

Este poder concierne:

- ☒ Todas las solicitudes y/o registros actuales y futuros del otorgante.
☐ La(s) siguiente(s) solicitud(es) y/o registro(s):

4. Alcance del poder:

X Confiero expresamente al apoderado todas las facultades legales para que represente mi(s) interés(es) en la(s) actuación(es) señalada(s) en el punto 3 de este documento, incluyendo:

- ✓ Desistir de la(s) solicitud(es) y de las demás actuaciones.
- ✓ Renunciar a los derechos del registro de signos distintivos o de nuevas creaciones.
- ✓ Sustituir en los mismos términos en que aquí se le confiere el presente poder.
- ✓ Transigir.
- ✓ Recibir.
- ✓ Conciliar.
- ✓ Interponer recursos.
- ✓ Contestar oposiciones.
- ✓ Presentar oposiciones.
- ✓ Presentar solicitudes de patentes y diseños industriales, y realizar todos los trámites relacionados con las mismas.
- ✓ Presentar solicitudes de búsquedas nacionales e internacionales

Habeas Data. Autorizo de manera voluntaria, previa, explícita, informada e inequívoca, que mis datos personales sean recolectados y tratados de conformidad con la Política de Tratamiento de la Información de MUÑOZ ABOGADOS SAS. La autorización faculta a MUÑOZ ABOGADOS para que dé a sus datos aquí recopilados el tratamiento señalado en las Políticas, incluyendo entre otros, el envío de comunicaciones, correspondencia, correos electrónicos o contacto telefónico relacionado con el objeto social de MUÑOZ ABOGADOS. El titular de los datos podrá, en cualquier momento, solicitar que la información sea modificada, actualizada o suprimida de las bases de datos de Muñoz Abogados.

5. Firma:

Nombre del firmante:

Oscar Augusto Mago Carranza
BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL
PRIVATE LIMITED


FIRMA/SIGNATURE

FORMULACIONES ORALES DE ACETATO DE ABIRATERONA Y MÉTODO DE FABRICACIÓN DE LAS MISMAS

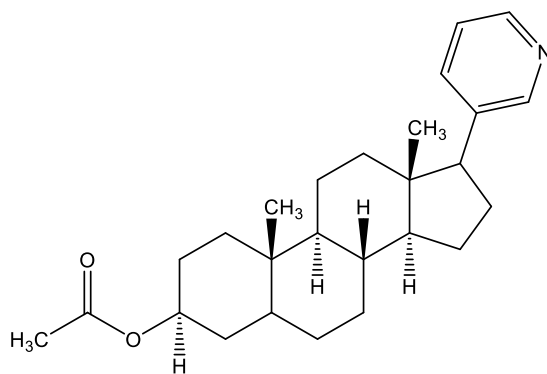
LA SIGUIENTE ESPECIFICACIÓN DESCRIBE PARTICULARMENTE LA INVENCION Y LA MANERA EN QUE SE DEBE REALIZAR.

CAMPO DE LA INVENCION:

La presente invención se refiere a una formulación oral líquida de Acetato de Abiraterona en forma de suspensión. Además, la presente invención se refiere a proporcionar una forma de dosificación económica y técnicamente avanzada en comparación con la forma de dosificación existente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

El Acetato de Abiraterona (CAS: 154229-18-2) es un inhibidor de CYP17 (17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa). El Acetato de Abiraterona se conoce químicamente como acetato de 17-(piridin-3-il)androsta-5,16-dien-3 β -ilo y se representa estructuralmente de la siguiente manera:



Acetato de Abiraterona

[I]

El documento WO1993/20097 divulga por primera vez el Acetato de Abiraterona y análogos (estructura de Markush), y su uso en el tratamiento del cáncer de próstata. El documento WO2006/021776 divulga además la sal de ácido metanosulfónico de Acetato de Abiraterona.

El Acetato de Abiraterona se comercializa actualmente bajo la marca comercial "ZYTIGA®" en los Estados Unidos. Este comprimido se indica en combinación con

prednisona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPC) y cáncer de próstata metastásico sensible a la castración de alto riesgo (CSPC). La dosis recomendada de Acetato de Abiraterona es de 1,000 mg (dos comprimidos de 500 mg o cuatro comprimidos de 250 mg) por vía oral una vez al día con prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día.

El documento US8822438 reivindica un método para el tratamiento de un cáncer de próstata en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de Acetato de Abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona.

El documento CN102743393 divulga composiciones en comprimidos que tienen el mismo método de preparación de composición cualitativa de las mismas y la misma concentración de Acetato de Abiraterona en el comprimido Zytiga.

El documento CN102336801 divulga un comprimido que comprende una carga elevada de Acetato de Abiraterona, sin embargo, el perfil de disolución de esta composición es más lento en comparación con el comprimido aprobado de Zytiga de 250 mg.

El documento WO2013/164473 divulga Acetato de Abiraterona disuelto o disperso en un portador que comprende uno o más excipientes lipídicos.

El documento US9511078 reivindica una formulación farmacéutica que comprende Acetato de Abiraterona, monocaprilato de propilenglicol y un emulsionante. Se divulga una formulación farmacéutica que comprende un fármaco de baja solubilidad acuosa, como Abiraterona formulada en una cápsula, en la que el fármaco se solubiliza dentro de los otros componentes de la formulación farmacéutica que forma una nanoemulsión al exponerse a un entorno acuoso.

El documento WO2014/009436 divulga una nanosuspensión que comprende partículas de Acetato de Abiraterona o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con un $d(0.5)$ inferior a 1000 nm.

El documento WO2014/145813 divulga un método para producir una composición que comprende nanopartículas de Acetato de Abiraterona, comprendiendo el método la molienda en seco de una composición que comprende Acetato de Abiraterona, un compuesto de molienda que se puede moler, un agente facilitador y uno o ambos de un

antioxidante y un agente secuestrante en un molino que comprende una pluralidad de cuerpos de molienda, durante un período de tiempo suficiente para producir una composición que comprende partículas finas del Acetato de Abiraterona, en la que el tamaño de partícula de la matriz de molienda y el tamaño de partícula del Acetato de Abiraterona se reducen mediante la molienda en seco.

El documento WO2015/032873 divulga un comprimido que comprende una carga elevada de Acetato de Abiraterona de 50 a 80 % p/p y un agente humectante. Sin embargo, en comparación con el comprimido Zytiga 250 mg aprobado, la biodisponibilidad de esta composición es baja.

