

Señor

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

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **NC2022/0009260**, solicitud de patente de invención a favor de **VANDA PHARMACEUTICALS INC.**, Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS OFTÁLMICAS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 21967 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 11 de diciembre de 2025.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Modificación a las reivindicaciones

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Las antiguas reivindicaciones 4 a 6, 11, 15, 16, 19, 23, 24, 26, 27, 29 a 32, 37, 40 a 45, 48 a 52 y 55 a 80 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y por lo tanto, la numeración y dependencia de las reivindicaciones ha sido modificada de conformidad con las eliminaciones mencionadas.

- La reivindicación 1 ha sido modificada incluyendo las características de las antiguas reivindicaciones 6, 12, 24, 27, 32 para definir los compuestos que forman parte de la composición reivindicada como son un solubilizante, un codisolvente, un sistema antioxidante y adicionar otros componentes como son un agente de tonicidad, un agente de viscosidad y un agente tampón, con el fin de definir la materia a proteger. Dichas modificaciones se encuentran sustentadas, por ejemplo, en los párrafos [0034], [0039], [0041], [0050], [0061], [0090], [0097] y [0104] de la solicitud PCT.

Además, se incluyó la concentración del compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo dentro de la composición reivindicada y así dar claridad a la materia a proteger. Dicha modificación se encuentra sustentada en el párrafo [0023] de la solicitud PCT.

También se ha eliminado la expresión “*eficaz para tratar una enfermedad o afección ocular*” por corresponder a la indicación del uso del producto y siguiendo las sugerencias del examinador.

- Se han modificado las antiguas reivindicaciones 12 a 14 (nuevas reivindicaciones 10 a 12) para definir el codisolvente presente en la composición reivindicada. Dichas modificaciones se encuentran sustentadas en los párrafos [0052] y [0053] de la solicitud PCT.
- Se han modificado las antiguas reivindicaciones 17 y 22 (nuevas reivindicaciones 13 y 17) para definir con mayor claridad el sistema antioxidante presente en la composición reivindicada. Dichas modificaciones se encuentran sustentadas en los párrafos [0062] y [0065] de la solicitud PCT.
- Se han modificado las antiguas reivindicaciones 39, 46, 47, 53 y 54 (nuevas reivindicaciones 27 a 31) con el fin de eliminar las expresiones referidas a resultados a alcanzar y así superar las objeciones del examinador.
- Se elimina el término “*uno o más*” del nuevo pliego reivindicatorio.

- Se incluyen las nuevas reivindicaciones 8 y 9 con el fin de definir con mayor claridad el solubilizador presente en la composición reivindicada. Dichas modificaciones se encuentran sustentadas en los párrafos [0039] y [0041] de la solicitud PCT.
- Se incluyen las nuevas reivindicaciones 20 y 21 con el fin de definir con mayor claridad la composición reivindicada en la reivindicación 1. Dichas modificaciones se encuentran sustentadas en el párrafo [0310] de la solicitud PCT.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas **no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente**. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486 y encuentra sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud.

2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

El examinador considera que la reivindicación 1 carece de concisión debido a que los componentes de la composición farmacéutica oftálmica relativos al solubilizante, al codisolvente y al sistema antioxidante se formulan de manera excesivamente amplia, abarcando un número indeterminado de compuestos posibles sin delimitar adecuadamente su naturaleza o características funcionales y también establece que el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones, lo cual impide establecer con claridad el alcance de la protección solicitada.

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar mi total desacuerdo con dichas apreciaciones, ya que el alcance de dicha reivindicación es claro y entendible para un experto en la materia al punto que el examinador ha estado en capacidad de realizar una búsqueda y comparación del estado de la técnica para el estudio de patentabilidad, contrario a lo indicado en su concepto técnico donde indica que “...*impide establecer con claridad el alcance de la protección solicitada*”, lo cual es totalmente contradictorio con el análisis de patentabilidad realizado y presentado en el numeral 5 del Oficio que se contesta. Además, dichos términos

se encuentran claramente definidos y sustentados en las reivindicaciones dependientes y en la descripción de la presente solicitud.

En vista de lo anterior, es claro que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería los componentes mencionados y no necesita de una definición específica para la total comprensión de los mismos, por el contrario, su conocimiento en el área le permite entender cada uno de los componentes de la composición reivindicada sin tener que leer el Capítulo Descriptivo o buscar la definición de cada uno de ellos.

Sin embargo, con el fin de acelerar el proceso, me permito señalar que se han definido los compuestos que forman parte de la composición reivindicada como son un solubilizante, un codisolvente, un sistema antioxidante y se han incluido otros componentes como son un agente de tonicidad, un agente de viscosidad y un agente tampón, con el fin de dar mayor claridad a la materia a proteger. Dichas modificaciones se encuentran sustentadas, por ejemplo, en los párrafos [0034], [0039], [0041], [0050], [0061], [0090], [0097] y [0104] de la solicitud PCT. Por lo tanto, se solicita el retiro de dichas objeciones.

Con respecto a que la reivindicación 1 carece de claridad respecto a la expresión “*una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable*”, ya que no permite identificar con exactitud qué tipo de sales se pretende abarcar ni cuáles son los criterios que determinan su inclusión dentro del alcance de la reivindicación y no se precisa a qué ácidos, tipos de sales o características técnicas se refiere, lo que dificulta identificar con claridad el alcance de la composición reivindicada, me permito señalar mi desacuerdo con dicha apreciación, ya que un experto en la materia podría concebir y preparar sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmula I, tal como se divulga, por ejemplo, en el párrafo [0016] de la solicitud PCT que establece: “*Como se usa en el presente documento, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I se refiere a una sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula I. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son conocidas por los expertos en la técnica. En el documento WO2017112951 se describen ejemplos de dichas sales de los compuestos de Fórmula I*”. Por lo tanto, se solicita amablemente el retiro de dicha objeción.

En cuanto a que las reivindicaciones 2 y 3 carecen de concisión, toda vez que reiteran información que ya se encuentra expresamente incluida en la reivindicación 1, me permito manifestar mi total desacuerdo con dicha objeción, ya que como es evidente la reivindicación

1 se refiere tanto a la base libre (no sal) como a la sal del compuesto I, mientras que la reivindicación 2 especifica la base libre (no sal) y la reivindicación 3 especifica la sal. Por lo tanto, es claro que dichas reivindicaciones se refieren a un objeto diferente al de la reivindicación 1. En consecuencia, se solicita el retiro de dicha objeción.

