

122 170

CASTELLANOS & CO.

ABOGADOS
Calle 84 A No. 7 A - 08
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 01-022123- -00007-0000

Fec: 2007-02-14 14:18:29 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 2 PATENTES

Evo: 1 REGDEPOSITO

Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 4

E.

S.

D.

Ref.: Expediente No. **01.022.123**

Solicitud de Patente PCT entrada fase nacional para: **COMPOSICIONES
DE SOMATOTROPINA CON MEJORAS PARA ADMINISTRACION POR
JERINGA**

Solicitante: **LG CHEMICAL LTD**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No. **13159** Notificado el **16 de NOVIEMBRE de 2006**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Nivel Inventivo

En primer lugar, quiero poner de presente a su Despacho que el objetivo de la presente invención es el de proveer una composición de somatotropina la cual puede disminuir el dolor y la estimulación de la región afectada en animales medicados así como la ventaja de ser administrado convenientemente mediante disminución del volumen de la composición y el mejoramiento de la inyectabilidad mediante adición de lubricante. Dicho lubricante tiene la ventaja de no presentar efectos sobre las propiedades farmacéuticas y de liberación de la somatotropina.

Adicionalmente, mediante la adición de lubricante, la presente invención soluciona el problema de la composición convencional de somatotropina con acetato de vitamina E relacionado con el elevado contenido de somatotropina debido a la elevada viscosidad del acetato de vitamina A.

Ahora bien, con el fin de demostrar el nivel inventivo de la composición reivindicada en la presente solicitud, procederé a enumerar las ventajas de la misma en relación a los documentos citados por el señor Examinador:

WO 99/43342

El objetivo del documento D1 es el de proveer un método para el incremento de la producción de leche y la disminución de la incidencia de mastitis en el ganado. Con el fin de lograr el anterior objetivo, D1 provee una composición farmacéutica que comprende somatotropina, al menos dos tipos de vitaminas liposolubles que se seleccionan del grupo que consiste de vitamina A, vitamina D y vitamina E, agente de retraso que puede ser lecitina para un efecto de liberación sostenido de somatotropina y agente estabilizante tal como sucrosa, manitol y trehalosa.

A diferencia de D1, la invención reivindicada provee una composición que comprende somatotropina, al menos una de las vitaminas liposolubles como vitamina A, vitamina E o sus derivados y al menos lubricantes farmacéuticamente aceptables los cuales mejoran la baja inyektabilidad a baja temperatura lo cual ha sido un defecto de las formulaciones de somatotropina convencional cuando se utilizan vitaminas.

Por otro lado, quiero poner de presente que el agente estabilizante tiende a inhibir la reacción entre dos o más ^{Sustancias} químicos. Es más, no existe ninguna indicación a lo largo de las enseñanzas del documento D1 relacionado con el hecho de que la sucrosa, el manitol y la trehalosa sean utilizados como lubricantes. Adicionalmente, mediante la utilización de lubricante, la invención reivindicada presenta características distintas de inyektabilidad mejorada en comparación a D1. Por lo tanto, una persona versada en la

materia no habría llegado a la solución dada por la presente invención a partir de las enseñanzas de D1.

US5520927

El objetivo de D2 es el de proveer una composición bioactiva de liberación lenta con el fin de mantener la actividad biológica de polipéptidos bioactivos que presenten una vida media disminuida en vivo. Dentro de los ejemplos de polipéptidos bioactivos se encuentra la somatotropina.

Con el fin de lograr el anterior objetivo, D2 provee una composición que comprende una mezcla liofilizada que incluye somatotropina y un agente de liberación retardante, suspendiendo dicha mezcla liofilizada en un compuesto de tocoferol para formar una suspensión donde dicho compuesto de tocoferol (vitamina E) se adiciona con el fin de disminuir la liberación del polipéptido como la somatotropina que está presente en una cantidad de 1 a 10 % en peso en relación al peso total de la composición.

A diferencia del documento D2, el objetivo de la presente invención es el de proveer una composición que comprende somatotropina y vitaminas con disminución de la frecuencia de inyección, aumento de la producción de leche, disminución de la incidencia de mastitis y especialmente, una mejorada inyectabilidad.

Adicionalmente, la invención reivindicada provee una composición que comprende somatotropina, lubricantes y al menos vitamina A o E y sus derivados donde dichas vitaminas lipídicas solubles se adicionan con el fin de disminuir la incidencia de mastitis. Además, la somatotropina está presente en una cantidad entre 10 a 50% en peso del peso total de la composición.

2. CONCLUSION:

Con la presentación de los nuevos argumentos, es claro que la presente invención tiene nivel inventivo en relación a los documentos D1 y D2 y por

Con la presentación de los nuevos argumentos, es claro que la presente invención tiene nivel inventivo en relación a los documentos D1 y D2 y por lo tanto se han superado las observaciones establecidas por su Despacho, en el examen de patentabilidad.


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70819 del C. Sup. de la Judicatura
Calle 94 A No. 7 A - 09
Teléfonos: 610 74 20

Bogotá, D.C., 14 FEB. 2007
MCA/jdf-4812

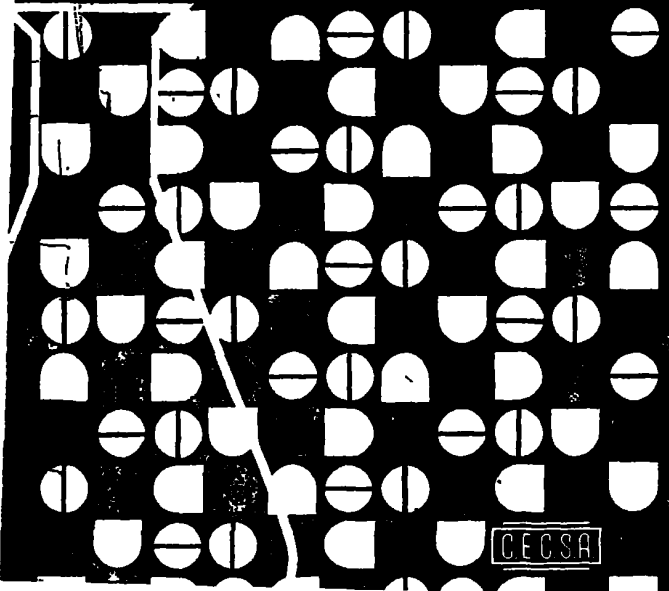
D2

174

Farmacotecnia teórica y práctica

José Helman

TOMO VI



Tercera Impresión
Noviembre de 1982
ISBN-968-26-0189-4
ISBN-968-26-0190-8
C.A. EDITORIAL CONTINENTAL S.A. DE C.V.

