

122 #1
114

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 -76 - Of.305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2308/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00009/14 0000000/

Folios: 13

Fecha (RAD): 2005-03-01 16:11:37

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00.009.714

Solicitud de patente a nombre de
Novartis AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad Novartis AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 12606 notificado por fijación en lista el 21 de abril de 2005, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 526, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la autorización que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se han realizado las siguientes modificaciones a la solicitud con el fin de contestar las objeciones de claridad formuladas por el examinador:

1.1 Es deseo del solicitante reemplazar el título actual de la presente invención "Composición farmacéutica espontáneamente dispensable para la administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina" por el nuevo título "Composiciones farmacéuticas de N-benzoil-estaurosporina".

1.2. Se ha suprimido del capítulo reivindicatorio la expresión "espontáneamente dispersable".

1.3. Se han cancelado las antiguas reivindicaciones 3, y 13 a 18.

1.4. La reivindicación 1 se ha modificado a fin de definir el componente hidrofílico y el tensoactivo. Por consiguiente también las reivindicaciones restantes se han modificado debido a su dependencia de la reivindicación 1 quedará del siguiente tenor:

"1. Una composición farmacéutica para administración oral, que comprende

1) N-benzoil-estaurosporina,

2) 1,2-propilen glicol o un polietilen glicol, y

3) un tensoactivo seleccionado del grupo que consiste de polioxietilenos, poligliceroles y polioles relacionados, copolímeros de óxido de polialquileño, un aceite de ricino de polioxietileno, un alquiléter de polioxietileno, y un polisorbato."

El sustento para cada una de las reivindicaciones del nuevo capítulo reivindicatorio presentado con este memorial, se ilustra en la siguiente tabla:

Reivindicación	Sustento dentro de la Descripción
1	Antigua Reivindicación 1 y 5; Página 6, líneas 5 a 10, página 8, línea 2 a 4
2	Antigua Reivindicación 2; Página 3, línea 20 a 24.
3	Antigua Reivindicación 4; Página 19, líneas 1 y 2.
4	Antigua Reivindicación 6; Página 7, línea 21 hasta la página 8 línea 3
5	Antigua Reivindicación 7; Página 17 línea 19 a página 18, línea 3, página 10 línea 3 hasta página 14 línea 5
6	Antigua Reivindicación 8, página 21 línea 20 hasta página 22 línea 6.
7	Antigua Reivindicación 9; Página 9 línea 8 a 10, página 14 línea 6 a 8
8	Antigua Reivindicación 10; Página 9, línea 16 a 24, página 11 línea 18 a 21, página 12 línea 21 a 22 y página 15, línea 4 a 6.
9	Antigua Reivindicación 11; Página 19, línea 1, 2 y 12 a 14.
10	Antigua Reivindicación 12; Página 19, línea 17 y 18, página 21 línea 2 a 4 y página 21, línea 20 hasta página 22 línea 6.
11	Página 7, línea 1 y 2

Respecto a este nuevo capítulo reivindicatorio, me permito manifestar que no amplía la materia objeto de la presente invención, por el contrario delimita la materia objeto, en especial la modificación en la reivindicación 1, que brinda una mayor claridad en cuanto a los componentes que constituyen la composición farmacéutica de la presente invención y con estas modificaciones se brinda una respuesta cabal a las objeciones DE claridad expresadas en el concepto técnico 526.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 05-48,904 de 30 de junio de 2005, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a las modificaciones las cuales no implican una ampliación de lo inicialmente reivindicado y se encuentran plenamente sustentadas en el texto de la descripción como anteriormente se demostró.

2. El nivel inventivo de la solicitud

Antes de presentar los argumentos que realzan el nivel inventivo de la presente solicitud sobre las enseñanzas de los tres documentos citados por ese despacho, me permito precisar que mediante la presente invención se pueden obtener composiciones farmacéuticas estables con N-benzoil-estaurosporina, las cuales poseen características de biodisponibilidad y una variabilidad reducida en los parámetros de biodisponibilidad Inter- e intra-pacientes.

En efecto, se sabía de la técnica anterior que la N-benzoil-estaurosporina presentaba dificultades muy específicas en relación con la administración y en particular con las composiciones farmacéuticas, tales problemas incluían la biodisponibilidad del fármaco y la variabilidad en la respuesta a las dosis inter e intra pacientes. Este ingrediente activo es muy lipofílico y prácticamente insoluble en agua, en los fluidos gástricos e intestinales simulados, presentando un valor de solubilidad menor de 0.1 miligramos/litro.

Debido a esta situación, es decir, a la baja solubilidad de la sustancia activa, se hizo necesario desarrollar una forma de dosificación no convencional. Con la presente invención se ha encontrado sorprendentemente que se pueden obtener composiciones farmacéuticas estables que contienen tal ingrediente activo (N-benzoil-estaurosporina) y que tienen además características de biodisponibilidad muy interesantes y presentan una variabilidad reducida en los parámetros de biodisponibilidad inter e intra sujetos.

Adicionalmente, las composiciones de acuerdo con la presente invención, pueden hacer posible la dosificación efectiva de N-benzoil-estaurosporina, con una mejora concomitante, así como una variabilidad reducida de los niveles de resorción/biodisponibilidad para y entre pacientes. Las novedosas composiciones de esta invención pueden contener la N-benzoil-estaurosporina solubilizada en una concentración lo suficientemente alta para permitir una administración oral conveniente sin mostrar precipitación del agente activo y gracias a esto, se puede lograr una terapia efectiva de niveles de dosificación de N-benzoil-estaurosporina más bajos y puede permitir una estandarización más exacta y una optimización de los requerimientos de dosificación diaria para cada paciente y en consecuencia se disminuye la presencia de efectos secundarios indeseables y se reduce el costo global de la terapia.

En este sentido, la formación de una microemulsión es un equilibrio muy delicado de varios componentes. Una alteración aunque sea muy ligera de un componente en particular, puede obstaculizar una microemulsión incluso desde su formación. Una persona versada en la materia, no hubiera podido prever, una formulación específica como la de la presente invención a partir de las enseñanzas de los documentos citados por ese despacho. El desarrollo de una microemulsión es un balance muy fino o delicado que debe permanecer estable y el ingrediente activo no debe precipitarse fuera de la emulsión o en la dilución. Una persona versada en la materia no podría tomar una microemulsión de la técnica anterior ya conocida y simplemente cambiar el ingrediente activo. A fin de desarrollar una formulación adecuada, se debe tener en cuenta la pericia, el conocimiento y la capacidad creativa de la persona versada en la materia.

Handwritten notes and signatures in the bottom right corner.

El examinador cita el documento US 5, 726,164 (D1), que se refiere a una composición farmacéutica para la administración intravenosa de un derivado N-benzoil-estaurosporina escasamente soluble. El documento D1 revela la preparación de una nanosuspensión como se puede ver en la página 3, línea 29 de ese documento, un sistema en el cual la estaurosporina y sus derivados son finamente dispersados, como se establece en la página 2, línea 48 a 52 del documento D1. Por el contrario el presente sistema es una microemulsión el cual es un sistema micelar, es decir, disposiciones esféricas formadas por un grupo de moléculas de lípidos en un entorno acuoso, y para formar tal sistema, la estaurosporina es disuelta primero como se describe en las páginas 32 a 34 concernientes a la metodología de los ejemplos 1 a 4.

Resulta claro que a partir de la referencia D1, que la estaurosporina en la formación de una nanosuspensión no es ni debe ser disuelta. Por el contrario, en una microemulsión como en la presente invención se requiere que la estaurosporina sea disuelta y no se encuentre como una simple suspensión.

En este sentido, una persona versada en la materia, enfrentada con el problema de cómo proporcionar composiciones farmacéuticas de N-benzoil-estaurosporina que sean estables y que posean buena biodisponibilidad y variabilidad reducida en los parámetros de biodisponibilidad inter e intra pacientes, y que además sabe que la N-benzoil-estaurosporina presenta problemas de solubilidad, no encontraría ninguna sugerencia a fin de preparar una microemulsión a partir de un documento que enseña la formación de nanosuspensiones, es decir, que hace de lado el problema de la poca solubilidad de la N-benzoil-estaurosporina.

De otra parte, el examinador cita el documento EP 0657164 (D2) el cual hace referencia a una composición farmacéutica que comprende una solución o dispersión de un ingrediente activo de estaurosporina en un glicérido de polialquilenglicol saturado tal como una mezcla de ésteres de ácidos grasos saturados de 8 a 18 átomos de carbono con glicerol y polietilenglicol. Sin embargo, dicha referencia no describe ninguna composición que comprenda un tensoactivo ni tampoco hace mención a una composición capaz de producir estructuras coloidales de manera espontánea, una vez los componentes de la composición lleguen a estar en contacto con un medio acuoso.