Respecto a que las reivindicaciones 4 - 7, 11, 23, 26 - 27 y 29 carecen de concisión, porque introducen listados extensos o categorías demasiado amplias de componentes que generan un número indeterminado de posibilidades sin delimitar de forma clara el alcance de la composición oftálmica reivindicada, me permito manifestar mi desacuerdo con dichas apreciaciones ya que la antigua reivindicación 7 (nueva reivindicación 4) refiere antioxidantes específicos, lo cuales, no corresponden a categorías como erróneamente lo indica el examinador. Por otro lado, las reivindicaciones 4 a 6, 11, 23, 26, 27 y 29 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio. Por lo cual, se supera dicha objeción.

El examinador establece que las reivindicaciones 39 - 43, 46 - 50, 53 - 57, 60 - 64, 67 - 71, 74 - 78 y 81 - 82, se refieren únicamente a resultados a alcanzar y no definen al producto. A este respecto, me permito señalar que se han modificado las antiguas reivindicaciones 39, 46, 47, 53 y 54 (nuevas reivindicaciones 27 a 31) con el fin de eliminar las expresiones referidas a resultados a alcanzar y en cuanto a las reivindicaciones 40 a 43, 48 a 50, 55 a 57, 60 a 64, 67 a 71 y 74 a 78, estas han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio. Por tanto, me permito solicitar amablemente que la objeción a este respecto sea retirada.

Finalmente, el examinador establece que las reivindicaciones 44, 45, 51, 52, 58, 59, 65, 66, 72, 73, 79 y 80 se refieren al tipo específico de recipiente cerrado (por ejemplo, viales de vidrio tapado o de una botella de LDPE tapada) que no están sustentadas en la descripción. En respuesta a lo anterior, me permito señalar que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio. Por tanto, se supera dicha objeción.

Considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho retirar las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.



3. Nivel Inventivo

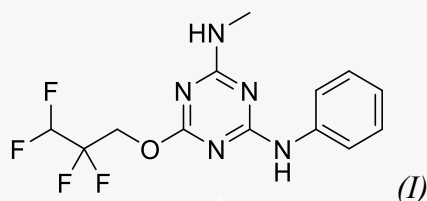
El Examinador establece que las reivindicaciones **1 a 82** carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1 y D2**.

En respuesta a lo anterior, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado goza de nivel inventivo y difiere en diferentes aspectos de los documentos del arte anterior citados en el Oficio Técnico No. 21967.

En primer lugar, me permito manifestar mi desacuerdo con dicha objeción ya que el pliego reivindicatorio ha sido modificado y limitado a elementos específicos que hacen que la materia aquí definida difiera completamente de las enseñanzas de **D1 y D2**. En este sentido, la nueva reivindicación 1 ahora recita:

“1. Una composición farmacéutica oftálmica que comprende

(a) un compuesto de Fórmula I:



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración de 0,005 – 0,1% (p/v), sobre una base de compuesto de Fórmula I,

(b) agua,

(c) un solubilizante que es un éster graso de polioxietileno, un aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, un polioxietilen polioxipropilenglicol, un estearato de polioxilo, un hidroxiestearato de polioxilo, un poloxámero, una povidona, o una combinación de los mismos,

(d) un codisolvente que es propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, etanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos,

(e) un sistema antioxidante que comprende bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio o hidratos del mismo, sulfito sódico, sulfato sódico, palmitato de ascorbilo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sales de los mismos, ácido cítrico

o sales del mismo, o ácido ascórbico o sales del mismo, o una combinación de los mismos,

(f) un agente de tonicidad que es cloruro de sodio, cloruro potásico, dextrosa, manitol o glicerina,

(g) un agente de viscosidad que es hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (5 cps, 4000 cps, 15000 cps); hipromelosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) sódica (CMC sódica), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP; o povidona), povidona K30, povidona K90, carbómero 940, carbómero 974P, carbómero 980, povidona K30, povidona K90, goma gellan o goma xantana, y

(h) un agente tampón que comprende dihidrógeno fosfato de sodio y fosfato disódico”

En segundo lugar, con respecto al arte previo citado, el examinador establece que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones para tratar la enfermedad de ojo seco mediante la administración tópica de un agente activo que actúa como modulador del transporte de membrana en la superficie ocular, en particular como agonista de CFTR (regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística), incluyendo compuestos de Fórmulas (I)–(IV) y los compuestos A–E o sus sales farmacéuticamente aceptables (Pág. 1, 17, 30-31). También indica que la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en **D1**, consiste en que **D1** no incorpora de manera explícita en la composición oftálmica los componentes relacionados con el agua, un solubilizante y un sistema antioxidante.

Sin embargo, me permito señalar que **D1** describe composiciones farmacéuticas oculares y métodos para incrementar la producción lagrimal, en particular mediante la administración tópica ocular de una composición que contiene 5 microgramos o más de un agente activo seleccionado entre un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), los compuestos A–E o sus sales farmacéuticamente aceptables. Por lo cual, se puede observar que **D1** no enseña ni sugiere la composición farmacéutica oftálmica que comprende específicamente un compuesto de fórmula I, agua, un solubilizante, un codisolvente, un sistema antioxidante, un agente de tonicidad, un agente de viscosidad y un agente tampón, como se requiere en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, por tanto, **la materia reivindicada en la presente solicitud es inventiva con respecto a las enseñanzas de D1.**

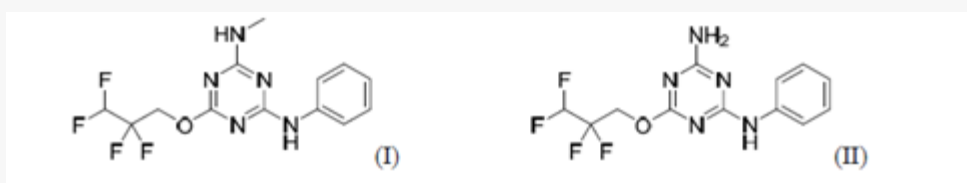
Por otro lado, el examinador cita a **D2** para “curar” las deficiencias de **D1**, porque supuestamente se refiere a composiciones oftálmicamente aceptables destinadas a la administración tópica al ojo para el tratamiento de trastornos visuales. Sin embargo, **D2** no enseña ni sugiere una composición de recubrimiento que comprenda un compuesto de cera con un punto de fusión en el rango específico reivindicado. Como se observa, aunque **D2** aborda el problema de los trastornos oculares, lo hace con un compuesto **completamente diferente** al reivindicado en la presente solicitud. Además, el examinador intenta demostrar la obviedad de la composición reivindicada basándose en la existencia de agua, un solubilizante y un sistema antioxidante en **D2**, en lugar de demostrar **por qué** un experto en la materia habría tenido la motivación de combinar las enseñanzas de **D2** con **D1** para llegar de forma obvia a la composición reivindicada.