D2
A6

Injectables

J HELMAN

51.1 INTRODUCCION

A. Referencias Históricas

La introducción en la práctica médica de un recurso tan útil como la aplicación de inyectables no surgió en la forma que hoy la conocemos, sino luego de muchas observaciones y de paulatinos progresos en las ciencias biológicas y en los conocimientos tecnológicos. Entre las observaciones precursoras se destacan en especial la mecánica de la mordedura de víbora que al ser ejecutada produce la inyección del veneno y luego el empleo de flechas punzantes. También influyó en el desarrollo de la medicación a través de la piel la descripción que hizo William Harvey a principios del siglo XVII, del sistema circulatorio. Esta descripción constituyó una base racional para imaginar y crear la administración de drogas por inyección.

En forma sintética puede determinarse como sigue la historia de esta valiosa forma farmacéutica.

1656 Cristóbal Wren inyecta drogas a un perro usando una pluma de ganso aplicada a una vejiga.

1685 Richard Lower efectúa el primer intento de transfusión sanguínea de animal a

animal. En 1618 Bludell lo hace de hombre a hombre con los resultados imaginables. A raíz de esto se prohibieron las transfusiones, no sólo por los gobiernos sino por la propia Iglesia.

1665 Kiebold realiza una "infusión endovenosa" poniendo al descubierto la vena. En el mismo año Malpighi realiza la primera inyección intraarterial.

1689 Miguel Ettmüller da a conocer una detallada técnica para administrar medicamentos en las venas.

1785 Fourcroy preconiza empíricamente la introducción de medicinas bajo la piel.

1809 Francois Magendie experimenta en animales para elucidar procesos fisiológicos. Prepara algo así como flechas envenenadas cubriendo la extremidad aguzada de una varilla de madera con un extracto, para aplicarla con fuerza en la nalga de perros. Los efectos son letales. Luego se demuestra que el principio activo del extracto estaba constituido por estricnina* (Otro tipo de flecha enve-

* Cabe destacar que en las primeras dos décadas del siglo XIX se produce el aislamiento por primera vez de alcaloides activos de un buen número de drogas, muchas de ellas con acciones como narcosis, atropina, estricnina y otros nombres comunes. La disponibilidad de estos agentes naturalmente activos en plantas desde entonces se utilizó para investigar nuevas acciones para su administración.

nanada, utilizada en sus locas tribales por los indios sudamericanos, esta vez curare, constituyó valioso antecedente para su introducción en la anestesia y diversos estados patológicos de sus principios activos.)

1895 A. J. Lestour, médico francés, publica un trabajo que lleva "Método endodérmico". Consiste éste en la aplicación de un vasoante productor de ampollas sobre la piel. Luego, de producir la reacción, coloca en el lugar el material de ensayo en forma de polvo, solución o pomada.

1891. Robert Christensen, médico escocés, sugiere que las ballestas pueden matarse por ajuste de un frasco con ácido clorhídrico al arjón, de modo que se rompa mediante un efecto de tensión cuando el arjón hubiera penetrado en el cuerpo. El mismo año Tomás Latta utiliza solución de cloruro de sodio con gran éxito para tratar una diarrea cólica. Fue el primero en usar exitosamente la inyección endovenosa en una terapia racional.

1898 El médico francés G. V. Lafargue da un nuevo paso hacia la inyección como hoy la conocemos. En un trabajo que lee en París, primero en la Academia de Ciencias y luego en la Academia de Medicina, sugiere la idea, fundada en las experiencias de Lestour, de aplicar morfina bajo la piel con una lanceta de vacunar cubra la punta de la lanceta con morfina y la aplica en forma tangencial presionando para llegar a las capas inferiores de la piel. Luego de algunos segundos retira la lanceta. Aun cuando Lafargue considera esta primitiva inoculación como una forma de medicación local, quedó la duda sobre si la morfina era una droga de acción local o general.

1898-1899 Claude Bernard es el primero en inyectar azúcar, clara de huevo, leche y otros agentes de nutrición en animales, con éxito diverso.

1893. Carlos Gabriel Pravaz, médico francés, usa un tipo de jeringa para inyectar coágulos químicos en los vasos de animales de experimentación a fin de lograr un tratamiento para el aneurisma. No usa la jeringa en seres humanos.

1895 Wood, de Edimburgo (Escocia), publica por primera vez su método bajo el título "Nuevo Método para el Tratamiento de la Neuralgia por Aplicación Directa de Opio."

* Por muchos años no se utilizó el método sólo para aplicar morfina, que se consideraba tóxica y se utilizaba en lugar de este estimulante por

como en los Puntos Dolorosos".** El título expresa lo esencial de la idea de Wood. Inyección de morfina por vía hipodérmica para inducir la analgesia local. Diez años antes, sin saberlo Wood, el médico irlandés F. Rynd había publicado un método parecido. Aplicó a una mujer solución de acetato de morfina en creosota con un instrumento hecho a propósito para el caso. Recién en 1891 publicó su descripción. Se trataba de una aguja hueca por la que caía la solución por gravedad. Esto hizo decir a Rynd que "la inyección subcutánea de fluidos para el alivio de la neuralgia fue practicada por mí en el Meath Hospital en 1844". Por demás está decir que este método no tiene nada que ver con la inyección en la forma que hoy se le conoce. Al parecer Wood no conocía la publicación de Rynd que apareció en el Dublin Medical Press. En realidad, fue influido por las observaciones hechas en Francia por Francisco-Louis-Jules Vallée referidas a la posibilidad de detectar puntos sensibles a lo largo de los nervios en casos de neuralgias. Ensayó el método de Lestour pero poco después tiene la idea de inyectar la morfina directamente usando jeringas provistas por Ferguison, de Londres, a las que Wood mejora más adelante (1898).

1898. Wood practica la inyección de una solución de sulfato de atropina mediante la jeringa de Pravaz, puesta a punto.

1897 Genth repite la experiencia de Wood en Alemania.

1898. Wood relata su experiencia con inyección de estricnina. Aparece un aviso en el British Medical Journal ofreciendo "Jeringas para inyección de narcóticos del Dr. Alejandro Wood. En este año aparece el segundo trabajo de Wood dando noticias de las mejoras introducidas en las jeringas de Ferguison por graduación del cuerpo de las mismas y empleo de una aguja más fina para causar menos daño al tejido.

1899 El instrumento y la técnica de Wood comienzan a difundirse. El médico francés Jules Nébier los introduce en Francia y publica un trabajo en que refiere su experiencia con la modificación hipodérmica.

1891 Cherini emplea el procedimiento en Italia.

** La aguja de Wood, por la facilidad de administración, se usó en el tratamiento de la mor-

1891 Lafargue —ya mencionado— propone un método de alternativa que denomina "inoculación hipodérmica por inserción". Consiste en insertar gránulos bajo la piel. Corta esta propuesta, con agujas de coser e inserta el gránulo con los dedos o con pinzas. Cubre luego el punto de inserción con un pedazo de papel o cualquier adhesivo fácil de manejar. También inventa Lafargue una clase de implantación a pistola que llama "jeringa seca". 840 70 años después reaparece como original la técnica de implantación cuando dos investigadores hindúes la aplican a la inserción de hormonas en animales.