Más aún, la patente EP 0657164 (D2) no enseña que la composición farmacéutica deba estar preferiblemente en la forma de precursores micelares como sí se establece en la presente invención. Es así que una persona versada en la materia, que estuviera motivada a solucionar el problema de cómo proporcionar composiciones farmacéuticas de N-benzoil-estaurosporina que sean estables y que posean buena biodisponibilidad y variabilidad reducida en los parámetros de biodisponibilidad inter e intra pacientes, teniendo en cuenta los problemas de solubilidad de la N-benzoil-estaurosporina, no encontraría ninguna sugerencia a fin de preparar una microemulsión como se enseña en la presente solicitud, a partir de un documento que ilustra la

formación de una dispersión de un ingrediente activo de estaurosporina en un glicérido de polialquilen glicol saturado.

Finalmente, el examinador cita el documento ES209180 (D3) que hace alusión a una composición farmacéutica a base de compuestos de la clase de la rapamicina, en forma de un preconcentrado de emulsión o un preconcentrado de micro-emulsión, para administración por vía oral. El vehículo del compuesto incluye una fase hidrofílica, una fase lipofílica y un tensoactivo.

La preparación de una microemulsión según el documento D3, contiene rapamicina, la cual tiene una estructura completamente distinta a la de la estaurosporina. Es así que por ejemplo, la rapamicina tiene 18 átomos más de carbono, 10 átomos más de oxígeno y 53 átomos más de hidrógeno, la rapamicina es un macrólido en tanto que la estaurosporina es un sistema policíclico. Aún más, ciertamente una persona versada en la materia no podría esperar que una formulación, en especial tal formulación sensible como una microemulsión sería adecuada para dos compuestos de estructuras completamente diferentes. Incluso, la persona versada en la materia tampoco podría exactamente saber desde un comienzo qué componentes serían necesarios para formar una microemulsión con una estaurosporina como ingrediente activo.

En cuanto a la afirmación del examinador de acuerdo con la cual *"En estos tres documentos se puede apreciar que ya son conocidas las dispersiones de N-benzoil-estaurosporina donde se emplea como medio dispersante agentes tensioactivos empleados convencionalmente tales como los "tween" y agentes hidrofílicos tales como los derivados de glicol. Así mismo, también es conocido el empleo de agentes lipofílicos para el mencionado medio dispersante"*, me permito manifestar que el examinador debe procurar identificar las características técnicas de la invención que son diferentes con aquellas de la técnica más cercana. Una de estas diferencias radica en que la presente solicitud hace un énfasis especial en que el tensoactivo debe tener un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico mayor de 10 y el co-tensioactivo debe tener un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico menor de 10. Otra diferencia clara que existe es que en la presente invención la N-benzoil-estaurosporina se encuentra en la forma de un precursor micelar, rasgo técnico que tampoco se muestra en la técnica anterior.

Estas diferencias resuelven el problema de cómo proporcionar composiciones farmacéuticas de N-benzoil-estaurosporina que sean estables y que posean buena biodisponibilidad y variabilidad reducida en los parámetros de biodisponibilidad inter e intra pacientes. Sobre éste particular, se dirige la atención del examinador a los ejemplos 1 a 4 de la memoria descriptiva de la presente solicitud, que enseña formulaciones cuyas composiciones se encuentran enunciadas en la tabla 1. En estos ejemplos, se ilustra la estabilidad de las formulaciones que contienen N-benzoil-estaurosporina de acuerdo con la invención, toda vez que no muestran separación de fases ni precipitación, permaneciendo transparentes.

De igual manera, en el ejemplo 5, se describe la manera cómo se llevaron a cabo los análisis de parámetros farmacocinéticos (Tabla 2, página 37) y los perfiles en plasma de N-benzoil-estaurosporina (figuras 1, 2 y 3) de composiciones de

acuerdo con la presente invención en un modelo animal. En efecto, las figuras 1, 2 y 3 ilustran que las composiciones que contienen N-benzoil-estaurosporina, poseen un **alto nivel de biodisponibilidad**, toda vez que en dichas gráficas se muestra las concentraciones en plasma a nivel individual o en promedio de la N-benzoil-estaurosporina en los perros 1 a 8 luego de la administración oral de dosis individuales de 50 miligramos.

La persona versada en la materia, no hubiera podido prever o anticipar los resultados de **la biodisponibilidad mejorada de las composiciones de N-benzoil-estaurosporina** de acuerdo con la presente invención a partir de las enseñanzas de las tres referencias citadas por ese despacho. Si bien, las formulaciones de composiciones farmacéuticas deben proporcionar una buena biodisponibilidad, una persona versada en la materia no hubiera estado en la posibilidad de predecir con alguna certeza qué excipientes podrían ser útiles para un producto específico como las composiciones farmacéuticas de N-benzoil-estaurosporina de la presente invención.

A fin de encontrar formulaciones orales adecuadas es un problema particular en el caso de la N-benzoil-estaurosporina, debido a su baja solubilidad. Por ende, solo en el caso de este compuesto una persona versada en la materia prácticamente no estaría en la capacidad de predecir qué combinaciones particulares de excipientes son capaces de proporcionar una formulación que tenga buenas características de biodisponibilidad.

En este sentido, las cuestiones que el examinador debe plantearse respecto al nivel inventivo de la presente invención, ahora a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio, deben estar basadas en los indicios de la existencia del mismo, como así se establece 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"* del 2004, publicado en la página Web de la Comunidad Andina, en la página 81, numeral 10.4.

Me permito presentar un cuadro que muestra un paralelo entre los indicios del nivel inventivo de la presente invención y aquellos de la técnica anterior:

Indicio	Técnica anterior	Presente invención
El carácter inesperado del resultado	D1-Derivados de estaurosporina que son capaces de formar sistemas finamente dispersados que son homogéneos y estables para formas de dosificación intravenosa.	Composiciones de N-benzoil-estaurosporina, solubilizada en una concentración suficientemente alta para administración oral sin mostrar precipitación del agente activo.
	D2-Dispersión de un ingrediente activo de estaurosporina en un glicérido de ácido graso saturado modificado con polialquilenglicol.	
	D3-Composiciones estables de	

c. b.?

	<u>macrólidos</u> que disponen de alta eficacia de absorción.	
El hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior	El prejuicio de la escasa solubilidad de los derivados de estaurosporina (D1 y D2) y la ciclosporina en una composición galénica (D3).	El prejuicio de la escasa solubilidad de la N-benzoil-estaurosporina.
La sorprendente sencillez de la solución propuesta	Derivados de estaurosporina junto con un copolímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno, un fosfolípido y excipientes solubles en agua para inyección (D1). Dispersiones de estaurosporina en un glicérido de polialquilenglicol saturado (D2). Un vehículo que comprende tres fases para realizar una composición farmacéutica de un macrólido. (D3)	Una composición farmacéutica para administración oral, que comprende 1) N-benzoil-estaurosporina, 2) 1,2-propilenglicol o un polietilenglicol, y 3) un tensoactivo seleccionado del grupo que consiste de polioxietilenos, poligliceroles y polioles relacionados, copolímeros de óxido de polialquilenos, un aceite de ricino de polioxietileno, un alquiléter de polioxietileno, y un polisorbato.”
El hecho de haber superado dificultades técnicas reales	Nivel aceptable de biodisponibilidad, solubilidad.	Alto nivel de biodisponibilidad, solubilidad y reducción en la variabilidad de la respuesta a la dosis inter e intra pacientes.
La originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva	La utilización de todos los componentes anteriormente mencionados.	Utilización de unos pocos componentes definidos.

El hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha.	Necesidad de proporcionar composiciones que mejoren la escasa solubilidad y biodisponibilidad de derivados de estaurosporina y de ciclosporina en el caso de D3.	Necesidad de proporcionar composiciones que mejoren sustancialmente la escasa solubilidad y aumentan la biodisponibilidad de la N-benzoil-estaurosporina.
--	--	---

De la tabla anterior, se concluye que sí existen indicios que identifican la existencia del nivel inventivo de la presente invención, ya que ésta realiza un aporte al estado de la técnica al brindar una solución al problema de la solubilidad, biodisponibilidad y variabilidad en la respuesta a la dosis Inter e intra pacientes de composiciones farmacéuticas que contienen N-benzoil-estaurosporina. A este respecto, dirijo la atención del examinador a los análisis de parámetros farmacocinéticos de la Tabla 2, ubicados en la página 37 de la descripción y a los perfiles en plasma de N-benzoil-estaurosporina (figuras 1, 2 y 3) de composiciones de acuerdo con la presente invención en un modelo animal. De hecho, las figuras 1, 2 y 3 ilustran que las composiciones que contienen N-benzoil-estaurosporina de acuerdo con esta invención, poseen un alto nivel de biodisponibilidad, toda vez que en dichas gráficas se muestra las concentraciones en plasma a nivel individual o en promedio de la N-benzoil-estaurosporina en los perros 1 a 8, después de la administración oral de dosis individuales de 50 miligramos, de esta manera se establecen dichos aportes al estado de la técnica.

Otra manera mediante la cual el examinador debe juzgar la actividad inventiva de la invención es plantearse y responder las siguientes preguntas:

- ¿Estaba un técnico de conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?
- ¿de resolverlo en la forma en que se reivindica? y
- ¿de prever el resultado?

En cuanto a la primera pregunta, el problema que existía en la técnica en particular a la baja solubilidad, biodisponibilidad y variabilidad en la respuesta a la dosis de la N-benzoil-estaurosporina, era ya conocido. No obstante, respecto a la forma de resolverlo como ahora se reivindica, no hubiera sido posible, ya que como se expuso más arriba, la persona versada en la materia no encontraría motivación alguna a partir de los documentos citados uno a uno o en combinación, que le sugiriera composiciones farmacéuticas de N-benzoil-estaurosporina con las cuales se llegara a los resultados de más alta biodisponibilidad, solubilidad y reducción de la variabilidad en la respuesta a la dosis en pacientes, como se establece en la presente invención.

De lo anterior, se colige que la presente invención si tiene altura inventiva ya que la respuesta es negativa para dos de las tres preguntas en el presente caso y según la "Guía para los Países en Desarrollo sobre el Examen de las Solicitudes de Patentes de la

122-9
430

OMPP' de 1982, basta con que una de las tres respuestas sea negativa para que exista la actividad inventiva.

En conclusión, queda demostrado que la presente solicitud sí posee nivel inventivo a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio sobre las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, motivo por el cual solicito conceder el privilegio de patente.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

12308
731

2308

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00000007 Folios: 13
Fecha (AMD): 2005-06-01 16:11:37
tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 48,904
FECHA : JUNIO 30 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BOCCAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35418865	30/06/2005	4,210,000.00

***** CONCEPTO *****

CONT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
	TOTAL :	\$ 91,000.00

SE: NOVENTA Y UNO MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

124 #
A32

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral, que comprende
 - 1) N-benzoil-estaurosporina,
 - 2) 1,2-propilen glicol o un polietilen glicol, y
 - 3) un tensoactivo seleccionado del grupo que consiste de polioxietilenos, poligliceroles y polioles relacionados, copolímeros de óxido de polialquileno, un aceite de ricino de polioxietileno, un alquiléter de polioxietileno, y un polisorbato.
2. Una composición farmacéutica para administración oral la cual comprende N-benzoil-estaurosporina en la forma de un precursor micelar.
3. Una composición según la reivindicación 1 que comprende un componente lipofílico.
4. Una composición según la reivindicación 1 que comprende etanol como un co-componente hidrofílico.

12512
133

5. Una composición según la reivindicación 1, en donde el tensoactivo es seleccionada del grupo que consiste de polioxietilenos, poligliceroles y polioles relacionados, y copolímeros de óxido de polialquileno.
6. Una composición según la reivindicación 1, en donde el tensoactivo es seleccionado del grupo que consiste de un aceite de ricino de poloxietileno, un éter de alquilo de polioxietileno, y un polisorbato.
7. Una composición según la reivindicación 1, en donde el tensoactivo que tiene un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico mayor que 10, y un co-tensoactivo que tiene un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico menor de 10.
8. Una composición según la reivindicación 1, en donde el tensoactivo seleccionado a partir del grupo que consiste en un aceite de ricino de polioxietileno, un alquiléter de polioxietileno, y un polisorbato y un aceite vegetal etoxilado transesterificado como un co-tensoactivo.
9. Una composición según la reivindicación 1, en donde el tensoactivo que tiene un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico mayor de 10, y que comprende además glicérido de ácido graso como un componente lipofílico

126 13
134

10. Una composición según la reivindicación 1, en donde el tensoactivo es seleccionado a partir del grupo que consiste en un aceite de ricino de polioxietileno, un alquiléter de polioxietileno, y un polisorbato, y un componente lipofílico seleccionado a partir del grupo que consiste en un aceite de coco fraccionado, un glicérido de aceite de maíz, y un mono- ó diglicérido acetilado.

11. Una composición según la reivindicación 1 para administración oral en donde el agente activo es N-benzoilestaurosporina.

23.5. ADICION DE COMBINACIONES HIDROTROPICAS

Por mecanismos no completamente aclarados todavia, ciertas sustancias con grupos moleculares polares marcadamente hidrófilos aumentan la hidrosolubilidad de otras sustancias. Con fines farmacéuticos, se utilizan preferentemente sustancias que contienen hidroxilos-carboxilos, como alcoholes univalentes y polivalentes (etanol, propilenglicol, glicerina, sorbitol), éteres (gliceroetiléter, dietilenglicol) y ésteres (glicolmonoacetato, glicoldipropionato). De este efecto hidrotrópico es probablemente responsable la potencia de combinación de los puentes de hidrógeno, la formación parcial de complejos y la disminución de la tensión superficial del agua.

Tabla 52. Disolventes y ejemplos de empleo

Disolvente	Ejemplos de empleo	Notas
Alcoholes monovalentes		
Etanol	Glucósidos digitálicos	Empleo entre 10 y 40 %
Isopropanol		
Alcohol benzílico		
Alcoholes polivalentes		
1.2-propilenglicol	Fenobarbital sódico Pentobarbital Sales de reserpina, quinidina, atropina, efedrina, codeína Sulfamidas y otros numerosos medica- mentos	Indoloro, tolerable, puede usarse sin diluir para inyec- ciones i. m., pero, por lo general, se usa diluido al 10-60 %; Buena estabilidad para medicamentos fácilmente hidrolizables
1.3-butilenglicol	Morfina clorhidrato Metadona clorhidrato Petidina clorhidrato Cortisona	Algo más tóxico que el propilenglicol
Hexanglicol	Hidrocortisona	
Glicerina	Numerosos medica- mentos	Máxima tolerancia: 5 %
Esteres		
Glicol monoacetato		
Glicol diacetato		
Glicol propionato		
Glicol dipropionato		
Propilenglicol propionato		
Eteres		
Dietilenglicol monoetiléter		
Dietilenglicol dimetiléter	Cloranfenicol	
Dietilenglicol butiléter		
Glicol etiléter		
Glicol dietiléter		
Trietilenglicol		

Disolvente	Ejemplos de empleo	Notas
Poliétilenglicoles	Barbitales Sulfanilamida	Con pesos moleculares en- tre 200 y 600 se usan para au- mentar la solubilidad y aumen- tar la estabilidad y tolerancia re- sultado del propilenglicol Sin diluir irrita a los tejidos diluido se tolera bien; Puede prolongar la estab- ilidad y actividad de los medi- camentos
Poliétilenglicol éter del tetrahidrofurfuril-alcohol	Procaina Lidocaina Cloranfenicol Acetilcolina Antibióticos	
Sales de ácidos orgánicos		
Sodio benzoato	Cafeína	
Sodio salicilato	Cafeína	
Sodio acetato	Teofilina	
Hidroxiaácidos alifáticos polibásicos y sus sales		
Ácidos carboxílicos aromáticos		
Acido tartárico		
Acido cítrico		
Acido benzóico		
Acido hidroxibenzóico		
Acido 4-aminobenzóico		
Acido ftálico		
Amidas y otras combinaciones nitrogenadas*		
Acetamida	Riboflavina Tioacetazona	Para soluciones inyectables preferible la acetamida diluida
Metilacetamida	Riboflavina Tioacetazona Fenobarbital	
Dimetilacetamida	Tioacetazona Fenobarbital Reserpina Cloranfenicol Tetraciclina clorhidrato Oxitetraciclina clorhidrato Barbitúricos	Utilizable solamente a baja concentración (30 mg/kg/día)
Dietilacetamida	Alcanfor Tetraciclina-calcio	
Gentisinamida	Riboflavina	
Amida del ácido nicotínico	Riboflavina	
Oxamida del ácido láctico	Oxitetraciclina-calcio	
Urea	Numerosos medicamentos	
Etilurea	Barbital, entre otros	
Fenazona	Quinidina clorhidrato	
Polivinilpirrolidona	Rifamicina	
Etilendiamina	Bases púricas	
Dietanolamina	Bases púricas	

*Algunos derivados amídicos de ácidos carboxílicos se ha sospechado recientemente de efectos tóxicos, por lo que se recomienda abandonar el empleo de estos compuestos y aclarar dicho problema.