Aún más, el examinador no demuestra **por qué** un experto en la materia habría considerado a **D2** en la búsqueda de **composiciones estables** como la reivindicada actualmente en la presente solicitud. De hecho, el principal problema que aborda **D2** ni siquiera es la estabilidad de la formulación descrita en dicho documento. Por lo cual, **D2** no enseña ni sugiere la composición farmacéutica oftálmica que comprende específicamente un compuesto de fórmula I, agua, un solubilizante, un codisolvente, un sistema antioxidante, un agente de tonicidad, un agente de viscosidad y un agente tampón, como se requiere en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, por tanto, **la materia reivindicada en la presente solicitud es inventiva con respecto a las enseñanzas de D2.**

De lo anterior, se puede establecer que **D1** no puede considerarse como el documento más cercano a la presente invención ya que se evidencian muchas diferencias con las características esenciales de la reivindicación 1 y mucho menos podría haberse considerado a **D2** como un documento complementario para “curar” las deficiencias de **D1** ya que también se observan muchas diferencias con la reivindicación 1, lo que demuestra que las composiciones tanto de **D1** como **D2** corresponden a composiciones **completamente diferentes** a la composición farmacéutica oftálmica reivindicada en la presente invención. Por lo tanto, no entendemos cómo un experto en la materia se vería motivado, considerando los argumentos del examinador, por las enseñanzas de **D1** o **D2**, tomados solos o en combinación, para concluir que *“incluir el agua, el solubilizante y el sistema antioxidante del D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1”* debido a que dichos documentos no divulgan las características esenciales de la presente

invención. Por tanto, la técnica citada no daría lugar a las reivindicaciones modificadas por al menos varias razones, como se presenta a continuación.

Como se indica en descripción de la presente solicitud, el compuesto de Fórmula II (“Compuesto II”) es el derivado N-desmetilado del compuesto de Fórmula I (“Compuesto I”):



Ahora bien, antes del descubrimiento del solicitante, la N-desmetilación del Compuesto I no se había descrito previamente. Por lo tanto, **D1** y **D2** no proporcionan ninguna motivación para incluir un sistema antioxidante en una composición oftálmica, tampoco indican que el Compuesto I sufra degradación oxidativa ni que un sistema antioxidante sea capaz de estabilizar una composición oftálmica del Compuesto I. Además, ni siquiera se conoce el mecanismo de N-desmetilación del Compuesto I, y no se trata de una simple reacción de oxidación, y por lo tanto, un experto en la materia **No** habría llegado a utilizar un antioxidante. De hecho, tal y como se indica en la memoria descriptiva, no se observó el Compuesto II cuando el Compuesto I se sometió a condiciones de degradación forzada. Sin embargo, sorprendentemente, se observó que la N-desmetilación se producía en condiciones de almacenamiento rutinarias y el descubrimiento del Compuesto II impidió el desarrollo del Compuesto I para la administración ocular, ya que se desconocía si su formación podía ralentizarse o eliminarse, como se describe en el párrafo [0014] de la solicitud PCT que establece que:

“[0014] Sorprendentemente, el compuesto de Fórmula II no se forma durante los estudios de degradación forzada del compuesto de Fórmula I. En cambio, el compuesto de Fórmula II se forma durante el almacenamiento. La formación del compuesto de Fórmula II se retarda y/o elimina mediante la inclusión de un “sistema antioxidante”, como se describe en el presente documento, en las nuevas composiciones de solución oftálmica descritas en el presente documento”

De acuerdo con lo anterior, el solicitante empleó su capacidad inventiva para crear una **formulación estable en condiciones de almacenamiento comercial y, al mismo tiempo, adecuada para la administración ocular.**

Aún más, nada en el estado de la técnica habría sugerido que el Compuesto I fuera susceptible de degradación oxidativa, y la única sugerencia de que el Compuesto I pudiera ser oxidativamente lábil proviene de la propia divulgación de la presente invención. Además, el examinador no ha proporcionado ninguna justificación sobre **por qué** el experto en la materia habría seleccionado los sistemas antioxidantes específicos que se reivindican actualmente o **por qué** cualquiera de los sistemas antioxidantes citados sería eficaz. En consecuencia, como se observa, el problema abordado por la invención reivindicada actualmente no se mencionaba ni se sugería en el estado de la técnica, y por tanto, las reivindicaciones modificadas son inventivas al menos por esta razón. Es más, el examinador no aporta ninguna prueba de que la adición de antioxidantes a las formulaciones oculares fuera “común” en el momento en que se desarrolló la presente invención.

Más importante aún, antes de la invención, no se había descrito el potencial de degradación oxidativa del Compuesto I y no hay evidencia de que un experto en la materia hubiera añadido excipientes adicionales, incluidos los excipientes de **D1**, a una formulación ocular sin una razón específica para hacerlo. Es más, el experto en la materia no habría añadido un sistema antioxidante a una formulación cuya susceptibilidad a la degradación oxidativa no se conocía. De hecho, y con el fin de sustentar lo anterior, se adjunta a este memorial el documento **NOTE FOR GUIDANCE ON EXCIPIENTS, ANTIOXIDANTS AND ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES IN THE DOSSIER FOR APPLICATION FOR MARKETING AUTHORISATION OF A MEDICINAL PRODUCT**, emitido por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), el cual en la página 9 ha establecido que:

“Los antioxidantes solo deben incluirse en una formulación si se ha demostrado que su uso es inevitable. Esto se aplica a los casos en los que el proceso de fabricación se ha optimizado para minimizar el potencial de oxidación” (negrilla fuera de texto)

Por tanto, como se ha evidenciado, tanto **D1** como **D2** se refieren a composiciones farmacéuticas que **no contienen el compuesto de Fórmula (I)**, y en consecuencia, ninguna

combinación de estos documentos puede enseñar ni sugerir composiciones que contengan el compuesto de Fórmula I como se requiere en la presente invención.