1895. La segunda publicación de Wood genera muchos debates a su técnica y entre ellos se halla el Dr. Charles Hunter. Este, que al principio se halla de acuerdo con él, luego disciute sosteniendo que la morfina tiene un efecto general y no sólo local, pues inyectada en cualquier parte produce el mismo efecto. En este año (1895) el London Medical Times y Gazette abren lo sostenido por Hunter y se desencadena una agria discusión epistolar entre Wood y Hunter. Para la época, lo sostenido por Hunter constituye una idea revolucionaria, tanto que la Sociedad de Medicina y Cirugía de Londres designa una comisión para dirimir la cuestión. Luego de dos años esta comisión se declara a favor de Hunter. Ahora bien, si esto se hubiera limitado a sostener que los resultados de la técnica de Wood eran debidos a una acción general, hubiera sido en verdad bien de la controversia pero el ponerle en condición de inventor de la nueva técnica es algo que supera sus méritos, pues tal título corresponde a Wood. El caso es que, según Howard-Jones (1), de quien tomamos buena parte de esta historia, no se ha acordado aún en 1871, si la morfina tiene o no, además de acción general, otras acciones locales.

Hasta ese momento nadie había pensado todavía en el efecto de adicción de la morfina que causó verdaderos estragos, por cuanto numerosos enfermos la requerían para el alivio de sus dolores, a veces imaginarios, y otros muchos manifestaban su imposibilidad de vivir si no fuera por la inyección del alcaloide. Pero además de este lamentable efecto, tampoco se tuvo en cuenta en la aplicación lo que hace a la necesidad de asuepa. Por supuesto, no fue hasta 1897, doce años después de la primera publicación

de Wood, que Joseph Lister presentó su primer trabajo sobre antiseptia quirúrgica y que se tuvo la idea de que la contaminación microbiana podría ser responsable de la superación de las heridas. En las primeras soluciones se advirtió desarrollo de hongos pero raramente se atribuyó a éstos la responsabilidad de los abscesos que se producían en el lugar de la inyección. Se buscaban muchas infecciones con el empleo de la vía inyectable que se pretendían prevenir de distintos modos. Hunter, por ejemplo, recomendaba la aplicación en diferentes lugares distantes de la afección, de modo que por estos cambios se conseguía mayor seguridad que por la aplicación en el mismo lugar o sus adyacencias. Además, recomendaba que los pinchazos fueran hechos con cuidado y rápidos. Alguien atribuyó el proceso séptico a una reacción producida por la naturaleza de la droga. El caso es que, habida cuenta de la causa de las infecciones, prácticamente en seguida las jeringas y agujas comenzaron a ser tratadas para volverlas estériles. Los trabajos de Pasteur indicaron la necesidad de una preparación estéril, lo mismo que una aplicación con técnica aséptica.

1873 Edward Hether, en Toronto, utiliza inyecciones de leche durante una epidemia ocurrida en Canadá.

1891 Koch tuvo la idea de la esterilización por alto caliente y vapor.

1893 Hayem aconseja el uso de soluciones en gran volumen para reponer líquido perdido (sangre, plasma, vísceras, diuresis).

1894 Chamberlain presenta por primera vez el filtro bacteriológico y Linnemann sugiere la distribución en ampollas y la esterilización por el calor. Surge así la idea del primer envase para inyectables.

1911 Kausch administra solución glucosa por vía endovenosa, luego de las operaciones, para la nutrición del enfermo con la consiguiente inquietud por los resultados, pues no se comprendía bien aún el problema de la asepsia ni de los pirógenos bacterianos.

1914 Henriques y Anderson utilizan en animales proteínas hidrolizadas por vía endovenosa y dejan así, abierto el camino hacia la administración del preparado en la forma que se conoce hoy.

1915. Murfin y Eiche administraron grasas a animales, acumulando experiencia que sir-

176

las en forma de emulsión por vía endovenosa a seres humanos.

1917 En un Congreso de la American Surgical Association se acreditó al médico argentino Agote la prioridad en el empleo de la solución de citrato de sodio.

1937 La identificación de los aminoácidos esenciales para el crecimiento de la rata lleva a W. C. Rose a la preparación de hidrolizados de proteínas para administración en seres humanos por vía endovenosa (1-3).

La evolución gráfica de las jeringas puede verse en el interesante trabajo de Howard-Jones, ya mencionado (1).

B. Descripción y Modalidades de Aplicación Ventajas e Inconvenientes

Los preparados inyectables están constituidos por soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, envasados en recipientes que conservan la esterilidad del contenido, destinados a la administración parenteral: esto es, debajo o a través de una o más capas de piel o mucosa. Algunos de ellos se preparan en el momento por disolución o por suspensión de un polvo en un líquido o por mezcla de soluciones. Aunque con mucha menos frecuencia, se administran pequeños comprimidos o gránulos estériles (pellets) colocándolos bajo la piel mediante una pequeña intervención quirúrgica. En este caso se habla de implantación en lugar de inyección.

La elección de la vía de inyección varía con la droga y las necesidades terapéuticas del caso. Existen drogas que únicamente pueden administrarse por vía inyectable si se desea de ellas una determinada acción, pues las hay que tienen una actividad por vía bucal y otra por vía inyectable; otras no pueden atravesar la pared intestinal para llegar a la circulación.

En tanto estos preparados se introducen al organismo superando todas sus defensas, es preciso un control muy severo sobre su esterilidad, inocuidad y tolerancia por parte de los tejidos. Es la forma farmacéutica que requiere más cuidado en su preparación porque el organismo es muy sensible a la introducción de elementos extraños, pudiendo reaccionar con graves consecuencias.

Las modalidades de aplicación son la intradérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intratecal, intravaginal, intraocular, etc. En otros casos

líquidos la vía peritoneal, que finalmente fue desechada por los riesgos que presentaba. Hoy se usa en forma regular la cavidad peritoneal para la diálisis peritoneal. El riesgo proviene por ejemplo, de la posibilidad de pinchar una víscera o de contaminar la cavidad o de ponerla en contacto con agentes químicos que no necesariamente son irritantes por vía endovenosa. En la aplicación mecánica puede producirse una peritonitis mecánica. Estos incidentes que sin duda alteraban la recuperación del enfermo, implicaban por otra parte la imposibilidad de repetir el empleo de la misma vía en forma inmediata.

La inyección intradérmica se emplea, por lo general, para pruebas de sensibilidad y hay poca absorción en la zona que resulta afectada, es decir la dermis. Se dice que la inyección es subcutánea cuando la misma llega al tejido blando bajo la piel. Es fácil de aplicar, lo que constituye su mayor ventaja. La infusión* en el espacio subcutáneo (más en los lactantes) es lenta y la absorción indefinida. Si se trata de la administración lenta de un gran volumen suele denominarse a la operación hipodermoclisis. Sólo soluciones simples pueden darse por vía subcutánea y las mismas deben ser isotónicas. Esta vía no puede utilizarse por períodos prolongados pues el tejido se inflama, engrosa y se vuelve doloroso. La reacción tiliar reduce mucho la absorción.