El documento WO2015/114314 divulga una composición de forma de dosificación de Acetato de Abiraterona en forma de una emulsión, solución, suspensión, jarabe o elixir para administración una vez al día en la que las partículas de Abiraterona son de tamaño nanométrico con un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 2000 nanómetros.

El documento US10722527 divulga composiciones lipídicas para Acetato de Abiraterona, como formulaciones multiparticuladas lipídicas que comprenden Acetato de Abiraterona y una matriz lipídica o cápsulas duras rellenas de líquido que comprenden Acetato de Abiraterona y una matriz lipídica. Sin embargo, dicha invención no se considera amigable porque las cápsulas están sujetas a los efectos de la humedad relativa y la contaminación microbiana.

El documento WO2017/037647 divulga una formulación farmacéutica oral que comprende Abiraterona, agentes solubilizantes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la formulación comprende menos de 1000 mg de Abiraterona.

El documento WO2019/186444 divulga una formulación de emulsión oral de Abiraterona que comprende Abiraterona, polisorbato-80, lecitina, una fase oleosa y una fase acuosa.

El documento WO2019/206472 divulga una composición de comprimidos para administración oral de Acetato de Abiraterona, particularmente en forma de granulados y comprimidos farmacéuticos que proporcionan una liberación inmediata de Acetato de Abiraterona en el estómago.

La mayor parte de la técnica anterior se refiere a formulaciones de comprimidos orales de Acetato de Abiraterona. Estos comprimidos son grandes y deben tomarse con el estómago vacío. Por lo tanto, para superar los problemas de la técnica anterior, aún existe la necesidad de encontrar una forma de dosificación oral líquida de Abiraterona que también sea bioequivalente al comprimido de Abiraterona comercial Zytiga®.

El Acetato de Abiraterona es un proceso desafiante debido a su naturaleza menos soluble y menos permeable (producto de Clase IV de BCS) y se puede notar que las suspensiones son un sistema útil de administración de fármacos para agentes terapéuticos que tienen una baja solubilidad. Por lo tanto, los fármacos con propiedades de humectación deficientes y disolución lenta pueden ser difíciles de formular y fabricar como un comprimido que proporcionen una biodisponibilidad adecuada y completa del fármaco, y la suspensión mejorará la disolución y la biodisponibilidad.

Además, los comprimidos no son adecuados para pacientes con disfagia y pacientes de edad avanzada porque no pueden tomarlos fácilmente y algunos fármacos causan irritación gástrica cuando se administran en forma de comprimido. Además, el comprimido no es adecuado para pacientes inconscientes. Estas limitaciones fueron identificadas de manera bastante efectiva por los inventores de la presente invención y, por lo tanto, se ha desarrollado una forma de dosificación en suspensión líquida oral estable y eficaz para satisfacer las deficiencias en las publicaciones de la técnica anterior.

La presente invención divulga Acetato de Abiraterona en una forma de dosificación de suspensión líquida oral que no utiliza técnicas sofisticadas y es económicamente asequible en comparación con las formas de dosificación disponibles. Además, la forma de dosificación de suspensión líquida oral formulada preparada según la presente invención proporciona una mayor estabilidad. Además, las formas de dosificación líquida oral son las formas más adecuadas para pacientes que tienen dificultades para tomar comprimidos o cápsulas, como puede ser el caso de pacientes con disfagia, pacientes pediátricos o geriátricos. Tienen un aspecto atractivo y proporcionan efectos psicológicos beneficiosos.

Una suspensión es una mezcla heterogénea que contiene partículas sólidas lo suficientemente grandes para la sedimentación. Las partículas suspendidas pueden ser visibles a simple vista. Una suspensión es una mezcla heterogénea en la que las partículas suspendidas no se disuelven, aunque permanecen suspendidas en la mayor parte del medio líquido. Generalmente, la parte sólida se dispersa mediante agitación

mecánica utilizando agentes de suspensión. En contraste, la solución tiene un soluto disuelto y mezclado de forma homogénea que no existen como sólido.

La presente invención incorpora un tamaño de partícula más pequeño de la suspensión
5 que aumenta la solubilidad del Acetato de Abiraterona al proporcionar un mejor perfil de
disolución. Además, la presente invención dio como resultado la consecución de una
mayor estabilidad del Acetato de Abiraterona. Además, la solubilidad y la estabilidad de
la formulación de Acetato de Abiraterona que cumple con los requisitos del paciente,
preparada según la presente invención, ha demostrado ser superior en comparación con
10 las invenciones de la técnica anterior.

Además, la presente invención proporciona una composición de suspensión preparada
mediante un proceso que es relativamente simple, fácil de fabricar comercialmente y
funcionalmente reproducible. Adicionalmente, una composición de suspensión de la
15 presente invención también es capaz de incorporar dos o más ingredientes activos.

OBJETIVO DE LA INVENCION:

El objetivo principal de la presente invención es proporcionar una composición oral de
20 Acetato de Abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
preferentemente en forma de dosificación de suspensión líquida con uno o más
excipientes farmacéuticamente aceptables y un método de preparación de la misma.

En un objetivo de la presente invención, el producto formulado es una suspensión
25 estabilizada.

En otro objetivo de la presente invención, en el que el ingrediente activo incorporado en
la composición farmacéutica comprende un tamaño de partícula D_{90} en el rango de 0.5 a
50 micras.
30

Otro objetivo de acuerdo con la presente invención, en el que el producto formulado tiene
un tamaño de partícula que varía de nanómetro a micrómetro, lo que da como resultado
un perfil de disolución *in-vitro* mejorado de aproximadamente 80% a 110%.

35 Un objetivo de la presente invención incluye una composición farmacéutica que
comprende Acetato de Abiraterona con excipientes farmacéuticamente aceptables, pero
sin agentes de ajuste del pH.

En otro objetivo más, la composición farmacéutica fabricada según la presente invención es una suspensión. La composición farmacéutica se fabrica mediante una serie de etapas en el proceso de fabricación que incluyen homogeneización, sonicación, mezcla y/o evaporación mediante secado por atomización.

5

Un objetivo de la presente invención puede incluir una composición farmacéutica que comprende entre un 5% y un 60% P/V de Acetato de Abiraterona con excipientes farmacéuticamente aceptables, preferentemente entre un 5% y un 45% de Acetato de Abiraterona con excipientes farmacéuticamente aceptables y más preferentemente entre
10 un 5% y un 30% de Acetato de Abiraterona con excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro objetivo de la presente invención, el pH de la composición farmacéutica se encuentra en el rango de 3.5 - 6.5.