De acuerdo con lo anterior, no hay evidencia que un experto en la técnica se hubiera sentido motivado a combinar las enseñanzas de **D1** y **D2** para obtener una composición farmacéutica oftálmica que comprende específicamente un compuesto de fórmula I, agua, un solubilizante, un codisolvente, un sistema antioxidante, un agente de tonicidad, un agente de viscosidad y un agente tampón, la cual es estable en condiciones de almacenamiento comercial y, al mismo tiempo, adecuada para la administración ocular, como se reivindica en la presente solicitud.

De acuerdo con lo anterior, es evidente que **D1** y **D2**, solos o en combinación, no logran anticipar o hacer obvias las características técnicas especificadas por la presente invención. Por tanto, podemos concluir que la presente invención es inventiva a la vista del arte previo citado **D1** y **D2**.

En tercer lugar, considerando lo indicado en el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina que establece que *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”* (subrayado y negrilla fuera de texto), me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que como se demostró previamente, las características esenciales diferenciadoras de la presente invención se encuentran **ausentes** tanto en **D1** como en **D2** y por tanto, el examinador debe demostrar con argumentos válidos, **por qué** un experto en la técnica habría llegado a la invención reivindicada de **forma obvia** basándose en las enseñanzas de **D1** y **D2**.

Así las cosas, es claro que el Examinador basó su análisis solo en la comparación de las diferencias de la presente solicitud con el documento **D1** y la búsqueda de otros documentos que **“curaran”** dichas diferencias. Específicamente, el examinador buscó en cualquier parte del arte previo composiciones *“similares”* con la composición farmacéutica oftálmica de la presente invención y tratar de armar composiciones *equivalentes* a las reclamadas, y en esta

búsqueda encontró el documento **D2** que simplemente divulga composiciones oftálmicamente aceptables destinadas a la administración tópica al ojo para el tratamiento de trastornos visuales, pero no suministra ninguna motivación que hubiese llevado a combinar sus enseñanzas con **D1** para llegar a la presente invención. Además, el hecho de que un experto pueda modificar las características específicas necesarias, como lo asume el Examinador, para llegar al objeto reivindicado no significa que el experto en la materia lo haría con la expectativa de alguna mejora, **ya que en ninguno de los documentos citados se sugieren los mismos elementos y características de las composiciones reivindicadas en la presente solicitud, ni mucho menos los efectos que estas tendrían.**

Además, **D1** y **D2** no establecen una mínima indicación **de qué modificaciones** debería efectuar una persona versada en la materia para poder obtener las composiciones aquí reclamadas de acuerdo con el nuevo Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial.

De esta forma, me permito señalar que la sola similitud entre las composiciones reclamadas y aquellas del arte previo (*si es que la hay*) es **insuficiente** para determinar o concluir una supuesta falta de nivel inventivo y consideramos entonces que en un juicioso análisis de nivel inventivo **debió haber alguna razón o motivación** que hubiese llevado a un experto en la técnica a **modificar el estado de la técnica más cercano para llegar a la invención reivindicada de forma obvia**. Hacemos énfasis también en que el examinador no ha proporcionado ninguna evidencia o razón válida por la cual un experto en la técnica se habría sentido **motivado** a realizar las modificaciones necesarias a las composiciones de la técnica anterior para llegar de forma obvia a la presente invención.

Por lo tanto, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo **una simple invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios**, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada, lo cual no sucede en este caso. Por lo cual, la materia reivindicada en las nuevas reivindicaciones difiere de gran manera con aquella divulgada en el arte previo y, por tanto, es inventiva a la luz de las enseñanzas de **D1** y **D2**.

En este sentido, y como se evidencia del análisis detallado del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona versada en la materia podría llegar a las composiciones reivindicadas en la presente invención, sería al realizar un *análisis en*

retrospectiva partiendo de la misma invención aquí reclamada, y así realizar las modificaciones indicadas por el examinador, pero ignora completamente las diferencias entre **D1**, **D2** y la presente solicitud, así como los efectos asociados a las composiciones farmacéuticas oftálmicas actualmente reivindicadas.

En vista de lo anterior, y considerando el siguiente extracto del Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad relativo al “*análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight*” que indica: “... *El examinador de patentes debería evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo. Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante (...)*” (*subrayado fuera de texto*), y del análisis realizado al Oficio No. 21967, es posible señalar que no se proporciona ninguna evidencia que demuestre que el experto en la materia seleccionaría (no que *podría* seleccionar, sino que seleccionaría) específicamente los elementos característicos de las composiciones de **D1**, para llegar a la materia tal como se reclama en el Capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial. De hecho, lo máximo que podría derivarse del análisis realizado por el examinador sería que el documento **D1** habría sugerido unas composiciones similares a las reivindicadas, no obstante, las particularidades de la presente invención seguirían estando fuera del alcance de la divulgación de dicho documento.

Otro ejemplo de este fallo es que el examinador se refiere a apartados de **D2** en donde se menciona elementos de las composiciones ninguno de ellos correspondiente a los elementos característicos diferenciadores mencionados a lo largo de este memorial de las composiciones farmacéuticas oftálmicas reivindicadas, por lo que no existe **ninguna motivación válida y justificada** para que el experto en la materia seleccione específicamente una composición farmacéutica oftálmica con los componentes específicos como se reclama en la presente solicitud.

Al respecto es importante resaltar que, más que indicar que los documentos del arte previo podrían sugerir las composiciones reclamadas, la función del examinador es demostrar que un experto en la materia *seleccionaría* los componentes específicos de las composiciones farmacéuticas oftálmicas como las reclamadas actualmente, es decir, el análisis debería

exponer **cómo** el experto en el campo técnico habría llegado a la materia reclamada a partir de las enseñanzas de esos documentos, lo cual no ocurre en el presente caso.