La vía intramuscular también ofrece gran facilidad de aplicación pero los volúmenes a inyectar necesariamente deben ser reducidos. Volúmenes grandes producen abscesos, asépticos, necrosis, cansancio muscular y dolor.

La inyección endovenosa se reserva para casos de urgencia en que se desea alcanzar con rápidos niveles plasmáticos altos y cuando se trata de soluciones irritantes como las de cloruro de calcio o de soluciones hipertónicas. Ambos tipos de soluciones sólo deben inyectarse por esta vía para evitar la formación de escaras. No constituye vía de preferencia por las reacciones que puede producir y porque una vez aplicada la inyección, el efecto ya no puede frenarse más aun interviniendo en el mismo momento. Sólo debe usarse cuando no exista otra op-

* En realidad se denomina "infusión" a la introducción de volúmenes mayores por vía endovenosa con fines terapéuticos o sustitucionales de fluidos orgánicos. En este caso, vía subcutánea, empleamos el término por antonomasia, dada la similitud de fines para su aplicación.

ción. Sin embargo, esta vía tiene a su favor que pueden administrarse grandes volúmenes sin mayores problemas, salvo cuando superen lo que pueden eliminar los riñones. Cuando se presentan estos casos, es los solventes mediante la aplicación de soluciones concentradas del fármaco, que puedan llegar a ser hipertónicas. La inyección, entonces, se practica a través de vena de gran diámetro con suficiente flujo sanguíneo como para diluir rápidamente la solución concentrada. Si se inyecta gran cantidad de líquido puede llegarse a producir edema de pulmón. El advenimiento de la terapia endovenosa, como ya se dijo antes, fue considerado un gran avance en el tratamiento, pero no sin correr riesgos. Es bien sabido que muchas de las complicaciones son triviales pero otras tantas no lo son.

Un problema que no resulta raro en este tipo de medicación es la producción de tromboflebitis que puede ocurrir por diversas causas. La primera es de orden mecánico y tiene mucho que ver con la relación volumen a inyectar y diámetro de la vena, como también la relación entre este diámetro y el grosor de la aguja. Si la vena es delgada y la aguja gruesa, es muy probable una irritación mecánica de la íntima por la aguja o por el catéter. La ocurrencia de flebitis o inflamación venosa con una concurrente formación de trombos produce un estado inflamatorio doloroso. La vena se trombosa, la solución penetra en forma lenta y el flujo puede llegar a interrumpirse, el vaso, en forma gradual, se convierte en una cuerda nudosa. Las situaciones señaladas pueden no presentarse sino luego de algunas semanas de la terminación de las infusiones, pero a veces, los síntomas se manifiestan al cabo de siete semanas como promedio. La inflamación es capaz de conducir a una estrechez o bloqueo de la vena con producción de sequela y aun de gangrena (4, 7). Esto puede agravarse por una irritación química y/o la causada por microorganismos como consecuencia de una elevada molaridad de la solución o contaminación del tubo, aguja o catéter. A propósito de la contaminación, es bueno destacar el riesgo que supone, ya que la infección puede no limitarse con una formación purulenta local, producción de absceso en la vena o tejidos adyacentes, sino ir más lejos para llegar a una verdadera septicemia. Se ha encontrado que en los casos en que la contaminación del catéter se efectúa en un quirófano, con la sujeción adecuada, el número de

contaminaciones es menor que cuando la intervención se realiza en la cama del paciente (6). Es común la infección de los catéteres cuando son extraídos y por ello, requieren una cuidadosa esterilización. Una exposición puesta al día sobre la histología de la tromboflebitis puede verse en un trabajo de Lugones (8).

Pese al gran esfuerzo tecnológico que se hace para dar a estas soluciones las características normales de los fluidos del cuerpo, todavía se producen efectos irritantes. La acción de las soluciones constituye un factor. La solución de dextrosa al 5%, por ejemplo, tiene un pH, producido por la esterilización, que se halla entre 3.5 y 5.5. La solución de clorhidrato de tetraciclina, dextrán, hidrolizados de proteínas también producen soluciones ácidas que pueden causar inflamación de las venas. En algunas ocasiones este problema se supera con soluciones reguladoras o neutralizantes. Otra causa radica en el efecto esclerosante que sobre la íntima de la vena tienen, algunas drogas. También son irritantes las soluciones de barbitúricos, las de alta concentración de iones calcio y potasio, anticánceros, algunos antibióticos, antiméticos. Estos efectos se atenúan si las inyecciones son lentas lo suficiente para que el torrente circulatorio las diluya a medida que ingresan a él. Al parecer, los niños padecen más de estas situaciones por la lentitud con que se efectúa la difusión y por la obstrucción del flujo, debido al menor diámetro de los vasos. Se ha intentado la administración de heparina para prevenir la formación de coágulos y de esteroides para atenuar la inflamación que en definitiva son paliativos. Lo que debe hacerse es eliminar la causa de la irritación controlando el pH y el lugar de la inyección. Es decir, disminuir los problemas con el cuidado y el control.

Otra recomendación a tener en cuenta se refiere a la velocidad de la inyección cuando se da en volúmenes grandes. La inyección rápida tiene un efecto desfavorable sobre el flujo sanguíneo, el corazón y la mecánica circulatoria, consecuencia de la hipervolemia. Por cierto que esto no juega cuando se trata de reponer sangre perdida.

En el Cap. 87, (Incompatibilidades) se ha hecho especial referencia a las crecidas por los aditivos que se incorporan a las soluciones que se aplican por vía venosa en grandes volúmenes. Esta práctica, no exenta de riesgos, constituye una función importante de con-

La vía endovenosa es importante y a veces ineludible. Sin embargo, como se ha visto, no está exenta de peligro y por lo tanto, si se trata de administrar alimentación sólo debe recurrirse a ella en el único caso de que en verdad no pueda utilizarse la vía oral. Con todo, en estos casos, debe considerarse como recurso transitorio con el fin de restaurar en el enfermo con caleldad las condiciones necesarias para su recuperación. Es esencial para la práctica de la medicina moderna y una de nuestras vías de administración más eficaces. No se han demostrado sus posibilidades porque nuestros conocimientos sobre ella son aún superficiales. Quedan todavía muchos problemas por resolver. El ASES de la vía endovenosa.