15

Otro objetivo de la presente invención es que sea supra-biodisponible, en comparación con las dosificaciones de comprimidos existentes de 2 comprimidos de 500 mg y 4 comprimidos de 250 mg frente a una forma de dosificación de suspensión líquida oral de 1000 mg/5 mL. Por lo tanto, la dosis terapéutica se puede reducir de acuerdo con la
20 presente invención.

En incluso otro objetivo de la presente invención está la composición de Acetato de Abiraterona que comprende un potenciador de solubilidad y un potenciador de permeabilidad, los cuales no forman parte de la forma de dosificación actual disponible
25 en el mercado.

Otro objetivo de la presente invención es que la formulación líquida se administre oralmente una vez al día, mientras que en la forma de dosificación existente se administran cuatro comprimidos de Abiraterona.

30

Las modalidades de la composición farmacéutica pueden incluir Acetato de Abiraterona como ingrediente activo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se seleccionan entre vehículos diluyentes, estabilizadores/antioxidantes, agentes de suspensión/espesantes, agentes quelantes/complejantes, agentes potenciadores de
35 solubilidad, potenciadores de permeabilidad, conservantes, deslizantes, portadores activos, edulcorantes, agentes antiaglomerantes, agentes humectantes, conservantes, agentes tampón, agentes saborizantes y similares.

RESUMEN DE LA INVENCION:

Un aspecto de la presente invención se refiere al proceso de preparación de una composición farmacéutica líquida oral según la presente invención, que comprende las siguientes etapas:

(a) agregar vehículo diluyente en agua purificada;

(b) agregar co-solvente y homogeneizar;

(c) agregar solubilizante y homogeneizar;

(d) agregar Acetato de Abiraterona y homogeneizar para obtener una suspensión homogénea;

(e) agregar agente edulcorante a la suspensión previamente preparada y mezclarla mediante vórtice, homogeneizador de alta velocidad, o mediante agitación mecánica, sonicación o esfuerzo de corte para obtener una forma de dosificación formulada en suspensión uniforme;

(f) agregar un agente saborizante y homogeneizar;

(g) disolver un agente de suspensión y un agente espesante en agua purificada;

(h) agregar la solución de la Etapa (g) a la Etapa (f) para proporcionar la viscosidad apropiada, completando el volumen de la suspensión con vehículo acuoso.

Los detalles de una o más modalidades de la invención se exponen en la descripción a continuación. Otras características de la invención serán evidentes a partir de la descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION:

La presente invención se divulgará ahora mediante la descripción de ciertas modalidades preferidas y opcionales, para facilitar varios aspectos de la misma.

El Acetato de Abiraterona (CAS: 154229-18-2), conocido químicamente como acetato de 17-(piridin-3-il)androsta-5,16-dien-3 β -il, tiene un peso molecular de 391.55 g/mol. El Acetato de Abiraterona se considera una sustancia de fármaco de clase IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) debido a su baja solubilidad en agua y su baja permeabilidad lipídica.

De acuerdo con la presente invención, se propone una composición farmacéutica que comprende Acetato de Abiraterona como ingrediente activo con excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 El término "excipientes farmacéuticamente aceptables", como se utiliza en el presente documento, se refiere a excipientes que se utilizan habitualmente en composiciones farmacéuticas. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir vehículos diluyentes, estabilizadores / antioxidantes, agentes de suspensión / espesantes, agentes quelantes / complejantes, agentes potenciadores de la solubilidad, conservantes,
10 deslizantes, edulcorantes, agentes antiaglomerantes, agentes humectantes, conservantes, agentes tampón, agentes saborizantes, y combinaciones de los mismos.

La lista de excipientes utilizados se detalla en las tablas siguientes, aunque no se limita a los excipientes mencionados.

- 15 El vehículo diluyente adecuado puede incluir uno o más de los siguientes: vehículo acuoso, azúcar, gel de metilcelulosa, ácido cítrico, sacarosa, solución de sorbitol, solución de carboximetilcelulosa sódica, solución de goma xantana, vehículos no acuosos como aceite de coco refinado y fraccionado, aceite de ricino hidrogenado, lecitina, estearato de
20 aluminio y similares.

- Los solubilizantes adecuados pueden incluir uno o más de los siguientes: Tween 80, Soluplus, aceite de ricino hidrogenado Polioxilo 40 (Kolliphor® RH 40), gliceridos de caprilcaproil polioxil-8 (Labrasol ALF), gliceridos de lauroil polioxil-6 (Labrafil M 2130 CS),
25 gliceridos de lauroil polioxil-32 (Gelucire 44/14), Cremophor, Lecitina y similares.

- Los agentes de suspensión o espesantes adecuados pueden incluir uno o más de los siguientes: alginato de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona K 120, dióxido de silicio coloidal,
30 carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, acacia, tragacanto, goma xantana, carbómero, carragenina, gelatina y similares.

- Los co-solventes adecuados pueden incluir uno o más de los siguientes: etanol, propilenglicol, glicerina, glicofural, polietilenglicoles y similares.

- 35 Los agentes humectantes adecuados pueden incluir uno o más del grupo que comprende tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos o zwitteriónicos, o combinaciones de los

mismos. Ejemplos adecuados de agentes humectantes son lauril sulfato de sodio, cetrimida, polietilenglicoles, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno tales como poloxámeros, ésteres de ácidos grasos de poliglicerina tales como el monolaurato de decaglicerilo y monomiristato de decaglicerilo, ésteres de ácidos grasos de sorbitán tales como monostearato de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán tales como el polioxietileno sorbitán monooleato, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol tales como monoestearato de polioxietileno, éteres de alquilo de polioxietileno, tales como éter laurílico de polioxietileno, aceite de ricino de polioxietileno y similares.

10

Los potenciadores de permeabilidad adecuados pueden incluir uno o más del grupo que comprende alcoholes, polioles, gliceridos de cadena corta, aminas, amidas, ciclodextrinas, ácidos grasos, pirrolidinas, azonas, sulfóxidos, surfactantes, terpenos y similares.

15

Los surfactantes o co-surfactantes adecuados pueden incluir uno o más surfactantes aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros. Ejemplos no limitantes de surfactantes pueden incluir copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y copolímeros de bloque, derivados colessterinas etoxiladas, derivados de vitaminas, por ejemplo, derivados de vitamina E, como el succinato de tocoferol polietilenglicol (TPGS), dodecilsulfato de sodio o laurilsulfato de sodio, ácido biliar o su sal, por ejemplo, ácido cólico, ácido glicólico o una sal; y similares.