VOIGT, R., BORNSCHIEIN, M. "Farmakologische Pharmazie". 1982. Ed. Acetabla.

23.5. ADICION DE COMBINACIONES HIDROTROPICAS

Por mecanismos no completamente aclarados todavía, ciertas sustancias con grupos moleculares polares marcadamente hidrófilos aumentan la hidrosolubilidad de otras sustancias. Con fines farmacéuticos, se utilizan preferentemente sustancias que contienen hidroxilos-carboxilos, como alcoholes univalentes y polivalentes (etanol, propilenglicol, glicerina, sorbitol), éteres (gliceroetiléter, dietilenglicol) y ésteres (glicolmonoacetato, glicoldipropionato). De este efecto hidrotrópico es probablemente responsable la potencia de combinación de los puentes de hidrógeno, la formación parcial de complejos y la disminución de la tensión superficial del agua.

Tabla 52. Disolventes y ejemplos de empleo

Disolvente	Ejemplos de empleo	Notas
Alcoholes monovalentes		
Etanol	Glucósidos digitálicos	Empleo entre 10 y 40 %
Isopropanol		
Alcohol benzílico		
Alcoholes polivalentes		
1.2-propilenglicol	Fenobarbital sódico Pentobarbital Sales de reserpina, quinidina, atropina, efedrina, codeína Sulfamidas y otros numerosos medica- mentos	Indoloro, tolerable, puede usarse sin diluir para inyec- ciones i. m., pero, por lo general, se usa diluido al 10-60 %. Buena estabilidad para medicamentos fácilmente hidrolizables
1.3-butilenglicol	Morfina clorhidrato Metadona clorhidrato Petidina clorhidrato Cortisona Hidrocortisona Numerosos medica- mentos	Algo más tóxico que el propilenglicol
Hexanglicol		
Glicerina		Máxima tolerancia: 5 %
Esteres		
Glicol monoacetato		
Glicol diacetato		
Glicol propionato		
Glicol dipropionato		
Propilenglicol propionato		
Eteres		
Dietilenglicol monoetiléter		
Dietilenglicol dimetiléter	Cloranfenicol	
Dietilenglicol butiléter		
Glicol etiléter		
Glicol dietiléter		
Trietilenglicol		

Tabla 52. Disolventes y ejemplos de empleo (continuación)

Disolvente	Ejemplos de empleo	Notas
Polietilenglicoles	Barbitales Sulfanilamida	Con pesos molecul 200 y 600 se usan rar la solubilidad y estabilidad y tolera to del propilenglic Sin diluir irrita a l diluído se tolera bi Puede prolongar la y actividad de los mentos
Polietilenglicol éter del tetrahidrofurfuril-alcohol	Procaina Lidocaina Cloranfenicol Acetilcolina Antibióticos	
Sales de ácidos orgánicos		
Sodio benzoato	Cafeína	
Sodio salicilato	Cafeína	
Sodio acetato	Teofilina	
Hidroxiácidos alifáticos polibásicos y sus sales		
Ácidos carboxílicos aromáticos		
Ácido tartárico		
Ácido cítrico		
Ácido benzoico		
Ácido hidroxibenzoico		
Ácido 4-aminobenzoico		
Ácido ftálico		
Amidas y otras combinaciones nitrogenadas*		
Acetamida	Riboflavina Tioacetazona	Para soluciones in preferir la aceta hilada
Metilacetamida	Riboflavina Tioacetazona Fenobarbital	
Dimetilacetamida	Tioacetazona Fenobarbital Reserpina Cloranfenicol Tetraciclina clorhidrato Oxitetraciclina clorhidrato	Utilizable sólo mer ña concentración (30 mg/kg/día)
Dietilacetamida	Barbitúricos Alcanfor Tetraciclina-calcio	
Gentisinamida	Riboflavina	
Amida del ácido nicotínico	Riboflavina	
Oxamida del ácido láctico	Oxitetraciclina-calcio	
Urea	Numerosos medicamentos	
Etilurea	Barbital, entre otros	
Fenazona	Quinidina clorhidrato	
Polivinilpirrolidona	Rifamicina	
Etilendiamina	Bases púricas	
Dietanolamina	Bases púricas	

* En algunos derivados amídicos de ácidos carboxílicos se ha sospechado recientemente de efectos tóxicos, por lo que se recomienda abandonar el empleo de estos compuestos.

Los correspondientes ésteres de los ácidos laurico, palmítico, estearico y oléico se han comercializado con la denominación genérica Span® (A. Crill®) (tabla 35). Estos discutidos Tensidos en ningún caso son sustancias puras, sino mezclas. La esterificación de mezclas Sorbitan-Sorbido es efectuada de tal manera que, por término medio, por 1 Mol de resto de Sorbitan intervienen 1 ó 3 restos de ácido graso.

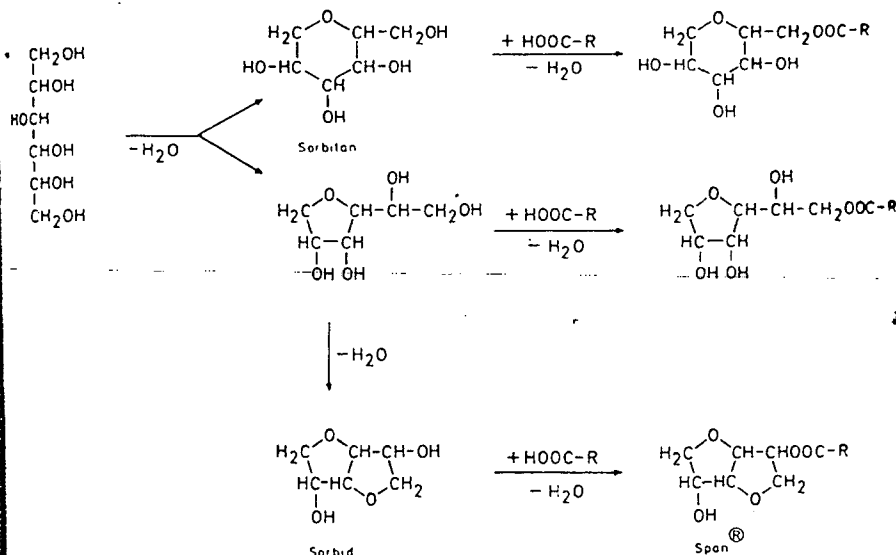


Tabla 35. Esteres parciales de ácidos grasos con Sorbitan

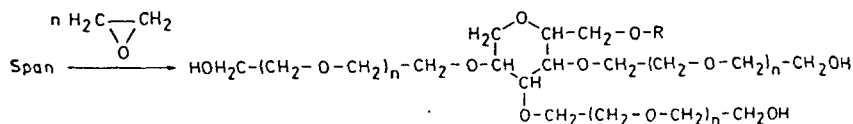
Nombre comercial	Denominación química	Indice HLB (± 1)
Span 20	Sorbitan-monolaurato	8,6
Span 40	Sorbitan-monopalmitato	6,7
Span 60	Sorbitan-monoestearato	4,7
Span 65	Sorbitan-triostearato	2,1
Span 80	Sorbitan-monooleato	4,3
Span 85	Sorbitan-trioleato	1,8

Tipo: Emulgentes A/O.

17.4.4.4. Esteres parciales de ácidos grasos con polioxitilensorbitano

El grupo de ésteres parciales de los Span es responsable de la formación de emulsiones

ésteres de ácidos g con Sorbitan, se obtienen sustancias hidrófilas, representadas por emulgentes de tipo O/A, en las que puede influirse sobre la hidrofilia variando la longitud de las cadenas de polioxietileno. Estos ésteres de ácidos grasos con polioxietilensorbitan se conocen con el nombre genérico de Tween® (tabla 36).