La presión ejercida sobre la piel, cuando sobrepasa cierto límite, produce dolor, como es sabido. Esto ocurre con la aguja para inyecciones. El dolor por la presión ejercida no siente antes que la aguja haya atravesado la piel. Por cierto, más cuando penetra. Las terminaciones nerviosas del dolor en la piel son diferentes a las que captan otras sensaciones como el tacto y la temperatura que son histológicamente más complejas. El dolor inducido por estímulos físicos o químicos causa la liberación de histamina, 5-hidroxitriptamina y kininas que a su vez actúan sobre terminaciones nerviosas. La bradicinina es de gran potencia. Reaporta

En tanto sea posible, deben evitarse las soluciones que produzcan irritación así como las hipertónicas e hipotónicas. Si es preciso administrarlas por vía intramuscular es aconsejable el agregado de anestésicos como lidocaína, procaina y otros que se mencionarán más adelante. Si deben administrarse soluciones irritantes por vía venosa, en goteo continuo, es aconsejable cambiar la vena con frecuencia para evitar las flebitis. En caso de un traumatizado o choquado pueden utilizarse simultáneamente varias venas.

La inyección intramuscular se debe aplicar de preferencia en el glúteo mayor, superior externo, y no en el menor o mediano. Si no puede emplearse la región glútea debe elegirse el músculo deltoides. La experiencia (8) ha demostrado que las soluciones ligeramente hipértónicas son mejor toleradas por vías subcutáneas e intramusculares que las isotónicas. Por eso no constituye práctica condenable añadir un 0.9% de cloruro de sodio, cuando se no se conoce o no se puede determinar por medio biológico la toxicidad de la solución de una droga muy activa, que se utilizan por lo general en concentraciones bajas (¿Qué puede ocurrir? Si el soluto de que se trata no ejerce presión osmótica, es decir, que atraviesa las membranas celulares, el cloruro de sodio agregado volverá isotónica la solución y será bien tolerada. Si la droga ejerce presión osmótica, supuesto pequeña como se dijo, al agregarse la sal se volverá hipértica o igualmente bien tolerada, que la mejor tolerada.

A. Vehículos Automotrices

Sin duda que por su universalidad el solvente de eleción es el agua, cuyas características ya se han señalado en otros capítulos especialmente en los números 14, 38 y 37 a los que remitimos al lector. Lo que más se destaca entre ellas es su constante dieléctrica elevada, que hace posible la disolución de electrolitos. Entre las diferentes calidades de agua señaladas antes, se encuentra la destinada a la preparación de inyectables, que debe reunir algunas condiciones muy particulares. No exigibles a los demás tipos

estéril para inyectables", como su nombre lo indica, no debe contener gérmenes y éstos pueden eliminarse por cualquiera de los regímenes térmicos de esterilización que se describen en el Cap. 35, así como por el de filtración bacteriológica que se trata en el Cap. 35, (Filtración en Superficie). Tampoco el agua para preparar inyectables debe contener pirogenos pues aunque éstos pueden eliminarse de las soluciones que se elaboran con ella, es mejor evitar su presencia desde que se inicia la elaboración. En el Cap. 37 el lector hallará lo concerniente a pirogenos bacterianos, incluidos su naturaleza, determinación y eliminación. Según la USP el contenido de residuos secos no debe sobrepasar los 2 mg por 100 ml, lo que equivale a 20 partes por millón (ppm) salvo cuando se halla contenida en envases de vidrio de 30 ml, en cuyo caso, podrá contener hasta 40 ppm o en envases de 30 a 100 ml en que la tolerancia asciende a sólo 30 ppm. Según la misma farmacopea el contenido en sólidos totales del agua destilada no debe ser mayor que 10 ppm, es decir 10 mg/lit. La Farmacopea Argentina admite sólo 3 mg/lit. Se permiten mayores residuos secos para el agua estéril debido al incremento que puede producirse al esterilizar, por tomar algo de la superficie de los envases. Este ensayo del residuo seco es largo y tedioso. En lugar de éste puede determinarse la conductividad eléctrica mediante un aparato provisto de un puente de Wheatstone, si es que no se desea conocer la cantidad de sustancia orgánica no iónica, pues es obvio que el puzómetro o medidor de conductividad sólo resulta útil para determinar el contenido de agentes iónicos. Existen algunos tipos que en lugar de dar la resistencia en ohmios se calibran para expresarla en cantidad (g) de cloruro de sodio equivalente para un volumen determinado de agua, por ejemplo 5 lt. Así si marca 0.005, mediante una regla de tres simple se pueden determinar las ppm. En este caso.

2. 121.

La Farmacopea Francesa exige una resistencia al menos igual a 300 000 ohmios cm/cm^2 a 20°C Según una Comisión de

La Farmacopea Francesa exige una resistencia al menos igual a 300 000 ohmios cm/cm^2 a 20°C Según una Comisión de

Trabajo de la Société de Technique Pharmaceutique de Francia (10), esta exigencia crea problemas particulares a los farmacéuticos industriales de ese país. En efecto, esta obligación trae como consecuencia práctica la eliminación de los monodestiladores de agua potable con refrigerante "vaporizado" cuyos modelos en acero inoxidable comúnmente utilizados dan una agua con resistividad de 180 a 160 000 ohmios. Estos tipos de monodestiladores son similares a los representados en las Figs. 38.4 y 38.5 cuyo refrigerante recibe agua (de refrigeración) que se va calentando por el vapor y el agua (de condensación) de sus tubos para llegar a la caldera a unos 80°C, con lo que se produce una buena economía en el consumo de calor. Para conseguir industrialmente una agua de 300 000 ohmios habría que usar un monodestilador y agua purificada o un destilador de doble efecto o a termoscompresión también partiendo de agua purificada. Estos dos últimos permiten obtener una agua cuya resistencia, es en el peor de los casos, de 800 000 ohmios, pero el precio del agua es mucho mayor que el de la obtenida en un monodestilador clásico. La citada farmacopea no indica cuándo el agua debe presentar los 300 000 ohmios y por lo tanto, se toma la medida de la resistencia a la salida del destilador.

Anteriormente dijimos que el residuo seco máximo señalado por la USP para el agua destilada era de 10 mg/1 y La Farmacopoea Francesa se refiere también a 10 mg/1 pero de sales disueltas. Esta tolerancia no se comprende, por cierto, con la exigencia de una resistencia de 300 000 ohmios, en tanto 10 mg/1T de sales sólo originan una resistencia de 50 000 ohmios.

El agua para la elaboración de insecticidas debe obtenerse por destilación y mejor aún por tratamiento a través de resinas de intercambio iónico y sucesiva destilación. Algunas veces es necesario contar con una agua muy pura, desprovista casi totalmente de materia orgánica y a veces también de gas carbónico. Para su eliminación se reduce el agua, previa adición de permanganato de potasio (generalmente 1 g por 1 000) y un ácido fijo (por lo general, sulfúrico en proporción de 2 g por 1 000). Se procede para la destilación en la misma forma indicada en el Cap. 38.

Agua con Fines Farmacéuticos) Con el peróxido de hidrógeno en medio ácido se elimina la materia orgánica. Para la eliminación del ácido carbónico se vuelve a destilar empleando esta vez la sal en medio alcalino, reprecipitando por hidróxido de sodio. Ambos se usan en las mismas proporciones que para el medio ácido.