20

Los edulcorantes adecuados pueden incluir, entre otros, uno o más de sucralosa, sacarina, neotamo, aspartamo, ciclamato, glicirrizina, sacarosa, melaza, glucosa, fructosa, manitol, sorbitol, xilitol, eritritol, isomalt, maltitol, lactiol, almidón hidrogenado y similares.

25

Los agentes saborizantes adecuados pueden incluir uno o más del grupo que consiste en menta, toronja, naranja, lima, limón, mandarina, piña, fresa, frambuesa, mango, maracuyá, kiwi, manzana, pera, durazno, albaricoque, cereza, uva, plátano, arándano, arándano azul, grosella negra, grosella roja, grosella espinosa, arándanos rojos, comino, tomillo, albahaca, camomila, valeriana, hinojo, perejil, manzanilla, estragón, lavanda, eneldo, bergamota, salvia, bálsamo de aloe vera, hierbabuena, piperina, eucalipto y similares.

35

Los agentes potenciadores de solubilidad adecuados pueden incluir uno o más del grupo que comprende surfactantes tales como (1) no iónicos, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitan, ésteres de sorbitán, éteres de polioxietileno, (2) aniónicos, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, laurato de sodio, dialquil sulfosuccinatos de sodio, particularmente bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato de sodio, estearato de sodio, estearato de potasio y oleato de sodio, (3) catiónicos, por ejemplo, cloruro de benzalkonio, cloruro de cetilpiridinio y cloruro de bencetonio, y (4) surfactantes zwitteriónicos / anfóteros; alcoholes grasos tales como alcoholes laurílicos, cetílicos y estearílicos; ésteres de glicerilo tales como los mono-, di- y triglicéridos naturales; ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos y otros alcoholes como el propilenglicol, polietilenglicol; sucrosa; polímeros, por ejemplo, los poloxámeros, polivinilpirrolidonas, gliceridos, por ejemplo, triacetina, monocaprilato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monostearato de glicerilo; éter monoetílico de dicitilenglicol; y similares.

Una modalidad de la presente invención puede incluir una composición farmacéutica que comprende entre un 5% y un 60% P/V de Acetato de Abiraterona con excipientes farmacéuticamente aceptables, preferentemente entre un 5% y un 45% de Acetato de Abiraterona con excipientes farmacéuticamente aceptables, y más preferentemente entre un 5% y un 30% de Acetato de Abiraterona con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otra modalidad de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende Acetato de Abiraterona con excipientes farmacéuticamente aceptables, sin agentes de ajuste de pH.

En una modalidad de la presente invención, el ingrediente activo incorporado en la composición farmacéutica tiene un tamaño de partícula D90 en el rango de 0.5 a 50 micras.

Otra modalidad adicional de acuerdo con la presente invención es que el producto formulado es una suspensión estabilizada.

En otra modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica fabricada es una suspensión, lo que da como resultado un perfil de disolución in-vitro mejorado.

Otra modalidad de acuerdo con la presente invención es que el producto formulado tiene un tamaño de partícula que varía de nanómetros a micrómetros, lo que da como resultado un perfil de disolución in-vitro del 80% al 110%.

- 5 En incluso otra modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica se fabrica mediante una serie de etapas que incluyen la homogeneización, sonicación, mezcla y/o evaporación mediante secado por aspersión.

- 10 En otra modalidad, una composición farmacéutica según la presente invención comprende Acetato de Abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Otra modalidad de la presente invención pretende ser supra-biodisponible, en comparación con las dosificaciones de comprimidos existentes de 2 comprimidos de 500 mg y 4 comprimidos de 250 mg frente a una forma de dosificación de suspensión líquida oral de 1000 mg/5 mL. Por lo tanto, la dosis terapéutica se puede reducir de acuerdo con la presente invención.
- 15

- En incluso otra modalidad de la presente invención se encuentra la composición de Acetato de Abiraterona que comprende un potenciador de la solubilidad y un potenciador de la permeabilidad, que no forman parte de la forma de dosificación actual disponible en el mercado.
- 20

- Otra modalidad de la presente invención es la formulación líquida administrada por vía oral una vez al día, mientras que la forma de dosificación existente se administra en cuatro comprimidos de Abiraterona. Los comprimidos no son adecuados para pacientes de edad avanzada porque no pueden tomarlos fácilmente y algunos fármacos provocan irritación gástrica cuando se administran en forma de comprimidos. Además, los comprimidos no son adecuados para pacientes inconscientes. Además, los pacientes con cáncer suelen seguir un régimen de numerosos fármacos que exige la administración de un gran número de comprimidos o cápsulas, a menudo junto con una terapia intravenosa. El cumplimiento del paciente en un régimen de este tipo se puede abordar disminuyendo el número de comprimidos o cápsulas administrados, así como el tipo de formas de dosificación que se administran, teniendo en cuenta la biodisponibilidad del fármaco administrado. La biodisponibilidad del fármaco no se puede comprometer para satisfacer el cumplimiento del paciente.
- 25
- 30
- 35

Las composiciones preparadas según la presente invención se someten a estudios farmacocinéticos en animales para establecer la absorción por vía oral y se observa que el grado de absorción posterior a la administración oral varía del 5% al 90%. Además, la composición farmacéutica fabricada según la presente invención es una suspensión.

5

La suspensión facilita la administración de agentes terapéuticos poco solubles. Los agentes terapéuticos que son poco solubles se pueden administrar a través de una suspensión. Sin embargo, requieren un gran volumen de solvente. Este volumen puede comprometer el almacenamiento del agente cuando se trata de problemas de precipitación.

10

Además, la suspensión facilita la dispersión de fármacos amargos. No todos los fármacos administrados a los pacientes tienen un sabor dulce. La mayoría de ellos son amargos, especialmente cuando se administran a niños que podrían, por todos los medios, evitar el uso de los fármacos. A través de las suspensiones, el amargor se reduce mediante el uso de agentes enmascaradores como edulcorantes y agentes saborizantes para que la formulación final sea agradable al paladar. También es un método alternativo para administrar fármacos a pacientes que tienen dificultades para tragar fármacos sólidos.

15

Además, las suspensiones también aumentan la biodisponibilidad de la dosificación del fármaco. La mayoría de las dosificaciones de fármacos pueden presentarse en una sola forma, como cápsulas solamente. Esta forma puede restringir la forma de administrar el fármaco a pacientes específicos. Mediante la forma de suspensión, este desafío se puede resolver.