Denominación	R	n
Tween 20	Resto de ácido láurico	aprox. 6
Tween 40	Resto de ácido palmítico	aprox. 6
Tween 60	Resto de ácido esteárico	aprox. 6
Tween 61	Resto de ácido esteárico	aprox. 2
Tween 80	Resto de ácido oléico	aprox. 6
Tween 81	Resto de ácido oléico	aprox. 2

Tabla 36. Esteres parciales de ácidos grasos con polioxietilensorbitan

Nombre comercial	Denominación química	Índice HLB (± 1)
Tween 20	Polioxietilen-(20)-sorbitan-monolaurato	16,7
Tween 21	Polioxietilen-(4)-sorbitan-monolaurato	13,3
Tween 40	Polioxietilen-(20)-sorbitan-monopalmitato	15,6
Tween 60	Polioxietilen-(20)-sorbitan-monosteárate	14,9
Tween 61	Polioxietilen-(4)-sorbitan-monosteárate	9,6
Tween 65	Polioxietilen-(20)-sorbitan-triosteárate	10,5
Tween 80	Polioxietilen-(20)-sorbitan-monooléato	15,0
Tween 81	Polioxietilen-(5)-sorbitan-monooléato	10,0
Tween 85	Polioxietilen-(20)-sorbitan-trioleato	11,0

Tipo: Emulgente O/A.

Desventajas: Sabor a jabón.

El Sorbimacrogol-oleato equivale al Tween 80® y, es un éster obtenido a partir de cantidades equimolares de ácido oléico y Sorbitol o, alternativamente, Sorbitol-anhidrido, que se eterifica con etilenoóxido en una relación molar 1:20, por término medio.

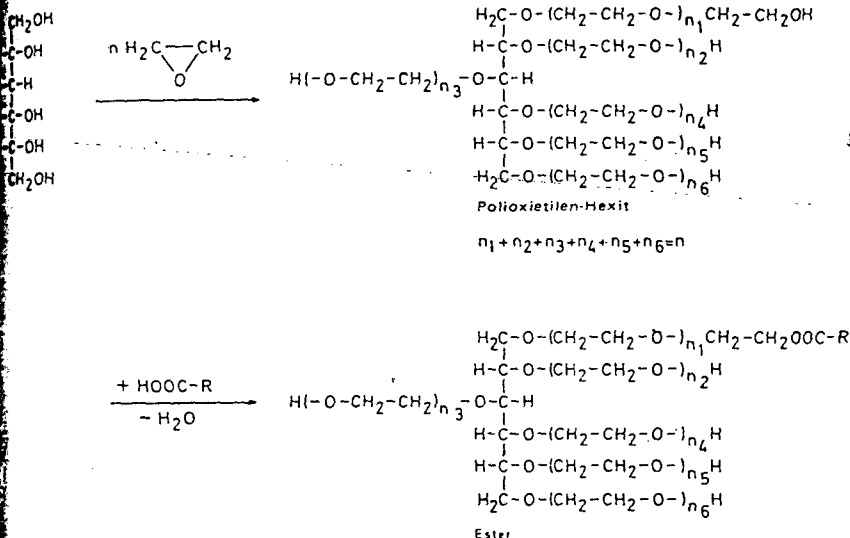
17.4.4.5. Eter de Sorbitol con polioxietileno

En contraste con Tween® estas sustancias derivan directamente del Sorbitol, pero también se han comercializado con esta denominación otros derivados polioxietilénicos.

En primer lugar se hace referencia a los ésteres de los ácidos grasos con polioxietileno.

Tabla 37. Eteres de Sorbitol con polioxietileno

Nombre comercial	Denominación química	Índice HLB (± 1)
G-1702	Polioxietilen-Sorbita-Cera de abejas-derivado	5,0
G-1425	Polioxietilen-Sorbita-Lanolina-derivado	8,0
G-1256	Polioxietilen-Sorbita-Talolester	9,7
G-1096	Polioxietilen-Sorbita-Hexaoleato	11,4
G-1144	Polioxietilen-Sorbita-Oleato-Laurato	13,2
G-1471	Polioxietilen-Sorbita-Lanolina-derivado	16,0



También en este caso dependen las propiedades (índice HLB) de la longitud de la cadena polioxietilénica, entre otras cosas (tabla 37).

Tipo: Emulgentes A/O, ó O/A, en dependencia con el índice HLB.

17.4.4.6. Esteres de ácidos grasos con polioxietileno

Los productos de reacción entre ácidos grasos y polioxietilenos con diversa longitud de cadena son también emulgentes. Sus denominaciones comerciales son: Sustancias Myrj®, Cremophor AP® y Cremophor EI® (tabla 38).

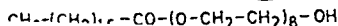


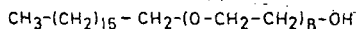
Tabla 38. Esteres de ácidos grasos con polioxietileno

Nombre comercial	Denominación química	Índice HLB (± 1)
Myrj 45	Polioxietilen-estearato	11,1
Myrj 49	Polioxietilen-estearato	15,0
Myrj 51	Polioxietilen-estearato	16,0
Myrj 52	Polioxietilen-estearato	16,9
Myrj 53	Polioxietilen-estearato	17,9
Myrj 59	Polioxietilen-estearato	18,8
Cremophor		
AP sólido	Polioxietilen-400-monostearato	11,6
Cremophor EL	Polioxietilen-ricinoleato	13,3

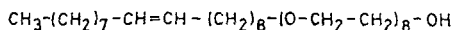
Tipo: Emulgentes O/A.

17.4.4.7. Eteres de alcoholes grasos con polioxietileno

Poseen estructura éterea las combinaciones que proceden de la reacción del polioxietileno con alcoholes superiores monovalentes. Son estables frente a los álcalis (tabla 39). Su denominación comercial genérica es la de sustancias Brij[®] y Cremophor A[®] (sólido y líquido).



Cremophor A sólido[®]



Cremophor A líquido[®]

Tabla 39. Eteres de alcoholes grasos con polioxietileno

Nombre comercial	Denominación química	n	Índice HLB (± 1)
Brij 30	Polioxietilen-laurileter	4	9,7
Brij 35	Polioxietilen-laurileter	23	16,9
Brij 52	Polioxietilen-cetileter	2	5,3
Brij 56	Polioxietilen-cetileter	10	12,9
Brij 58	Polioxietilen-cetileter	20	15,7
Brij 72	Polioxietilen-estearileter	2	4,9
Brij 76	Polioxietilen-estearileter	10	12,4
Brij 78	Polioxietilen-estearileter	20	15,3
Brij 92	Polioxietilen-oleileter	2	4,9
Brij 96	Polioxietilen-oleileter	10	12,4
Brij 98	Polioxietilen-estearileter	20	15,3
Cremophor A sólido	Polioxietilen-estearileter		
Cremophor A líquido	Polioxietilen-oleileter		

n Número de unidades de etilénóxido

17.4.4.8. Esteres de ácidos grasos con sacarosa

Los tensioactivos de base azucarada han adquirido gran interés, especialmente en USA, porque la producción industrial de ésteres de sacarosa ha permitido la fabricación de tensioactivos no iónicos baratísimos. La síntesis de estos tensioactivos se basa en la transesterificación del éster metílico del correspondiente ácido graso con azúcar, en presencia de potasio-carbonato como catalizador. Según las condiciones de la reacción se produce una mezcla de monoésteres y diésteres que, por la sacarosa en exceso, se transforma predominantemente en monoéster. La nueva esterificación de la sacarosa tiene lugar en el anillo de fructosa y conduce a la obtención de diésteres y ésteres superiores (tabla 40).

Tipo: Emulgentes O/A.

Los ésteres sacáridos son un polvo blanco o amarillento, insolubles en agua hasta el monolaurato (soluble hasta el 30 %), pero dispersables. Son parcialmente solubles en etanol. La introducción de grupos hidrófilos (como $-\text{OH}$, ó $-\text{NH}_2$) en el resto hidrófobo, mejora notablemente la hidrosolubilidad. Por ejemplo, el éster del ácido 12-hidroxiestearinsacárido se disuelve en agua a $57-60^\circ \text{C}$, en contraste con las combinaciones no hidrofiliadas.