Visto lo anterior queda claro que las enseñanzas de **D1** y **D2**, solos o en combinación, son **insuficientes** para anticipar todas las características técnicas de la materia reclamada y sus efectos asociados. De esta manera, la única razón para considerar que la materia reclamada es obvia a la luz de dichos documentos, es que el examinador conoce de antemano la invención, lo cual lo lleva a seleccionar las partes de **D1** y **D2** que se relacionan con la invención reclamada. Por lo tanto, respetuosamente me permito señalar que el análisis realizado es retrospectivo.

Así las cosas, es más que evidente que el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar “posible de alcanzar”, debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable. Así, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de **D1** y **D2**, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia modificada y aquí reclamada, ni podría esperar que ésta presentase los efectos que reviste y que se han discutido anteriormente.

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

4. Tasa nuevo examen de patentabilidad

Si el examinador considera que la solicitud cumple con los requisitos de claridad y patentabilidad solicitamos que se proceda con la concesión de la solicitud. Sin embargo, si aún existen impedimentos, solicitamos **hacer** uso de la tasa de examen adjunta.



5. Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Documento: Note for guidance on excipients, antioxidants and antimicrobial preservatives in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product
- Tasa Oficial de examen de patentabilidad
- Tasa Oficial de modificaciones



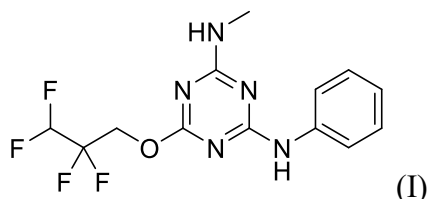
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41



REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una composición farmacéutica oftálmica que comprende
(a) un compuesto de Fórmula I:



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración de 0,005 – 0,1% (p/v), sobre una base de compuesto de Fórmula I,

(b) agua,

(c) un solubilizante que es un éster graso de polioxietileno, un aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, un polioxietilen polioxipropilenglicol, un estearato de polioxilo, un hidroxistearato de polioxilo, un poloxámero, una povidona, o una combinación de los mismos,

(d) un codisolvente que es propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, etanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos,

(e) un sistema antioxidante que comprende bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio o hidratos del mismo, sulfito sódico, sulfato sódico, palmitato de ascorbilo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sales de los mismos, ácido cítrico o sales del mismo, o ácido ascórbico o sales del mismo, o una combinación de los mismos,

(f) un agente de tonicidad que es cloruro de sodio, cloruro potásico, dextrosa, manitol o glicerina,

(g) un agente de viscosidad que es hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (5 cps, 4000 cps, 15000 cps); hipromelosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) sódica (CMC sódica), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP; o povidona), povidona K30, povidona K90, carbómero 940, carbómero 974P, carbómero 980, povidona K30, povidona K90, goma gellan o goma xantana, y

(h) un agente tampón que comprende dihidrógeno fosfato de sodio y fosfato disódico.

2. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende el compuesto de Fórmula I.

3. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I.
4. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde el solubilizante es monooleato de poli(oxietileno)sorbitán, monoestearato de poli(oxietileno)sorbitán, monopalmitato de poli(oxietileno)sorbitán, monolaurato de poli(oxietileno)sorbitán, trioleato de poli(oxietileno)sorbitán, triestearato de poli (oxietileno)sorbitán, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 10, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 35 (es decir, aceite de ricino polioxilo 35), aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 40, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 50, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 60, polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol, polioxietileno (42) polioxipropileno (67) glicol, polioxietileno (54) polioxipropileno (39) glicol, polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol, polioxietileno (20) polioxipropileno (20) glicol, estearato de polioxilo 40, hidroxiestearato de polioxilo 15, povidona K30, povidona K90, poloxámero 407, poloxámero 188 o una combinación de los mismos.
5. La composición oftálmica de la reivindicación 4, en donde el solubilizante es polioxilo 35 aceite de ricino, estearato de polioxilo 40 o una combinación de los mismos.
6. La composición oftálmica de la reivindicación 5, en donde el solubilizante es aceite de ricino polioxilo 35.
7. La composición oftálmica de la reivindicación 5, en donde el solubilizante es estearato de polioxilo 40.
8. La composición oftálmica de la reivindicación 5, en donde el solubilizante es un estearato de polioxilo.
9. La composición oftálmica de la reivindicación 5, en donde el solubilizante está presente en una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 % (p/v).
10. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde el codisolvente es propilenglicol.

11. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde el codisolvente es polietilenglicol.
12. La composición oftálmica de la reivindicación 11, en donde el codisolvente es PEG-400.
13. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde el sistema antioxidante comprende tiosulfato de sodio o un hidrato del mismo y EDTA o un hidrato del mismo.
14. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde el sistema antioxidante comprende EDTA.
15. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde el sistema antioxidante comprende palmitato de ascorbilo.
16. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde el sistema antioxidante comprende palmitato de ascorbilo y EDTA disódico o un hidrato de los mismos.
17. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde el sistema antioxidante comprende tiosulfato de sodio pentahidratado y EDTA disódico dihidrato.
18. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde el agente de tonicidad es cloruro de sodio.
19. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde el agente de viscosidad es carboximetilcelulosa (CMC) sódica.
20. La composición oftálmica de la reivindicación 1, que comprende:

Ingrediente	% p/v
Fórmula I	0,034
Estearato polioxilo 40	5
PEG-400	1
Propilenglicol	1
Cloruro de Sodio	0,05
Carboximetilcelulosa de sodio (CMC)	0,3
Tiosulfato de sodio pentahidratado	0,2
EDTA disódico dihidrato	0,1
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidratado	0,0262
Fosfato disódico anhidro	0,115
Agua para inyección	CS para 100 ml

21. La composición oftálmica de la reivindicación 1, que comprende:

Ingrediente	% p/v
Fórmula I	0,034
Estearato polioxilo 40	5
PEG-400	1
Propilenglicol	1
Cloruro de Sodio	0,05
CMC de sodio (Cekol 150)	0,3
Tiosulfato de sodio pentahidratado	0,2
EDTA disódico dihidrato	0,1
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidratado	0,0262
Fosfato disódico anhidro	0,115
Agua para inyección	CS para 100 ml

22. La composición oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde dicha composición tiene un pH dentro del intervalo 4,0 - 8,0.