20

En otra modalidad de la presente invención, el pH de la composición farmacéutica está en el rango de 3.5 a 6.5.

En una modalidad, el proceso para la preparación de una composición farmacéutica líquida oral según la presente invención comprende las siguientes etapas:

30

(a) agregar un vehículo diluyente en agua purificada;

(b) agregar un co-solvente y homogeneizar;

(c) agregar un solubilizante y homogeneizar;

35

(d) agregar Acetato de Abiraterona y homogeneizar para obtener una suspensión homogénea;

(e) agregar un agente edulcorante en la suspensión preparada anteriormente y mezclarla a través de un vórtice o un homogeneizador de alta velocidad o mecánico o sonificado o por esfuerzo cortante para obtener una forma de dosificación formulada suspendida uniforme;

5 (f) agregar un agente saborizante y homogeneizar;

(g) disolver el agente de suspensión y el agente espesante en agua purificada;

(h) añadir la solución de la Etapa (g) a la Etapa (h) para proporcionar la viscosidad adecuada, completando el volumen de la suspensión con el vehículo acuoso.

10 La invención se describirá con más detalle con respecto al siguiente ejemplo. Sin embargo, el alcance de la invención no se limita a ello. Todos los porcentajes indicados en esta especificación son en peso, a menos que se especifique lo contrario. Si bien la presente invención se ha descrito en términos de sus modalidades específicas, ciertas modificaciones y equivalentes serán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1:

Tabla 1 – Formulación

Sr. No.	Ingrediente(s)	Cantidad/Dosis (mg) Resistencia: 1000 mg/5mL	%P/V
1	Acetato de abiraterona	1000.00	20.00
2	Solución de sorbitol al 70%	1296.00	25.92
3	Tween 80	25.00	0.50
4	Polietilenglicol 400	100.00	2.00
5	Sacarosa	2.00	0.04
6	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M)	75.00	1.50
7	Sabor a fresa	2.00	0.04
8	Agua Purificada	Cantidad suficiente para completar 5 mL (2500.00 mg eq. a 2.510 mL)	50.00
Peso Total		5000.00	100.00

Tabla 2 – Resultados

Sr. No.	Parámetro	Resultado(s)
1	Ensayo	99.5%
2	Disolución (a los 10 minutos)	98.5%

EJEMPLO 2:**Tabla 3 – Formulación**

Sr. No.	Ingrediente(s)	Cantidad/Dosis (mg) Resistencia: 1000 mg/5mL	%P/V
1	Acetato de abiraterona	1000.00	20.00
2	Solución de sorbitol al 70%	1296.00	25.92
3	Tween 80	25.00	0.50
4	Polietilenglicol 400	100.00	2.00
5	Sucrosa	2.00	0.04
6	Hidroxipropilcelulosa (HPC-M)	75.00	1.50
7	Sabor a fresa	2.00	0.04
8	Agua Purificada	Cantidad suficiente para completar 5 mL (2500.00 mg eq. a 2.510 mL)	50.00
Peso Total		5000.00	100.00

5

Tabla 4 – Resultados

Sr. No.	Parámetro	Resultado(s)
1	Ensayo	101.1%
2	Disolución (a los 10 minutos)	100.4%

EJEMPLO 3:

10

Tabla 5 – Formulación

Sr. No.	Ingrediente(s)	Cantidad/Dosis (mg) Resistencia: 1000 mg/5mL	%P/V
1	Acetato de abiraterona	1000.00	20.00
2	Solución de sorbitol al 70%	1358.50	27.17
3	Tween 80	25.00	0.50
4	Polietilenglicol 400	100.00	2.00
5	Sucrosa	2.00	0.04
6	Povidona K120	250.00	5.00
7	Sabor a fresa	2.00	0.04
8	Agua Purificada	Cantidad suficiente para completar 5 mL (2262.5 mg eq. a 2.272 mL)	45.25
Peso Total		5000.00	100.00

Tabla 6 – Resultados

Sr. No.	Parámetro	Resultado(s)
1	Ensayo	98.7%
2	Disolución (a los 10 minutos)	97.2%

EJEMPLO 4:**Tabla 7 – Formulación**

Sr. No.	Ingrediente(s)	Cantidad/Dosis (mg) Resistencia: 1000 mg/5mL	% P/V
1	Acetato de abiraterona	1000.00	20.00
2	Solución de sorbitol al 70%	1394.50	27.88
3	Tween 80	25.00	0.50
4	Polietilenglicol 400	100.00	2.00
5	Sucarosa	2.00	0.04
6	Dióxido de silicona coloidal	50.00	1.00
7	Sabor a fresa	4.00	0.08
8	Agua Purificada	Cantidad suficiente para completar 5 mL (2425 mg eq. a 2.435 mL)	48.50
Peso Total		5000.00	100.00

5

Tabla 8 – Resultados

Sr. No.	Parámetro	Resultado(s)
1	Ensayo	104.12%
2	Disolución (a los 10 minutos)	99.60%

EJEMPLO 5:

10

Tabla 9 – Formulación

Sr. No.	Ingrediente(s)	Cantidad/Dosis (mg) Resistencia: 1000 mg/5mL	%P/V
1	Acetato de abiraterona	1000.00	20.00
2	Solución de sorbitol 70%	1431.50	28.63
3	Tween 80	25.00	0.50
4	Polietilenglicol 400	100.00	2.00
5	Sucarosa	2.00	0.04
6	Goma xantana	12.50	0.25
7	Sabor a fresa	4.00	0.08
8	Agua Purificada	Cantidad suficiente para completar 5 mL (2425 mg eq. a 2.435 mL)	48.50
Peso Total		5000.00	100.00

Tabla 10 – Resultados

15

Sr. No.	Parámetro	Resultado(s)
1	Ensayo	104.12%
2	Disolución (a los 10 minutos)	99.60%

EJEMPLO 6:**Tabla 11 – Formulación**

Sr. No.	Ingrediente(s)	Cantidad/Dosis (mg) Resistencia: 1000 mg/5mL	%P/V
1	Acetato de abiraterona	1000.00	20.00
2	Solución de sorbitol 70%	1431.50	28.63
3	Soluplus	25.00	0.50
4	Polietilenglicol 400	100.00	2.00
5	Sucarosa	2.00	0.04
6	Goma xantana	12.50	0.25
7	Sabor a fresa	4.00	0.08
8	Agua Purificada	Cantidad suficiente para completar 5 mL (2425 mg eq. a 2.435 mL)	48.50
Peso Total		5000.00	100.00