Ya se dijo que resulta aconsejable el empleo al agua destinada para inyectar antes de las 24 horas de producción para evitar su contaminación microbiológica y formación de iógenos. De lo contrario, debe mantenerse en envases adecuados en los que se ha esterilizado o dársele las condiciones para su almacenamiento. La conservación del agua para inyectables por un lapso no mayor de 24 h —máximo aconsejable— se afecta manteniéndola a temperatura baja o alta. Se suelven temperaturas de alrededor de 8°C y 0°C. La práctica de ubicarla en recipientes revestidos de lámparas de irradiación ultravioleta no es recomendable, por la formación de ozono. En cambio, puede filtrarse por medio de filtros de membrana de adecuada osmolaridad (véase Cap. 28) si ha de usarse luego de las tres horas de producción. Si se usa por conservación a temperatura alta, el recipiente deberá poseer en su tapa un dispositivo provisto de filtro esterilizante que permita la salida del oxígeno y del anhídrido carbónico mientras se opera el calentamiento. Es aconsejable eliminar los gases residuales por nitrógeno y mantener este gas en el recipiente. Si los lugares de consumo o la planta lo permiten, los tanques se ubicarán para abastecer por gravedad. En caso de que no pueda dárseles esta ubicación se preferirá el suministro por presión de nitrógeno al de bombeo. También es importante contar con dos tanques colocados en paralelo, de modo que uno se vaya llenando mientras se consume el contenido del otro.

Las cañerías de distribución pueden ser de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno, acero inoxidable, vidrio Pyrex. Los dos últimos son ventajosos en cuanto puridad y esterilizarse por vapor filtrado. El vidrio permite ver el flujo y la superficie interna aunque presenta el inconveniente de agrietarse con las vibraciones que constituyen causa de contaminación. Si el agua resultara contaminada, se interrumpirá la distribución se deberá lavar la cañería con solución

de un antiséptico y finalmente vapor filtrado (10).

El agua para inyectar no debe contener conservadores salvo que acompañen al medicamento para diluirlo en el momento de su empleo y siempre que su volumen no sea mayor de 100 ml. También es permitido y hasta obligatorio, toda vez que las monografías de las farmacopeas no lo prohíban, el agregado de conservadores a soluciones contenidas en envases de hasta 30 ml para administrar en dosis fraccionada.

B. Vehículos no Acuosa

No son pocas las veces que por razones de solubilidad o por riesgo de hidrólisis del agente terapéutico no se puede utilizar el agua como vehículo de soluciones y debe acudirse a otros, en los que el mismo es soluble o más soluble y que tienen una constante dieléctrica más baja que el agua, con lo que se evita la hidrólisis. Por ejemplo, el fenobarbital ácido es soluble en agua y con él pueden prepararse soluciones acuosas. Pero hidrólisis y en cortísimo lapso se produce un precipitado del ácido fenobarbitálico o fenobarbital. En tal condición el inyectable no es útil. La corrección se efectúa agregando al agua alguno de los solventes como el alcohol etílico, glicerol, propilglicerol, etc., en los que el fenobarbital ácido es soluble pero sus iones se mantienen unidos dentro de términos convenientes por cuanto el vehículo no es tan buen aislante como el agua pura. Para seleccionar el solvente adecuado deben tenerse en cuenta una serie de variables que se describen en Spiegel y Newworthy (11) han puntualizado con acierto. El solvente no debe ser tóxico, ni irritante o sensibilizante; no debe tener acción farmacológica y a menos que se deseen aprovechar estas cualidades, no debe potenciar ni disminuir la actividad terapéutica de la droga. Además, en condiciones normales el solvente no debe reaccionar ni afectar por ácidos o álcalis y debe ser estable su viscosidad. Ha de ser tal, que no dificulte su manejo y aplicación, mejor aún si permanece con suficiente fluidez dentro de un amplio espectro de temperaturas. El punto de ebullición también será lo suficientemente alto como para resistir las temperaturas de la esterilización y no utilizarán con preferencia los que sean solubles en agua y en los fluidos del organismo. Así-

mismo, se conseguirán con facilidad y adecuado grado de pureza.

No todos los solventes potencialmente utilizables participan en su integridad de las propiedades señaladas y por ello, debe seleccionarse el que mejor se acomode a cada caso. Resulta difícil clasificarlos pero a los efectos del estudio de los más usados suelen considerarse dos tipos, acuosos y miscibles con agua.

a. Vehículos Acuosos

— En primer lugar se hallan los aceites, es decir mezclas de glicéridos de ácidos grasos de distinta longitud de cadena predominando entidades con dobles ligaduras. Precisamente la fluidez de los aceites se debe a las dobles ligaduras de sus ácidos grasos. Quizá el más común y a veces el más abundante sea el ácido oleico con dos dobles ligaduras. La hidrogenación de los aceites conduce a la formación de productos más compactos, casi sólidos, semejantes a las grasas. Se usan con más frecuencia los aceites de oliva, girasol, maní, maíz, algodón, cuyas descripciones y especificaciones de calidad se hallarán en las farmacopeas. Pueden usarse otros aceites y también mezclas. Más para inyectables se exige (USP) que tengan un índice de saponificación entre 185 y 200 y un índice de yodo entre 70 y 120. Estas limitaciones obedecen a que un índice de saponificación más bajo significaría presencia de mayor número de ácidos grasos de larga cadena a cuyos glicéridos se hacen responsables de formaciones duras, consistentes, en el sitio de la inyección, y de difícil resorción. Un índice de saponificación más alto denuncia mayor número de ácidos grasos de corta longitud de cadena cuyos glicéridos suelen ser irritantes al inyectarse. Un índice de yodo bajo significa menor número de dobles ligaduras y por lo tanto, menor fluidez del aceite, mayor cantidad de glicéridos sólidos, si es más alto denuncia mayor contenido de dobles ligaduras y por lo tanto abstracción entre los aceites secantes, los que no se aconsejan como vehículos en inyectables.

El grado de autocoxidación en condiciones dadas varía con los diferentes aceites y la

misma se acumula con el calor de la esterilización. La distinta conducta se debe no sólo a la naturaleza del aceite sino a la presencia —y en tal caso, a la proporción— o no de antioxidantes naturales en ellos. A los aceites que integran las fórmulas inyectables se agregan antioxidantes, cuya selección debe efectuarse juiciosamente ya que varios factores determinan una diferente actividad para cada aceite. En el Cap. 42 se mencionan los antioxidantes más usados, pero para los inyectables se suele elegir entre el butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo o tocoferoles.