23. La composición oftálmica de la reivindicación 22, en donde dicha composición tiene un pH dentro del intervalo 6,5 - 7,5.

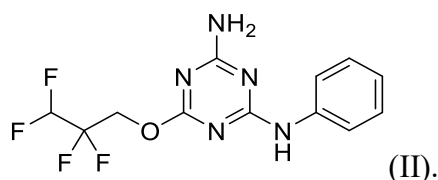
24. La composición oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde dicha composición tiene una osmolalidad dentro del intervalo de 200 - 600 (mOsm/kg).

25. La composición oftálmica de la reivindicación 24, en donde dicha composición tiene una osmolalidad dentro del intervalo de 250 - 350 (mOsm/kg).

26. La composición oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde el sistema antioxidante está presente a una concentración de 0,01 a 0,6 % (p/v).

27. La composición oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde dicha composición no contiene más del 0,2 % (mediante HPLC) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

28. La composición oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde dicha composición no contiene más del 0,5 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I;



29. La composición oftálmica de la reivindicación 28, en donde dicha composición no contiene más del 0,2 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

30. La composición oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde dicha composición no contiene más del 2,0 % (mediante HPLC) de impurezas totales, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

31. La composición oftálmica de la reivindicación 30, en donde dicha composición no contiene más del 1,0 % (mediante HPLC) de impurezas totales, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

32. La composición farmacéutica oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 27-31, en donde mediante HPLC es por % de área de HPLC.

33. La composición farmacéutica oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 27-31, en donde mediante HPLC es mediante HPLC % en peso.



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 20 February 2003
CPMP/QWP/419/03

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)**

<DRAFT>

**NOTE FOR GUIDANCE ON EXCIPIENTS, ANTIOXIDANTS AND
ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES IN THE DOSSIER FOR
APPLICATION FOR MARKETING AUTHORISATION OF A
MEDICINAL PRODUCT**

DISCUSSION IN THE QUALITY WORKING PARTY	April 2002, January 2003
TRANSMISSION TO CPMP	February 2003
RELEASE FOR CONSULTATION	February 2003
DEADLINE FOR COMMENTS	August 2003

Note:

This Note for Guidance replaces 3AQ9a Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products and CPMP/CVMP/QWP/115/95 Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products

NOTE FOR GUIDANCE ON EXCIPIENTS, ANTIOXIDANTS AND ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES IN THE DOSSIER FOR APPLICATION FOR MARKETING AUTHORISATION OF A MEDICINAL PRODUCT

INTRODUCTION

This note for guidance is concerned with the application to excipients, antioxidants and antimicrobial preservatives of Module 3, sections P.1, P.2, P.4, P.5, P.8 of the Common Technical Document with a view to granting a marketing authorisation for a new medicinal product.

The data should be presented according to the standard format described in the CTD Module 3, part P.

Antioxidants and Antimicrobial Preservatives are substances which are used to extend the shelf-life of medicines by respectively retarding the oxidation of active substances and excipients, and by reducing microbial proliferation.

The properties of these substances are due to certain chemical groups which are usually aggressive towards living cells and which lead to certain risks when used in man.

If it is not absolutely necessary to add these substances in medicinal products they must be avoided.

The purpose of this note for guidance is to describe the information that needs to appear in application for marketing authorisations with regards to the addition of any antioxidants or antimicrobial preservatives.

For each antioxidants and antimicrobial preservative the application should contain :

- reason for inclusion
- proof of efficacy
- the method of control in finished product
- details of the labelling of the finished product
- safety information

Several guidelines should be also taken into account :

- ICH Topic Q 6 A : Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products : Chemical Substances (3.3.2.2. Oral liquids : d) Antimicrobial preservative content, e) Antioxidants preservative content ; 3.3.2.3. Parenteral Drug Products : g) h) and Decision Tree 8 : Microbiological Attributes of Non-sterile drug products).
- Note for Guidance on Development Pharmaceuticals : 3.3. Liquid and Semi-solid Formulations.
- 3BC7A : Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use
- Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products after first opening or following reconstitution.

SECTION P.1 Description and Composition of the Drug Product

Excipients must be listed, specifying their common name, their quantity and the use and reference to any relevant standard. When the common name is not sufficient to indicate functional specifications, the brand name with commercial grade should be specified. In the case of excipients presented as a mixture of compounds, details as to the composition should be provided in qualitative and quantitative terms. However, for flavouring agents and aromatic substances, it is permitted to give the qualitative composition only.

Antimicrobial preservatives and antioxidants should be chemically defined (reference to existing European Pharmacopoeia monographs may be used) and designated by the Chemical Abstract Service Registry Number (RN-CAS).

The purpose for the inclusion of any antioxidant or microbial preservative should be stated (antioxidant for the benefit of active substance or excipient or both, or antimicrobial preservative).

SECTION P.2 Pharmaceutical development

SECTION P.2.1 Components of the Drug Product

The section P.2.1.2 should comprise an explanation of the choice of the excipient (and grade where necessary) and the level of excipient according to the note for guidance "Development pharmaceuticals and process validation".

For antimicrobial preservatives and antioxidants, during the pharmaceutical development of the product the applicant should demonstrate:

- the necessity to add an antioxidant or preservative to the finished product at the chosen level
- the physical and chemical compatibility of the antioxidant and of the preservative with other constituents of the finished product, the container and the closures.

The used concentration must be justified in terms of efficacy and safety, such that the minimum concentration of preservative is used which gives the required level of efficacy. The appropriate test method for efficacy of antimicrobial preservation is that of the European Pharmacopoeia. This should be used to determine whether the required level of activity is achieved.

In the case of antioxidants, these should only be used once it has been shown that their use cannot be avoided, even if the manufacturing process is optimised to minimise the potential for oxidation, for instance by manufacturing and filling products under an inert headspace gas.

The safety of the antioxidant or preservative should be supported by bibliographic and /or experimental data.

Some antioxidants or antimicrobial preservatives may be undesirable under certain circumstances :

- mercury containing preservatives : see the CPMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitisation (CPMP/2612/99) and EMEA Position Statement on recent developments concerning thiomersal in vaccines (EMA/CPMP/1578/00). This kind of preservative should be strictly avoided except if no other possibility may be considered but in this case the choice should be fully justified.