5

Tabla 12 – Resultados

Sr. No.	Parámetro	Resultado(s)
1	Ensayo	101.4%
2	Disolución (a los 10 minutos)	95.6%

EJEMPLO 7:

10

Tabla 13 – Formulación

Sr. No.	Ingrediente(s)	Cantidad/Dosis (mg) Resistencia: 1000 mg/5mL	%P/V
1	Acetato de abiraterona	1000.00	20.00
2	Solución de sorbitol 70%	1431.50	28.63
3	Aceite de Ricino Hidrogenado Polioxil 40 (Kolliphor® RH 40)	25.00	0.50
4	Polietilenglicol 400	100.00	2.00
5	Sucarosa	2.00	0.04
6	Goma xantana	12.50	0.25
7	Sabor a fresa	4.00	0.08
8	Agua Purificada	Cantidad suficiente para completar 5 mL (2425 mg eq. a 2.435 mL)	48.50
Peso Total		5000.00	100.00

Tabla 14 – Resultados

Sr. No.	Parámetro	Resultado(s)
1	Ensayo	102.6%
2	Disolución (a los 10 minutos)	96.4%

EJEMPLO 8:**Tabla 15 – Formulación**

Sr. No.	Ingrediente(s)	Cantidad/Dosis (mg) Resistencia: 1000 mg/5mL	%P/V
1	Acetato de abiraterona	1000.00	20.00
2	Solución de sorbitol 70%	1431.50	28.63
3	Gliceridos caprilcaproil polioxil-8 (Labrasol ALF)	25.00	0.50
4	Polietilenglicol 400	100.00	2.00
5	Sacarosa	2.00	0.04
6	Goma xantana	12.50	0.25
7	Sabor a fresa	4.00	0.08
8	Agua Purificada	Cantidad suficiente para completar 5 mL (2425 mg eq. a 2.435 mL)	48.50
Peso Total		5000.00	100.00

5

Tabla 16 – Resultados

Sr. No.	Parámetro	Resultado(s)
1	Ensayo	102.1%
2	Disolución (a los 10 minutos)	103.5%

EJEMPLO 9:

10

Tabla 17 – Formulación

Sr. No.	Ingrediente(s)	Cantidad/Dosis (mg) Resistencia: 1000 mg/5mL	%P/V
1	Acetato de abiraterona	1000.00	20.00
2	Solución de sorbitol al 70%	1431.50	28.63
3	Gliceridos lauroil polioxil-6	25.00	0.50
4	Polietilenglicol 400	100.00	2.00
5	Sacarosa	2.00	0.04
6	Goma xantana	12.50	0.25
7	Sabor a fresa	4.00	0.08
8	Agua Purificada	Cantidad suficiente para completar 5 mL (2425 mg eq. a 2.435 mL)	48.50
Peso Total		5000.00	100.00

Tabla 18 – Resultados

Sr. No.	Parámetro	Resultado(s)
1	Ensayo	100.9%
2	Disolución (a los 10 minutos)	100.4%

EJEMPLO 10:**Tabla 19 – Formulación**

Sr. No.	Ingrediente(s)	Cantidad/Dosis (mg) Resistencia: 1000 mg/5mL	%PV
1	Acetato de abiraterona	1000.00	20.00
2	Solución de sorbitol al 70%	1431.50	28.63
3	Gliceridos lauroil polioxil-32 (Gelucire 44/14)	25.00	0.50
4	Polietilenglicol 400	100.00	2.00
5	Sucarosa	2.00	0.04
6	Goma xantana	12.50	0.25
7	Sabor a fresa	4.00	0.08
8	Agua Purificada	Cantidad suficiente para completar 5 mL (2425 mg eq. a 2.435 mL)	48.50
Peso Total		5000.00	100.00

5

Tabla 20 – Resultados

Sr. No.	Parámetro	Resultado(s)
1	Ensayo	97.9%
2	Disolución (a los 10 minutos)	95.6%

EJEMPLO 11:

10

Tabla 21 – Formulación

Sr. No.	Ingrediente(s)	Cantidad/Dosis (mg) Resistencia: 1000 mg/5mL	%P/V
1	Acetato de abiraterona	1000.00	20.00
2	Solución de sorbitol al 70%	1431.50	28.63
3	Tween 80	25.00	0.50
4	Polietilenglicol 400	100.00	2.00
5	Sucarosa	4.00	0.08
6	Goma xantana	12.50	0.25
7	Sabor a fresa	4.00	0.08
8	Agua Purificada	Cantidad suficiente para completar 5 mL (2423 mg eq. a 2.423 mL)	48.46
Peso Total		5000.00	100.00

Tabla 22 – Resultados

15

Sr. No.	Parámetro	Resultado(s)
1	Ensayo	100.8%
2	Disolución (a los 10 minutos)	99.10%

PROCESO DE FABRICACIÓN COMÚN PARA EL EJEMPLO 1 - 11:

1. Tome agua purificada (la mitad de la cantidad) en un recipiente.
2. Agregue Sorbitol en la Etapa 1 bajo agitación y mezcle durante 10 minutos con la
5 ayuda de un homogeneizador.
3. Agregue Polietilenglicol 400 a la solución de la Etapa 2 bajo homogeneización y continúe la homogeneización durante 10 minutos.
4. Agregue Tween 80 / Soluplus / Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (Kolliphor®
RH 40) / glicéridos caprilcaproil polioxil-8 (Labrasol ALF) / glicéridos Lauroil
10 polioxil-6 (Labrafil M 2130 CS) / glicéridos Lauroil polioxil-32 (Gelucire 44/14) a la solución de la Etapa 3 bajo homogeneización y continúe la homogeneización durante 10 minutos.
5. Agregue Acetato de Abiraterona (API) a la mezcla de la Etapa 4 bajo homogeneización y continúe la homogeneización durante 1 hora para obtener una
15 suspensión homogénea uniforme.
6. Agregue Sucralosa a la suspensión de la Etapa 5 bajo homogeneización y continúe la homogeneización durante 10 minutos.
7. Agregue sabor a fresa a la suspensión de la Etapa 6 bajo homogeneización y continúe la homogeneización durante 10 minutos.
8. Disuelva Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M) / Hidroxipropilcelulosa (HPC-M)
20 / Povidona K120 / Dióxido de silicio coloidal / Goma Xantana en agua purificada bajo homogeneización y continúe la homogeneización durante 30 minutos.
9. Agregue la solución de la Etapa 8 a la Etapa 7 bajo homogeneización para completar el volumen adecuado y continúe la homogeneización durante 60
25 minutos.
10. Realice un proceso de molienda húmeda de la suspensión anterior mediante DYNOMILL con los parámetros deseados.
11. Recoja la suspensión molida húmeda en los recipientes.