La acidez de los aceites también es variable y se incrementa con la temperatura. El aceite de oliva suele tener entre 3.5 y 7 g por 1 000 de ácidos expresados en ácido oleico y el de girasol muchísimo menos. Como se ha visto en el Cap. 36, los aceites que se usan como vehículos de inyectables deben desacidificarse y lavarse con alcohol. Así mismo hallará el lector la manera de hacerlo. Se estima que el aceite destinado a inyectables no puede contener más de 0.1% de ácidos libres.

En la selección del aceite o de la mezcla de aceites deben tenerse en cuenta sus características físicas y químicas ya descritas aquí y en el Cap. 36 pero también efectos de orden biológico como grado de irritación que producen, si son o no antigénicos, rapidez de eliminación de los tejidos, etc. Para esto último son aconsejables las técnicas seguidas de Riffkin y cols (12).

— **Monos y glicéridos.** Los glicéridos de un solo ácido graso, por lo general ácidos oleico, se usan con frecuencia como vehículos de hormonas.

— **Acetatos interesterificados.** Se obtienen de la acción de poliestereoglicólicos sobre triglicéridos con presencia de un catalizador en recipiente cerrado. Se obtiene así una mezcla de mono y diacetatos con propiedades hidrófilas notables y poco sensibles a la pseudotización. Su absorción es más rápida que la de los aceites no modificados (13). Son líquidos oleosos, de color amarillo anaranjado, de olor y sabor oleosos, solubles en acetona, benceno, cloroformo, acetato, etc. Prácticamente solubles en alcohol insolubles en glicerol, glicerol polialcoholes y se dispersan en agua. Extern-

187

una variedad gama de estos aceites desde líquidos a sólidos. El triglicérido de origen es sintético y las cadenas de los ácidos son saturadas pero ramificadas (14).

— Oleato de etilo y mixtato de isopropilo. Se describen en el Cap. 38.

— Benzoato de bencilo. Líquido blanco de D 1.118 y P F 323°C. Tiene olor aromático, agradable; es insoluble en agua y miscible con alcohol, cloroformo, éter, acetato. Se utiliza sólo en vehículos compuestos como, por ejemplo, con aceites de mant, ricino, sésamo, en proporciones que van del 10 al 40%.

b. Vehículos no Aceosos Miscibles con Agua

— La totalidad de este tipo de vehículos que por lo general se utilizan en la preparación de inyectables, se describen con sus características en el Cap. 38 y a él remitimos al lector.

5.1. ADYUVANTES EN LAS FORMULAS DE INECTABLES

A. Anestésicos

Para disminuir el dolor que producen ciertos preparados al ser inyectados, se agrega a los mismos una pequeña cantidad de un anestésico local. Se disminuyen así a sustancias que privan de sensibilidad una zona limitada, localizada, sin producir pérdida del conocimiento. Por lo tanto, en el lugar o no se siente o se aturde la sensibilidad al dolor. El real momento por el que actúan los anestésicos es desconocido pero lo cierto es que las estructuras sensoriales próximas al lugar de la inyección causan el efecto por abstracción y fijación a terminaciones nerviosas periféricas, con lo que producen la anestesia local en área limitada. Si se afecta un centro de mayor importancia se produce una zona más amplia, la que se halla bajo la influencia de ese centro.

Entre los anestésicos de mayor utilización se hallan los que siguen:

— Alcohol bencilico, fenilcarbinol, fenilmetanol. Líquido de suave olor aromático, D 1.045, P F 204.7°C. Soluble en proporción del 4% en agua. La LD₅₀ en

— Clorhidrato de glicerol, clorhidrato de 3-(2-metilpiperidino) metilbenzoato; clorhidrato de meprobamato. Se presenta en cristales. Es ligeramente amargo dejando luego la boca como entumecida. P F 173-175°C. Muy soluble en agua, 1 g se disuelve en 1 ml. Soluble en alcohol y cloroformo. Insoluble en éter y acetato de etilo. Alcali y carbonatos alcalinos precipitan la base de sus soluciones acuosas en forma de aceite. La LD₅₀ en ratas por vía endovenosa es de 20 mg/kg. Es estable y resiste bien la esterilización en autoclave. Sus soluciones al 2% son estables durante cinco años. Se usa al 1-2%. Actúa en forma rápida, mucho más que la procaina y por más tiempo pero su potencia anestésica es sólo un tercio de la de aquella.

— Clorhidrato de procaina, clorhidrato de para-aminobenzoilmetil-aminocetato, Novocaina[®], Sencocaina[®]. Estable al aire P F 153-158°C. 1 g se disuelve en 1 ml de agua. Ligeramente soluble en cloroformo e insoluble en éter. Sus soluciones acuosas pueden esterilizarse por ebullición. Es incompatible con soluciones de glucosa. En algunas personas produce reacciones alérgicas. Su acción se instala en seguida pero por poco tiempo. Por este motivo, cuando se emplea por ejemplo, en odontología, para extracciones y otras intervenciones, se añade a las soluciones algo de adrenalina que por ser vasoconstrictora, prolonga el efecto. Es de mucho valor en el dolor producido por torceduras y fracturas menores. El agregado de hialuronidasa a sus soluciones amplía la zona de su actividad. La procaina ofrece muchas ventajas pero también presenta inconvenientes. Es relativamente tóxica, tiene pequeño poder penetrante y no es vasoconstrictora. Por eso se han intentado modificaciones en su estructura que dieron lugar a la introducción de la anestésica, tetracaina o Pantocaina[®] cuya dosis única en conejos es de 8 mg/kg. Se emplea también en dosis menores como una modificación de la procaina surgió también la butilamina, más difusible y potente. Sus soluciones son estables durante dos años y se utiliza al 1-2%.

— Clorhidrato de dibucaina, clorhidrato de

— Clorhidrato de dibucaina, clorhidrato de 3-(2-metilpiperidino) metilbenzoato; clorhidrato de meprobamato. Se presenta en cristales. Es ligeramente amargo dejando luego la boca como entumecida. P F 173-175°C. Muy soluble en agua, 1 g se disuelve en 1 ml. Soluble en alcohol y cloroformo. Insoluble en éter y acetato de etilo. Alcali y carbonatos alcalinos precipitan la base de sus soluciones acuosas en forma de aceite. La LD₅₀ en ratas por vía endovenosa es de 20 mg/kg. Es estable y resiste bien la esterilización en autoclave. Sus soluciones al 2% son estables durante cinco años. Se usa al 1-2%. Actúa en forma rápida, mucho más que la procaina y por más tiempo pero su potencia anestésica es sólo un tercio de la de aquella.