- benzyl alcohol : when used in parenteral products for children under the age of two years. Its degradation product and metabolite is the benzaldehyde, toxic for the CNS.
- Benzoic acid esters (Para hydroxy benzoate and their derivatives etc) : when used in any dosage-form for parenteral use.
- Sulphites and Metabisulphites.

Parenteral infusions do not contain any added antimicrobial preservatives and no antimicrobial preservatives are added when the medicinal product is intended for administration by routes where for medical reasons an antimicrobial preservative is unacceptable, such as intracranially or by any other route of administration which gives access to the cerebrospinal fluid or retro-ocularly.

SECTION P.4 Control of Excipients

Examples of different kinds of excipients are given in the annex.

1. Specifications (P.4.1), Analytical Procedures (P.4.2), Validation of Analytical Procedures (P.4.3) and Justification of Specifications (P.4.4) :

1.1 Excipients described in the European Pharmacopoeia or, if not described in the European Pharmacopoeia, pharmacopoeia of a Member State

The routine tests which are to be carried out on each batch of starting materials must be stated in the application for marketing authorisation. If tests other than those mentioned in the pharmacopoeia are used, proof must be supplied that the test methods used are suitable to establish that the starting materials meet the quality requirements of that pharmacopoeia. When the monograph covers a family of related products, the particular specifications chosen for the excipients must be submitted. In addition and when necessary, the test used to determine the quality of the excipient should be shown to be in relation to the function that it fulfils in the medicinal product.

Data on microbiological contamination of the excipients used in the manufacture of sterile products should always be given where membrane filtration is used to achieve sterility.

Antimicrobial preservatives and antioxidants are defined as excipients and as such should be controlled following the rules governing medicinal products in the European Union. These data should be provided in part P.4.

1.2 Excipients not described in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of a Member State

An appropriate specification of the excipient must be established, based on the following types of tests:

- * Physical characteristics
- * Identification tests
- * Purity tests, including limits for total or individual impurities, which should be named. Purity tests may be physical, chemical, biological and, if appropriate, immunological.

Where sterile filtration is used in the manufacture of a parental medicinal product, data and routine tests on microbiological contamination of excipients should always be given.

- * Other relevant tests including, e.g. the tests on parameters which may influence the performance of the dosage form.

* Assay or limit tests if necessary.

When an excipient is not described in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of a Member State or in an other compendium of established use (e.g. USNF Pharmacopoeia and Japanese Pharmacopoeia), validation data of the test methods used should be presented, where appropriate.

1.3 Justification of Specifications

Justifications of specifications takes into account the choice and use of an excipient which is used for a particular purpose: it will determine the properties which must be checked during the routine tests and which will be the subject of certain specifications in connection with the bioavailability of the product (see Note for Guidance "Specifications and control tests on the finished product").

Nevertheless, justification of specifications are not systematically required for well-known excipients. For example, they are not required for excipients which have been used in similar medicinal products for a long period of time and when their characteristics and properties have not changed significantly.

For solid and semi-solid dosage forms, the justification of specifications should, if necessary, provide information on the relevant characteristics of the excipient. Special tests are often necessary (e.g. to verify the capacity of the excipient to emulsify and disperse, or to measure the viscosity...).

Appropriate data are needed for excipients used in a new route of administration.

Justification of specifications on excipients already included in the European Pharmacopoeia, or if not included in the European Pharmacopoeia, in the pharmacopoeia of a Member State and other well-known excipients already used in a medicinal product.

For these excipients, justification of specifications will normally not be required. However, any particular specification concerning the characteristics, as defined in Section P.2.1.2, should be justified (e.g. sieve analysis, in relation to microcrystallinity).

Excipients of Human or Animal Origin (P.4.5)

Viral Safety and TSE Risk should be documented in accordance with the relevant directives.

Novel Excipients (P.4.6)

For novel excipients : a dossier should be established containing the same data as required for new active substances:

- a) A strict definition of the excipient, its function and its conditions of use. If the excipient is complex or is made of a mixture of compounds, the composition must be specified in qualitative and quantitative terms.
- b) For new excipients and for excipients presented as a mixture of compounds the following should be taken into consideration:
 - i. Any bibliographical data on the chemistry and on the toxicology and the field in which the product is already used.
 - ii. The Community provisions concerning additives in foodstuff: any criteria which are based on the toxicological data, with cross-references to these data.

The quality specifications which have been laid down in the directives are satisfactory as long as the routine control tests used are validated.

- iii. The international specifications (FAO/WHO/JECFA), and other publications such as the Food Chemical Codex.
 - iv. For medicinal products for topical use, data on the starting material in cosmetic products (Directive 76/768/EEC).
 - v. Data concerning the toxicology of the new excipient should be presented according to the dosage form and the route of administration of the medicinal product (if applicable).
- c) Documentation on chemistry of excipients is required for all new excipients, taking as its basis the Note for Guidance "Chemistry of Active Substances".
- * The origin of the excipient, including the name and address of manufacturer.
 - * A general outline of the synthesis (manufacture and purification).
 - * Structure.
 - * Physical, chemical properties, identification and purity tests.
 - * Validated methods of analysis with a presentation of batch results.
 - * Miscellaneous information (microbiological tests, etc).
 - * Contamination, presence of foreign substances, residual solvents, etc.
 - * In the case of an excipient obtained from a mixture of several components, the quality of each component and the physico-chemical tests for the mixture should be described.

The routine test procedures and limits should be established on the basis of the documentation given in the dossier.

SECTION P.5 Control of Drug Product

Apart from those situations envisaged in the note for guidance "Specifications and control tests on the finished product" it is not usually necessary to carry out identity testing and an assay of the excipients in the finished product at release.

Nevertheless, the finished product release specifications should include an identification test and limits for any antioxidants and antimicrobial preservatives present in the formulation. The finished product specification against which the product is tested throughout its shelf-life should also include limits for the antimicrobial preservatives present.

Where antioxidants are used up during the manufacture of the product, the release limits should be justified by batch data. The adequacy of specified limits should be justified on the basis of controlled conditions and in-use stability testing to ensure that sufficient antioxidant remains to protect the product throughout its entire shelf-life and during the proposed in-use period.

The control of antioxidants and antimicrobial preservatives should comply with the requirements identified in the guideline : ICH Topic Q 6 A : Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products : Chemical Substances .