ETAPA: MOLIENDA HÚMEDA MEDIANTE MOLINO DYNO:

Disolución de 1000 mg/5 mL de Suspensión Líquida Oral de Acetato de Abiraterona		
Medio de disolución:	0.25% de laurilsulfato de sodio en un tampón fosfato de 56.5 mM	
Volumen del medio de disolución:	900 ml	
pH	5.15	
Aparato USP	Paleta	
RPM	50 RPM	
Momento específico (min)	% Liberación del fármaco de Acetato de Abiraterona	
	Inicial	Molino Dyno
5	95.50	97.6
10	97.00	98.9
15	97.10	99.1
20	98.70	99.4
30	99.20	99.2
45	97.70	99.8
Ensayo (%)	102.0	100.8

INFORME DE ESTABILIDAD ACELERADA:

Se incorporaron estudios de perfil de disolución, pH y ensayo bajo diversas condiciones y periodos de tiempo para evaluar la estabilidad hasta 6 meses.

- 5 Los estudios de perfil de disolución se observaron en medios según lo definido por la USFDA, que tiene 50 rpm en 900 mL de tampón de pH 4.5 con 0.25% de laurilsulfato de sodio en tampón fosfato de 56.5 mM.

Para este estudio de estabilidad, se observó la composición de la suspensión líquida oral preparada de acuerdo con el Ejemplo-11.

EJEMPLO DE PRUEBA 1:

Todas las muestras se cargaron para un estudio de estabilidad en condiciones aceleradas a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ y $75 \pm 5\%$ de humedad relativa, y se evaluaron los parámetros químicos al inicio, después de 1 mes, después de 3 meses y después de 6 meses. Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 23

Condiciones de Estabilidad Acelerada			
Rango de Temperatura		40 ± 2 °C	
% Humedad relativa (%RH)		75 ± 5% RH	
Intervalo de tiempo		inicial, después de 1 mes, después de 3 meses y después de 6 meses	
Resultados			
Intervalo de tiempo	Ensayo (%)	pH	Disolución
Inicial	104.12%	5.70	99.6%
1 mes	104.33%	4.85	104.00%
3 meses	100.18%	6.29	101.30%
6 meses	98.76%	6.31	99.90%

EJEMPLO DE PRUEBA 2:

Todas las muestras se cargaron para un estudio de estabilidad en condiciones aceleradas a $30 \pm 2^\circ\text{C}$ y $75 \pm 5\%$ de humedad relativa, y se evaluaron los parámetros químicos al inicio, después de 1 mes, después de 3 meses y después de 6 meses. Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 24

Condiciones de Estabilidad Acelerada			
Rango de Temperatura		30 ± 2 °C	
% Humedad relativa (%RH)		75 ± 5% RH	
Intervalo de tiempo		inicial, después de 1 mes, después de 3 meses y después de 6 meses	
Resultados			
Intervalo de tiempo	Ensayo (%)	pH	Disolución
Inicial	104.12	5.70	99.6
1 mes	100.66%	5.01	100.66%

3 meses	99.06%	6.17	99.06%
6 meses	99.91%	6.26	99.91%

EJEMPLO DE PRUEBA 3:

- 5 Todas las muestras se cargaron para un estudio de estabilidad en condiciones aceleradas a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y $60 \pm 5\%$ de humedad relativa, y se evaluaron los parámetros químicos al inicio, después de 1 mes, después de 3 meses y después de 6 meses. Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 25

Condiciones de Estabilidad Acelerada			
Rango de Temperatura		25 ± 2 °C	
% Humedad relativa (%RH)		60 ± 5% RH	
Intervalo de tiempo		inicial, después de 1 mes, después de 3 meses y después de 6 meses	
Resultados			
Intervalo de tiempo	Ensayo (%)	pH	Disolución
Inicial	104.12	5.70	99.6
1 mes	100.85%	5.49	95.5
3 meses	100.04%	6.13	99.1
6 meses	100.98%	6.19	98.5

- 10 Según los ejemplos de prueba anteriores, hay una clara indicación de que los estudios de ensayo, pH y perfil de disolución de la composición según la presente invención son estables hasta 6 meses. Por lo tanto, no es necesario agregar un agente de ajuste del pH para ajustar el pH en la formulación final. Por lo tanto, los resultados anteriores demuestran que la presente invención produce sorprendentemente mejores resultados y demuestra su inventiva por medio del avance técnico.

INFORME DE ESTUDIO COMPARATIVO:

- 15 Se evaluaron los estudios de ensayo y perfil de disolución, y se estableció que la composición preparada según la presente invención es comparable con la formulación comercializada (Zytiga® 250 mg y 500 mg). Los estudios de perfil de disolución se observaron en medios según lo definido por la USFDA.

Tabla 26

Comparación del % de Ensayo para las formulaciones de 500 mg de Acetato de Abiraterona	
Comprimido ZYTIGA® 500 mg Acetato de Abiraterona	Suspensión Líquida Oral de Acetato de Abiraterona
97.10%	98.60%

Tabla 27

Comparación del Perfil de Disolución para las formulaciones de 500 mg de Acetato de Abiraterona			
Medio de disolución		0.25% de laurilsulfato de sodio en tampón fosfato 56.5 mM	
Volumen del medio de disolución		900 ml	
pH		4.5	
Aparato USP		Paleta	
RPM		50 RPM	
% Liberación de Fármaco de Acetato de Abiraterona			
Momento específico (min)	Un comprimido ZYTIGA® 500 mg	Dos comprimidos de ZYTIGA® 500 1000 mg de resistencia	Suspensión Líquida Oral
05	-	28.60	95.50
10	62.3	54.00	97.00
15	84.3	70.70	97.10
20	94.1	79.10	98.70
30	96.9	84.10	99.20
45	96.5	86.20	97.70

Según la comparación anterior, hay una clara indicación de que la disolución de la suspensión 1000 mg/5 mL frente al Zytiga® 1000 mg (usando 500 mg x 2 comprimidos) produce una liberación incompleta en el producto innovador, lo que indica que la suspensión tiene una buena solubilidad en el medio existente y la tasa de solubilización es mayor en comparación con el tiempo inicial hasta el periodo extendido. Considerando el perfil de disolución, se concluye que la formulación de suspensión tiene una alta tasa y extensión de absorción cuando se administra en vivo.