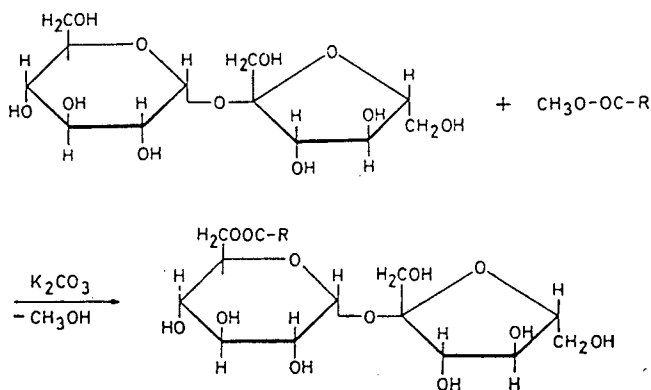
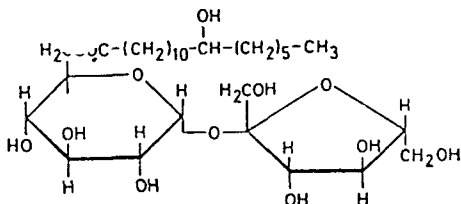


Tabla 40. Esteres de ácidos grasos con sacarosa

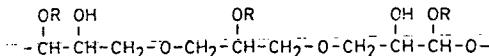
Esteres	Indice HLB
Sacarosa-diestearato	7,0
Sacarosa-dioleato	7,2
Sacarosa-dipalmitato	7,4
Sacarosa-monoestearato	11,2
Sacarosa-monooleato	11,2
Sacarosa-monopalmitato	11,7
Sacarosa-monomiristato	12,3
Sacarosa-monolaurato	13,0



12-hidroxiestearínsacaroasaéster

17.4.4.9. Esteres de ácidos grasos con poliglicerol

A partir de la glicerina, se obtienen poligliceroles por polimerización en medio alcalino.



R = Resto de ácido graso

Esteres de ácidos grasos con poliglicerol

Por eliminación de agua y formación de enlaces etéreos, se pueden obtener polímeros hasta el triacontaglicerol (30 Mol de glicerina). Esterificando los grupos OH con ácidos grasos, y según el número de grupos hidroxilo esterificados y los correspondientes ácidos grasos componentes, se fabrican poliglicerolésteres hidrófilos o lipófilos. fluidos hasta céreos, saturados o insaturados. Su solubilidad varía desde los totalmente liposolubles hasta los totalmente hidrosolubles.

Ejemplo: Drewpole®(USA).

Tipo: Emulgentes predominantemente A/O.

Ventajas: Los ésteres de poliglicerol se han juzgado como fisiológicamente inofensivos: en el organismo, se degradan completamente hasta glicerina y ácidos grasos.

Utilización: Tecnología farmacéutica, cosmética, tecnología de alimentos.

17.4.5. Emulgentes anfóteros

Los emulgentes anfóteros (*Tensides anfóliticos*, *Anfotensides*) son combinaciones químicas que presentan grupos catiónicos y aniónicos en la molécula, ionizados en solución acuosa y que – según las condiciones del medio – confieren a la combinación carácter aniónico o catiónico.

17.4.5.1. Proteínas

Rosas, ungüento de agua de

Crema fría, Cerato de Galeno

Cera de ésteres cetílicos	125	g
Cera blanca	120	g
Aceite de almendras	560	g
Borato de sodio	5	g
Agua de Rosas concentrada	25	mL
Agua purificada	165	mL
Esencia de rosas	0,2	mL

Para hacer alrededor de 1.000 mL

Reducir la cera de ésteres cetílicos y la cera blanca a pequeños trozos, fundirlos en un baño de vapor con el aceite de almendras y continuar calentando hasta que la temperatura de la reacción alcance 70°C. Disolver el borato de sodio en el agua purificada y en el agua de rosas concentrada calentada a 70°C, y agregar gradualmente a la mezcla fundida, agitando rápida y continuamente hasta que se haya enfriado a alrededor de 45°C. Incorporar la esencia de rosas.

Debe estar libre de rancidez. Si el ungüento se ha enfriado, calentarlo suavemente antes de intentar agregar otros ingredientes (véase la USP para las variaciones permitidas).

Historia. Creado por Galeno, el famoso médico-farma-

céutico griego del siglo I de nuestra era, se conoció durante muchos siglos por el nombre de *Unguentum o Ceratum Refrigerans*. Ha cambiado muy poco en las proporciones o método de preparación a lo largo de muchos siglos.

Usos. Es un emoliente y una base para ungüentos. Es una emulsión W/O.

Ungüento hidrófilo

Metilparabeno	0,25	g
Propilparabeno	0,15	g
Lauril sulfato de sodio	10	g
Propilenglicol	120	g
Alcohol estearílico	250	g
Vaselina blanca	250	g
Agua purificada	370	g

Cantidad total aproximada 1.000 g

Fundir el alcohol estearílico y la vaselina blanca en un baño de vapor y calentar hasta aproximadamente 75°C. Agregar los otros componentes, previamente disueltos en el agua y calentados a 75°, y agitar la mezcla hasta que se congele.

Usos. Es una base de ungüento removible con agua para los denominados ungüentos "lavables". Es una emulsión O/W.

Bases y componentes de ungüentos hidrosolubles

Se incluyen en esta sección las bases preparadas a partir de los polímeros superiores del etilenglicol (PEG). Estos polímeros se expenden bajo el nombre comercial de Carbowax. Los polímeros poseen una amplia gama de pesos moleculares. Aquellos con pesos moleculares de 200 a 700 son líquidos; los de pesos moleculares mayores de 1.000 son sólidos similares a las ceras. Los polímeros son solubles en agua, no volátiles y untuosos. No se hidrolizan ni deterioran y no favorecen el crecimiento de mohos. Estas propiedades explican su amplio uso para ungüentos lavables. Se usan mezclas de PEG para dar bases de diferente consistencia, desde las muy blandas a las duras para supositorios.

Éteres glicólicos y sus derivados

Esta clase especial de éteres tiene considerable importancia en tecnología farmacéutica. En este grupo están representados compuestos tanto mono como polifuncionales. El miembro más simple es el óxido

de etileno, $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]$, el éter interno o cíclico del glicol más simple, el etilenglicol $[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]$. Las mono- y diéteres externos del etilenglicol

$[\text{ROCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y $\text{ROCH}_2\text{CH}_2\text{OR}]$ se conocen bien debido a las amplias investigaciones realizadas por Union Carbide.

Preparación. En presencia de NaOH a temperaturas del orden de 120 a 135°C y bajo una presión total de alrededor de 4 atmósferas, el óxido de etileno reacciona con el etilenglicol para formar compuestos con la fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$, que se conocen comúnmente como polímeros de condensación y se denominan polietilén (o polioxietilén) glicoles. Otros glicoles además del etilenglicol tienen capacidades similares, y el término genérico comercial adoptado para todo el grupo es el de polialquilen (o polioxialquilen) glicoles.

Nomenclatura. Debe hacerse notar que estos polímeros de condensación son bifuncionales; es decir, contienen enlaces tanto éter como alcohol. El compuesto en el cual $n = 1$ es el comercialmente importante dietilenglicol $[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]$, y su éter

interno es el familiar dioxano $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}]$. Los monoéteres y diéteres derivados del dietilenglicol tienen las fórmulas $\text{ROCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y $\text{ROCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$. Los primeros se denominan habitualmente "Carbitols" y los últimos "Cello-solves", marcas registradas de Union Carbide.

GENNAKO, D., "Farmacia Remington". Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 19° ed. 1995. PP: 2148, 2149, 2154.

131

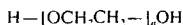
Los polietilenglicoles se diferencian en la nomenclatura comercial agregando un número al nombre, que representa el peso molecular promedio. Así, el polietilenglicol 400 tiene un peso molecular promedio de alrededor de 400 (los valores obtenidos midiendo muestras comerciales varían entre 380 y 420), correspondiendo a un valor de n para este polímero en particular de aproximadamente 8. Se han producido polímeros en los cuales el valor de n alcanza los cientos. Hasta un $n =$ aproximadamente 15, los compuestos son líquidos a temperatura ambiente, aumentando la viscosidad y el punto de ebullición a medida que aumenta el peso molecular. Los polímeros superiores son sólidos cerosos que se denominan comercialmente *Carbowaxes* (otro nombre registrado de Union Carbide).

Debe observarse que la presencia de los dos grupos hidroxilo terminales en los polialquilenglicoles hace posible la formación de derivados tanto éter como éster, varios de los cuales son productos que se encuentran en el comercio.

Usos. Debido a su presión de vapor, solubilidad, poder solvente, higroscopicidad, viscosidad y características lubricantes, los polialquilenglicoles o sus derivados sirven para muchas aplicaciones como reemplazantes efectivos de la glicerina y de los aceites insolubles en agua. Se usan bastante para conferir plasticidad, como lubricantes, acondicionadores y agentes de acabado en el procesamiento de telas y gomas. También son importantes como agentes emulsionantes y como dispersantes para sustancias tan diversas como colorantes, resinas, aceites, insecticidas y diferentes tipos de productos farmacéuticos. Además se emplean a menudo como componentes de bases para ungüentos y en muchas preparaciones cosméticas.