The antimicrobial preservative and antioxidants must be routinely identified and quantified at release.

P.8 Stability

The maintenance of the physico-chemical properties of the finished product depend on the properties and the stability of the excipients (see note for guidance "Specifications and control tests on the finished product").

For new excipients, stability data should be provided as required for new active substances.

The application should follow the current QWP/CPMP guidelines on the stability of new dosage forms and should ensure that antimicrobial preservative and antioxidants levels are quantified periodically throughout the shelf-life of the finished product. In addition the efficacy of the preservatives should be established using the European Pharmacopoeia test for efficacy of antimicrobial preservation. This should be performed on the finished product at the end of the shelf-life and at the lower preservative limit in the end of shelf-life specification. The former is necessary, even if no evidence of degradation of the antimicrobial preservative and of the antioxidant is observed on storage, as other chemical and physical changes in the finished product may influence the efficacy of the antimicrobial preservative and the antioxidant.

In the case of products presented in multidose containers, the efficacy of the antimicrobial preservative under simulated in-use conditions must be established. The tests should be performed under the same condition as it is expected to be used by the final user. It may also be appropriate to examine the efficacy of the antimicrobial preservative following storage of opened or used containers for the proposed in use shelf-life.

R LABELLING

- Labelling must in accordance with relevant EC directive 2001/83/EC, Note for Guidance : Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use and CPMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitisation (CPMP/2612/99).

However, if a product is presented in a multidose container without a preservative because :

- a) it is intended for single use only (e.g. cytotoxic),
- b) the product is self-preserving,
- c) the product is oils based,

the labelling and product literature should indicate the absence of a preservative. This would not only emphasise the increased risk associated with the use of such products, but also aid the physician to specifically identify a product without preservative.

EXAMPLES OF REQUIREMENTS CONCERNING DIFFERENT KINDS OF EXCIPIENTS

1. Excipients, which are a single chemical entity, include, for example, organic and inorganic acids and their salts, sugars and alcohols.

They may have undergone physical treatments, which gave them special technological characteristics (e.g. micronisation).
2. Chemically transformed excipients include excipients which have undergone a special chemical treatment in order to confer certain technological characteristics (e.g. modified starch). The name and quality of such excipients should be defined in such a way as to avoid confusion with an unmodified excipient.
3. Mixtures of chemically related components include, for example, polyol esters (mixture of mono, di and tri esters), hydrogenated glucose syrup, maltitol syrup. For these products the dossier should specify the following characteristics of the excipient:
 - * the nature and content of each component with a statement of its acceptable limits;
 - * technological criteria (appropriate criteria to the performance of dosage form);
 - * any additives which may be present.
4. Mixed excipients are ready-for-use preparations, for example for direct compression or film coating.
 - * The qualitative and quantitative composition of the mixed excipient should be submitted, the specifications of the product as a whole and of each component must be stated.
5. Excipients of natural origin, so called "natural" products have often undergone some kind of chemical treatment. In general and if relevant for the quality control of the product, data should give an outline of the operations carried out to obtain and to purify the product, and any special characteristics: decomposition products, specific impurities, chemical substances used during the treatment with residual limits, methods of sterilisation or decontamination, with a description of the effect of these processes on the excipient (e.g. modification of the physical structure).
6. For biological excipients of animal or human origin, the risk of transmitting adventitious agents should be considered and appropriate documentation submitted (e.g.; method of preparation and control of tissues and body fluids used as starting material). In addition, the name of the manufacturer and site of manufacture should be specified.
7. Flavouring agents (flavours and aromatic substances) are either natural products and/or products obtained by chemical synthesis. Because of the complexity of their composition, it is only necessary to describe the general qualitative composition mentioning the main constituents with an appropriate process of identification to ensure the consistency of the composition (in particular, identification of the main constituents and if necessary carriers).

Most constituents of artificial flavours have internationally accepted purity criteria in food use (FAO/WHO). Reference to these standards is acceptable for medicinal products.

8. Colouring matters: - Community legislation on colouring matters in medicinal products is applicable.

ANTIOXIDANTS

Antioxidants are used to reduce the oxidation of active substances and excipients in the finished product. Antioxidants should not be used to disguise poorly formulated products or inadequate packaging. The need to include an antioxidant should be explained and fully justified. Oxidative degradation can be accelerated by light and by the presence of mineral or metallic impurities, due to the formation of free radicals.

There are three types of antioxidants :

Type	Definition	Example
True antioxidants	These are thought to block chain reactions by reacting with free radicals	Butylated hydroxytoluene (BHT)
Reducing agents	These have a lower redox potential than the drug or excipient they are protecting	Ascorbic acid
Antioxidants synergists	These enhance the effects of antioxidants	Sodium edetate

The efficacy obtained for an antioxidants depends on its nature, the stage at which it is incorporated within the finished product, the nature of the container and the formulation.

The efficacy of antioxidants must be assessed in the finished product in conditions, which simulate actual use by measuring the extent of degradation in the finished product, with and without the antioxidant.

Antioxidants should only be included in a formulation if it has been proven that their use cannot be avoided. This applies to cases where the manufacturing process is optimised to minimise the potential for oxidation.

ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES

Antimicrobial Preservatives are used to prevent or inhibit the growth of micro-organisms which could present a risk of infection or degradation of the medicinal product. These micro-organisms may proliferate during normal conditions of use of the product by the patient, particularly in multidose preparations.

On no account should preservatives be used as an alternative to Good Manufacturing Practice (GMP).

Preparations at greatest risk of contamination are those which contain water such as solutions, suspensions and emulsions to be taken orally, solution for external use, creams and sterile preparations used repeatedly (e.g. injectable multidose preparations and eye-drops).

The level of efficacy will vary according to the chemical structure of the preservative, its concentration, the physical and chemical characteristics of the medicinal product (especially pH) and the type and level of initial microbial contamination. The design of the pack and the

temperature at which the product is stored will also affect of activity of any antimicrobial preservatives present.

The antimicrobial efficacy of the preservative in the finished should be assessed during product development, particularly during stability studies and at the end of the proposed shelf-life, using Pharmacopoeia European test.

If products do not contain a preservative and do not have inherent preservative efficacy they must not be packaged in multidose presentations without a sound justification.