La invención descrita en el presente documento abarca varios objetivos como se mencionó anteriormente y su descripción en relación con características, composiciones y procesos adoptados. Si bien estos aspectos se destacan en la invención, cualquier variación de la invención descrita anteriormente no debe considerarse como una
5 desviación del espíritu y alcance de la invención tal como se describe.

Los ejemplos mencionados anteriormente se proporcionan solo con fines ilustrativos y estos ejemplos no limitan en modo alguno la presente invención.

Reivindicaciones

1. Una formulación de suspensión líquida farmacéutica adecuada para administración oral caracterizada porque comprende Acetato de Abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5

2. La suspensión líquida como se reivindica en la Reivindicación 1, caracterizada porque comprende Acetato de Abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable en forma de partículas sólidas que tienen una distribución de tamaño de partículas en la que D90 está en el rango de 0.5 a 50 micras.

10

3. La suspensión líquida como se reivindica en la Reivindicación 1, caracterizada porque comprende de aproximadamente 5% a 60% P/V de Acetato de Abiraterona con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

4. La suspensión líquida como se reivindica en la Reivindicación 1, caracterizada porque comprende excipientes farmacéuticamente aceptables que se seleccionan entre vehículos diluyentes, estabilizadores / antioxidantes, agentes de suspensión / espesantes, agentes quelantes / complejantes, agentes potenciadores de solubilidad, potenciadores de permeabilidad, conservantes, deslizantes, portadores activos, edulcorantes, agentes antiaglomerantes, agentes humectantes, conservantes, agentes tampón, agentes saborizantes.

20

5. La suspensión líquida como se reivindica en la Reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

25 (a) 5% a 60% P/V de Acetato de Abiraterona

(b) 15% a 70% P/V de vehículos diluyentes

(c) 0.05% a 5% P/V de solubilizantes

(d) 0.1% a 10% P/V de co-solvente

(e) 0.001% a 1% P/V de edulcorantes

30 (f) 0.025% a 2.5% P/V de agentes espesantes

(g) 0.001% a 1% P/V de agente saborizante

6. La suspensión líquida como se reivindica en la Reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

35 (a) Acetato de Abiraterona, en una concentración de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 60% en peso de la composición;

- (b) un componente de vehículo diluyente en una concentración de aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 70% en peso de la composición, dicho componente de vehículo diluyente comprende al menos un componente de vehículo diluyente seleccionado entre el grupo que consiste en vehículo acuoso, azúcar, gel de metilcelulosa, ácido cítrico, sacarosa, solución de sorbitol, solución de carboximetilcelulosa sódica, solución de goma xantana, vehículo no acuoso como aceite de coco fraccionado refinado, aceite de ricino hidrogenado, lecitina, estearato de aluminio;
- 5 (c) un componente de solubilizantes en una concentración de aproximadamente 0.05% en peso a 5% en peso de la composición, dicho componente de solubilizante comprende al menos un solubilizante seleccionado entre el grupo que consiste en Tween 80, Soluplus, Aceite de Ricino Hidrogenado Polioxil 40 (Kolliphor® RH 40), glicéridos de Caprilcaproil Polioxil-8 (Labrasol ALF), glicéridos de Lauroil Polioxil-6 (Labrafil M 2130 CS), glicéridos de Lauroil Polioxil-32 (Gelucire 44/14), Cremophor, Lecitina;
- 10 (d) un componente de co-solvente en una concentración de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 10% en peso de la composición, dicho componente de co-solvente comprende al menos un co-solvente seleccionado entre el grupo que consiste en etanol, propilenglicol, glicerina, glicofural, polietilenglicoles;
- 15 (e) un componente de edulcorante en una concentración de aproximadamente 0.001% en peso a aproximadamente 1% en peso de la composición, dicho componente de edulcorante comprende al menos un edulcorante farmacéuticamente aceptable;
- 20 (f) un componente de agente espesante en una concentración de aproximadamente 0.025% en peso a aproximadamente 2.5% en peso de la composición, dicho componente de agente espesante comprende al menos un agente espesante seleccionado entre el grupo que consiste en alginato de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona K 120, dióxido de silicio coloidal, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, acacia, tragacanto, goma xantana, carbómero, carragenina, gelatina; y
- 25 (g) un componente saborizante en una concentración de aproximadamente 0.001% en peso a aproximadamente 1% en peso de la composición, dicho componente saborizante comprende al menos un agente saborizante farmacéuticamente aceptable.
- 30

7. La suspensión líquida como se reivindica en la Reivindicación 1, que comprende la composición farmacéutica fabricada mediante las siguientes etapas:

- (a) añadir solución de sorbitol en agua purificada;
- 35 (b) añadir polietilenglicol y homogenización;
- (c) añadir Tween 80 y homogenización;

(d) añadir Acetato de Abiraterona y homogenización para obtener una suspensión homogénea;

(e) añadir un agente edulcorante en la suspensión preparada arriba y mezclarla mediante vórtice u homogeneizador de alta velocidad o mecánico o sonicación o esfuerzo cortante

5 para obtener una forma de dosificación formulada uniformemente suspendida;

(f) añadir un agente saborizante y homogenización;

(g) disolver goma xantana en agua purificada;

(h) añadir la solución de la Etapa (g) a la Etapa (f) para proporcionar la viscosidad apropiada, completando el volumen de la suspensión con agua purificada.

10

8. La suspensión líquida como se reivindica en la Reivindicación 1, caracterizada por que el pH de la composición farmacéutica está en el rango de 3.5 - 6.5.

**FORMULACIONES ORALES DE ACETATO DE ABIRATERONA Y MÉTODO DE
FABRICACIÓN DE LAS MISMAS**

5

RESUMEN TÉCNICO

La presente invención se refiere a una forma de dosificación en suspensión oral de Acetato de Abiraterona. La invención también tiene como objetivo proporcionar una forma de dosificación económica, técnicamente avanzada y que sea compatible con el paciente, en comparación con las formas de dosificación existentes. Además, la solubilidad y estabilidad de la formulación de Acetato de Abiraterona compatible con el paciente, preparada según la presente invención, se demuestra superior en comparación con las invenciones previas. Asimismo, la presente invención también proporciona una composición de suspensión preparada mediante un proceso relativamente sencillo, fácil de fabricar comercialmente y funcionalmente reproducible.



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2025/0005949

Recibo: 25-142711

Fecha: 08/05/2025

MUÑOZ ABOGADOS IURISMARK LTDA

NI: 8.300.905.780

Pago PSE No: 1105795

CUS: 1467906632

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2025/0002690

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 225,000