Polietilenglicoles

α -hidro- ω -hidroxi-poli(oxi-1,2-etanodifilo): Carbowaxes (Union Carbide); Atpeg (Zeneca)



Polietilenglicoles [25322-68-3].

Preparación. Se hace reaccionar etilenglicol con óxido de etileno en presencia de NaOH a temperaturas entre 120 a 135°C bajo una presión de aproximadamente 4 atm.

Descripción. Los polietilenglicoles 200, 300, 400, y 600 son líquidos lípidos, viscosos, a temperatura ambiente. Los polietilenglicoles 900, 1.000, 1.450, 3.350, 4.500 y 8.000 son sólidos cerosos blancos. En condiciones básicas, los glicoles no se hidrolizan o deterioran. A medida que aumenta su peso molecular, disminuyen su solubilidad en agua, presión de vapor, higroscopicidad y solubilidad en solventes orgánicos; al mismo tiempo, entra en el intervalo de congelación o fusión, la densidad, temperatura de ignición y la viscosidad. Si estos compuestos entran en igni-

ción, los incendios pequeños deben extinguirse con dióxido de carbono o extinguidores a químicos y los focos mayores, con extinguidores de espuma tipo "alcohol".

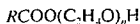
Solubilidad. Todos los miembros de esta clase se disuelven en agua para formar soluciones limpiadas y son solubles en muchos solventes orgánicos.

Usos. Los polietilenglicoles poseen un amplio margen de solubilidades y compatibilidades, lo que les confiere utilidad en preparaciones farmacéuticas y cosméticas. Su suavidad los hace muy aceptables para productos para el cabello, lociones para manos, cremas bronceadoras, lociones para las piernas, cremas de afeitar y cremas para la piel (p. ej., puede prepararse un ungüento de peróxido que es estable usando estos compuestos, mientras que las bases oleosas inactivan el peróxido). Su uso en ungüentos lavables se discute en *pomadas* (pág. 2426). También se usan para hacer supositorios, cremas con hormonas, etc. Véase *Ungüentos de polietilenglicol* (más adelante) y *Éteres glicólicos* (antes). El polietilenglicol líquido 400 y el polietilenglicol sólido 3.350 sólido, usados en la proporción especificada (o en la variante permisible de ella) en el ungüento de polietilenglicol oficial, proporcionan una base para ungüentos hidrosoluble usada en la formulación de muchas preparaciones dermatológicas. Los polietilenglicoles sólidos, cerosos, solubles en agua, se usan con frecuencia para aumentar la viscosidad de los polietilenglicoles líquidos y para endurecer las bases de ungüentos y de supositorios. Además, se utilizan para compensar el efecto de otros agentes que descienden el punto de fusión, como el hidrato de cloral, etc., sobre tales bases.

Ungüento de Polietilenglicol USP. *Preparación:* Calentar polietilenglicol 3.350 (400 g) y polietilenglicol 400 (600 g) a baño María a 65°C. Dejar enfriar y agitar hasta que se congele. Si se desea una preparación más firme, reemplazar hasta 100 g de polietilenglicol 400 con una cantidad igual de polietilenglicol 3.350. Si debe incorporarse entre un 6 y un 25% de una solución acuosa a este ungüento, reemplazar 50 g de polietilenglicol 3.350 por 50 g de alcohol estearílico. *Usos:* Una base para ungüentos hidrosoluble.

Polioxilo 40, estearato de

Octadecanoato de α -hidro- ω -hidroxi-poli(oxi-1,2-etanodifilo): Myrj (Zeneca)



(RCOO es el resto estearato;
 n es aproximadamente 40)

Monosteato de polietilenglicol [9004-99-3]; es una mezcla de ésteres monosteato y diesteato de polioxietileno, dioles mixtos y los correspondientes glicoles libres, siendo la longitud promedio del polímero equivalente a aproximadamente 40 unidades de oxietileno. El *estearato de polioxietileno 50* es una mezcla similar, en la cual la longitud promedio del polímero es equivalente a alrededor de 50 unidades de oxietileno.

139

húmedo, absorbe agua y también gases como H_2S y SO_2 ; las soluciones son neutras; su densidad no es menor de 1,249 (no menos de 95% de $C_2H_5(OH)_2$); hierve a alrededor de 290° a 1 atm, con descomposición, pero puede destilarse intacta al vacío.

Solubilidad. Miscible con agua, alcohol o metanol; 1 g en alrededor de 12 mL de acetato de etilo o alrededor de 15 mL de acetona; insoluble en cloroformo, éter o aceites fijos y volátiles.

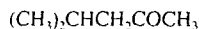
Incompatibilidades. Puede ocurrir una explosión si se tritura glicerina con *agentes oxidantes* fuertes como el *tríóxido de cromo*, el *clorato de potasio* o el *permanganato de potasio*. En soluciones diluidas, las reacciones tienen una velocidad menor, formando varios productos de oxidación. El hierro es un contaminante ocasional de la glicerina y puede ser la causa de un oscurecimiento del color en las mezclas que contienen *fenoles*, *salicilatos*, *taninos*, etcétera.

Con el *ácido bórico* o *borato de sodio* forma un complejo, generalmente denominado como ácido glicerobórico, que es un ácido mucho más fuerte que el ácido bórico.

Usos. Es uno de los productos más valiosos que se conocen en farmacia en virtud de su propiedad como *disolventes*. Es útil como *humectante* para mantener sustancias húmedas, debido a su higroscopicidad. Su sabor agradable y alta viscosidad la hacen apta para muchos fines. Algunos collares y bolsas de hielo modernos contienen glicerina y agua herméticamente selladas dentro de bolsas de goma vulcanizada. Estas últimas se esterilizan sumergiéndolas en una solución germicida y se guardan en el refrigerador hasta que se necesitan. También tiene algunos usos terapéuticos. En su forma anhidra pura, se usa en el ojo para reducir el edema corneano y para facilitar el examen oftalmoscópico. Se utiliza por vía oral como evacuante y, en solución al 50 a 75%, como agente osmótico sistémico.

Metilisobutilcetona

4-Metil-2-pentanona



[108-10-1]; contiene no menos de 99% de $C_6H_{12}O$ (100,16).

Descripción. Líquido transparente, incoloro, móvil, volátil; tenue olor, cetónico y alcanforáceo, destila entre 114 y $117^\circ C$.

Solubilidad. Poco soluble en agua; miscible con alcohol, éter o benceno.

Usos. Es un *desnaturalizante* para el alcohol para fricciones y también un *disolvente* para gomas, resinas, nitrocelulosa, etc. Puede ser irritante para los ojos y las mucosas y, en altas concentraciones, narcótico.

[141-43-5] C_2H_7NO (61,08).

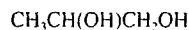
Preparación. Esta acanolamina se prepara convenientemente tratando óxido de etileno con amoníaco.

Descripción. Líquido límpido, incoloro, moderadamente viscoso; olor marcadamente amoniacal; es afectada por la luz; densidad 1,013 a 1,016; destila entre 167 y 173° .

Solubilidad. Miscible en todas proporciones con agua, acetona, alcohol, glicerina o cloroformo; inmisible con éter, solvente hexano o aceites fijos; disuelve muchos aceites esenciales.

Usos. Es un *disolvente* para grasas, aceites y muchas otras sustancias, una necesidad farmacéutica para la *Solución de timerosal* (pág. 1933). Se combina con los ácidos grasos para formar jabones que encuentran aplicación en diferentes tipos de emulsiones como lociones, cremas, etcétera.

Propilenglicol



1,2-Propanodiol [57-55-6] $C_3H_8O_2$ (76,10).

Preparación. El propileno se convierte sucesivamente en su clorhidrina (con $HOCl$), epóxido (con Na_2CO_3) y glicol (con agua en presencia de protones).

Descripción. Líquido límpido, incoloro, viscoso y casi inodoro; sabor ligeramente acre; densidad 1,035 a 1,037; destila por completo entre 184 y $189^\circ C$; absorbe humedad del aire húmedo.

Solubilidad. Miscible con agua, alcohol, acetona o cloroformo; soluble en éter; disuelve muchos aceites volátiles; inmisible con aceites fijos.

Usos. Es un *disolvente*, *conservador* y *humectante*. Véase *Ungüento hidrófilo* (pág. 2148).

Trolamina

2,2',2''-Nitrilotris-etanol; trietanolamina

2,2',2''-Nitrilotrietanol [102-71-6] $N(C_2H_4OH)_3$ (149,19); es una mezcla de alcanolaminas que consiste en su mayor parte en trietanolamina, y contiene algo de dietanolamina $[NH(C_2H_4OH)_2 = 105,14]$ y monoetanolamina $[NH(C_2H_4OH) = 61,08]$.

Preparación. Juntamente con cierta cantidad de monoetanolamina y dietanolamina, por acción del amoníaco sobre el óxido de etileno.

Descripción. Líquido incoloro a amarillo pálido, viscoso, higroscópico; ligero olor a amoníaco; la solución acuosa es muy alcalina; funde a alrededor de $21^\circ C$; densidad 1,120 a 1,128; es una base fuerte y se combina fácilmente hasta con los ácidos débiles para producir sales.

132

140

133

141

2005-12-01
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00009714
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	11262
	Folios	011

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 3 a 39) y las reivindicaciones modificadas 1 a 11 (Folios: 132 a 134).

La presente solicitud reivindica prioridad británica N° GB9903547.9 de 16 de febrero de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Composiciones farmacéuticas de N-benzoil-estaurosporina".

El objeto de la presente solicitud se refiere a composiciones farmacéuticas en donde un agente activo es N-benzoil-estaurosporina, como se da a conocer, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos US 5093330 y sus equivalentes.

Según la descripción, la patente US 5093330 da a conocer específicamente dos formulaciones de tabletas basadas en mezclas de almidón/lactosa en la presencia de sílice coloidal, talco y estearato de magnesio y una formulación de cápsula basada en talco y sílice coloidal. Hemos encontrado que la N-benzoil-estaurosporina presenta dificultades altamente específicas en relación con la administración en general, y con las composiciones farmacéuticas en particular, incluyendo problemas con biodisponibilidad del fármaco y variabilidad en la respuesta a la dosis inter- e intra-pacientes, por ejemplo con respecto a la patente US 5093330. Hemos encontrado que es muy lipofílica y prácticamente insoluble en agua, en los fluidos gástricos e intestinales simulados. Esta baja solubilidad excepcional de la sustancia activa necesitaba un desarrollo de una forma de dosificación no convencional.

De acuerdo con la presente solicitud, ahora se ha encontrado una manera que se pueden obtener composiciones farmacéuticas estables con N-benzoil-

estaurosporina, que tienen características de biodisponibilidad particularmente interesantes, y una variabilidad reducida en los parámetros de biodisponibilidad inter-e intra-sujetos, por ejemplo con respecto a la patente US 5093330. Se ha demostrado que las composiciones De acuerdo con la presente solicitud pueden hacer posible una dosificación de N-benzoil-estaurosporina efectiva, con una mejora concomitante, así como una variabilidad reducida de los niveles de resorción/biodisponibilidad para y entre los pacientes individuales. Se ha encontrado que estas composiciones pueden contener N-benzoil-estaurosporina solubilizada en una concentración suficientemente alta para permitir una administración oral conveniente sin exhibir precipitación del agente activo.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

Una composición farmacéutica para administración oral, que comprende:

- 1) N-benzoil-estaurosporina
- 2) 1,2-propilen glicol o un polietilen glicol, y
- 3) Un tensoactivo seleccionado del grupo que consiste de polioxietilenos, poligliceroles y polioles relacionados, copolímeros de óxido de polialquileno, un aceite de ricino de polioxietileno, un alquiléter de polioxietileno y un polisorbato.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 39/04.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 16/02/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	US 5726164	Nanosuspensions for intravenous administration	10 de marzo de 1998
2	EP 0657164	Pharmaceutical compositions containing staurosporine derivatives	14 de junio de 1995
3	ES 2098180	Una composición farmacéutica a base de compuestos de la clase de la rapamicina	16 de abril de 1997
4	Libro 1	Tecnología Farmacéutica ¹	1982
5	Libro 2	Farmacia Remington ²	1995

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La Solicitud de Patente Colombiana No. 00009714 menciona una composición farmacéutica para administración oral, que comprende:

- 1) N-benzoil-estaurosporina,
- 2) 1,2-propilenglicol o un polietilenglicol, y
- 3) Un tensoactivo seleccionado del grupo que consiste de polioxietilenos, poligliceroles y polioles relacionados, copolímeros de óxido de polialquileño, un aceite de ricino de polioxietileno, un alquiléter de polioxietileno y un polisorbato.

El documento **US 5726164** (folios: 104 a 107) menciona nanosuspensiones de administración vía intravenosa que contiene N-benzoil-estaurosporina y se encuentra en un medio dispersable, que comprende un componente hidrofílico y un tensoactivo que, como bien sabe una persona medianamente versada en la materia, un componente hidrofílico puede ser un propilenglicol o un polietilenglicol.

¹ VOIGT, R., BORNSCHEIN, M. "Tecnología Farmacéutica". Ed. Acribia. Zaragoza. 1982.

² GENNARO, A. "Farmacia Remington". Ed. Médica Panamericana. 19 ed. Buenos Aires. 1995. pp. 2148, 2149, 2154.

El documento **EP 0657164** (folios: 108 a 111) menciona una composición farmacéutica que comprende una solución o dispersión de una estaurosporina, entre las cuales está la N-benzoil-estaurosporina, en un polialquilen glicol glicérido que pueden ser mezclas de ácidos grasos saturados de C₈₋₁₈.

El documento **ES 2098180** (folios: 112 a 119) menciona microemulsiones orales de un antibiótico que comprenden un tensioactivo que puede ser un polioxietileno y un componente hidrofílico que puede ser un propilenglicol.

En estos tres documentos se puede apreciar que ya son conocidas las dispersiones de N-benzoil-estaurosporina donde se emplea como medio dispersante agentes tensioactivos empleados convencionalmente tales como los "tween" y agentes hidrofílicos tales como los derivados de glicol. Asimismo, también es conocido el empleo de agentes lipofílicos para el mencionado medio dispersante.

Las referencias (4) y (5) (folios: 135 a 140) revelan el conocido y amplio empleo de los polioxietilenos y polioles como el propilenglicol y polietilenglicol como agentes humectantes y emulsionantes en preparaciones farmacéuticas en general.

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades citadas.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	US 5726164	1 a 11	Nivel Inventivo
2	EP 0657164	1 a 11	Nivel Inventivo
3	ES 2098180	1 a 11	Nivel Inventivo
4	Libro 1	1 a 11	Nivel Inventivo
5	Libro 2	1 a 11	Nivel Inventivo

Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

El señor solicitante afirma lo siguiente: "... Las novedosas composiciones de esta invención pueden contener la N-benzoil-estaurosporina solubilizada en una concentración lo suficientemente alta para permitir una administración oral conveniente sin mostrar precipitación del agente activo... la formación de una microemulsión es un equilibrio muy delicado de varios componentes... Una persona versada en la materia no podría tomar una microemulsión de la técnica anterior ya

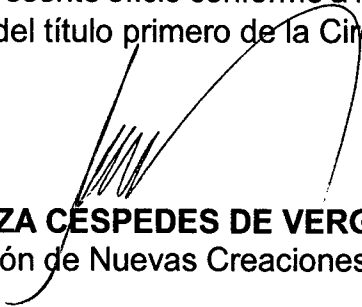
conocida y simplemente cambiar el ingrediente activo..." (Folios: 124 a 129).

Es verdad que en la tecnología de las microemulsiones se deben tener especiales cuidados a la hora de mezclar componentes con agentes activos y calcular las cantidades de cada uno de ellos; no obstante, hay componentes establecidos que se han empleado en tales tipos de preparaciones farmacéuticas y que son de uso habitual, como por ejemplo los polioles y los tensoactivos como los polioxietilenos, poligliceroles, polioles, polisorbatos y demás; esta información puede corroborarse en las referencias (4) y (5) citadas en el presente concepto técnico.

En cuanto a que pueda emplearse un vehículo de una microemulsión conocida en el estado de la técnica para formular otra microemulsión con otro agente activo, es posible para una persona medianamente versada en la materia obviamente realizando las pruebas de rigor para evaluar estabilidad y demás análisis de tipo fisicoquímico, sobre todo cuando se observa que el vehículo está conformado por componentes tan usuales como los polioles (propilenglicol y polietilenglicol) y polioxietilenos (por ejemplo los "tween").

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 01 DIC. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 1883	EXAMINADOR TÉCNICO Código Nº: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código Nº:
------------------------------	---	-----------------------------------