— Clorhidrato de procaina, clorhidrato de para-aminobenzoilmetil-aminocetato, Novocaina[®], Sencocaina[®]. Estable al aire P F 153-158°C. 1 g se disuelve en 1 ml de agua. Ligeramente soluble en cloroformo e insoluble en éter. Sus soluciones acuosas pueden esterilizarse por ebullición. Es incompatible con soluciones de glucosa. En algunas personas produce reacciones alérgicas. Su acción se instala en seguida pero por poco tiempo. Por este motivo, cuando se emplea por ejemplo, en odontología, para extracciones y otras intervenciones, se añade a las soluciones algo de adrenalina que por ser vasoconstrictora, prolonga el efecto. Es de mucho valor en el dolor producido por torceduras y fracturas menores. El agregado de hialuronidasa a sus soluciones amplía la zona de su actividad. La procaina ofrece muchas ventajas pero también presenta inconvenientes. Es relativamente tóxica, tiene pequeño poder penetrante y no es vasoconstrictora. Por eso se han intentado modificaciones en su estructura que dieron lugar a la introducción de la anestésica, tetracaina o Pantocaina[®] cuya dosis única en conejos es de 8 mg/kg. Se emplea también en dosis menores como una modificación de la procaina surgió también la butilamina, más difusible y potente. Sus soluciones son estables durante dos años y se utiliza al 1-2%.

— Clorhidrato de dibucaina, clorhidrato de 3-(2-metilpiperidino) metilbenzoato; clorhidrato de meprobamato. Se presenta en cristales. Es ligeramente amargo dejando luego la boca como entumecida. P F 173-175°C. Muy soluble en agua, 1 g se disuelve en 1 ml. Soluble en alcohol y cloroformo. Insoluble en éter y acetato de etilo. Alcali y carbonatos alcalinos precipitan la base de sus soluciones acuosas en forma de aceite. La LD₅₀ en ratas por vía endovenosa es de 20 mg/kg. Es estable y resiste bien la esterilización en autoclave. Sus soluciones al 2% son estables durante cinco años. Se usa al 1-2%. Actúa en forma rápida, mucho más que la procaina y por más tiempo pero su potencia anestésica es sólo un tercio de la de aquella.

— Clorhidrato de procaina, clorhidrato de para-aminobenzoilmetil-aminocetato, Novocaina[®], Sencocaina[®]. Estable al aire P F 153-158°C. 1 g se disuelve en 1 ml de agua. Ligeramente soluble en cloroformo e insoluble en éter. Sus soluciones acuosas pueden esterilizarse por ebullición. Es incompatible con soluciones de glucosa. En algunas personas produce reacciones alérgicas. Su acción se instala en seguida pero por poco tiempo. Por este motivo, cuando se emplea por ejemplo, en odontología, para extracciones y otras intervenciones, se añade a las soluciones algo de adrenalina que por ser vasoconstrictora, prolonga el efecto. Es de mucho valor en el dolor producido por torceduras y fracturas menores. El agregado de hialuronidasa a sus soluciones amplía la zona de su actividad. La procaina ofrece muchas ventajas pero también presenta inconvenientes. Es relativamente tóxica, tiene pequeño poder penetrante y no es vasoconstrictora. Por eso se han intentado modificaciones en su estructura que dieron lugar a la introducción de la anestésica, tetracaina o Pantocaina[®] cuya dosis única en conejos es de 8 mg/kg. Se emplea también en dosis menores como una modificación de la procaina surgió también la butilamina, más difusible y potente. Sus soluciones son estables durante dos años y se utiliza al 1-2%.

— Clorhidrato de dibucaina, clorhidrato de

— Clorhidrato de glicerol, clorhidrato de 3-(2-metilpiperidino) metilbenzoato; clorhidrato de meprobamato. Se presenta en cristales. Es ligeramente amargo dejando luego la boca como entumecida. P F 173-175°C. Muy soluble en agua, 1 g se disuelve en 1 ml. Soluble en alcohol y cloroformo. Insoluble en éter y acetato de etilo. Alcali y carbonatos alcalinos precipitan la base de sus soluciones acuosas en forma de aceite. La LD₅₀ en ratas por vía endovenosa es de 20 mg/kg. Es estable y resiste bien la esterilización en autoclave. Sus soluciones al 2% son estables durante cinco años. Se usa al 1-2%. Actúa en forma rápida, mucho más que la procaina y por más tiempo pero su potencia anestésica es sólo un tercio de la de aquella.

Hay varios procedimientos para evaluar anestésicos locales. Uno de ellos es el propuesto por Mack y Nelson (16) que se aplicaron al estudio de tres de los más usados y también de la cocaina. Con su técnica establecieron que existe una relación lineal entre la concentración y la duración de una dosis dada de procaina, meprobamato y novocaina. La relación se mantiene a mayores dosis salvo con la cocaina. Se trata de un método rápido, conveniente y confiable para la evaluación de anestésicos locales y preparados que los contienen, utilizando la procaina como referencia estándar.

Como se dijo antes, algunos de estos anestésicos se dan con vasoconstrictores para retener por tiempo suficiente su efecto. Así preparados, se destinan casi con exclusividad a tratamientos odontológicos y tienen una estabilidad limitada —aunque no demasiado— debido a la inactivación parcial de la adrenalina o del vasoconstrictor utilizado. Según Viellefosse y cols., (17) la actuación de los anestésicos locales en sí mismos, es muy moderada y es mejor determinación por métodos químicos. Los que no contienen adrenalina o se integran con un vasoconstrictor relativamente estable como la 3,4-dihidroxi-2-noradrenalina, mantienen su estabilidad hasta una fecha límite que bien puede establecerse en días años. En el caso de los preparados con 1/25 000 de adrenalina, en procaina al 2% por ejemplo, debe bajar el valor del vasoconstrictor en un 25% para que se advierta cambio. Pero para que baje así, es preciso que transcurran tres a cuatro años. Luego de diez años todavía se conserva entre un 60 y 70% de la actividad inicial.

B. Antisépticos

En el Cap. 41 se pasó revista a los antisépticos más usados en tecnología farmacéutica y de laboratorio. No todos ellos pueden utilizarse para los preparados inyectables, pues deben reunir ciertas condiciones no comunes si se destinan a éstos. Se exige de ellos que no produzcan irritación, que sean

a de esterilización e inocuos. En ocasiones, concentración útil y tolerada para propósitos que se aplican por otras vías resulta por vía inyectable. Además, es sabido que algunos conservadores pueden producir reacciones alérgicas, pero esta posibilidad se siente mucho cuando se introduce por vía intratecal. También se han señalado (18) grados variables de actividad hemolítica *in vitro* en distintos conservadores y si bien, condiciones de las experiencias realizadas se corresponden con las de la aplicación intratecal, en especial, por la relación de dosis empleada en las pruebas y por no usarse sino en forma ocasional la vía intratecal para preparados que contienen anti-tóxicos, quizás no deben dejar de considerarse al estudiar una nueva fórmula. En la solución de cloruro de sodio 0.9%, tanto los leucos rojos de conejo como los del hombre, actividad hemolítica del fenol aumenta a la incorporación a su molécula de grupos amino y/o cloro. El orden de actividad hemolítica de estos derivados es el siguiente:

cloro-m-cresol > p-clorofenol > trietanol > m-cresol > fenol.

Los alcoholos clorados son más hemolíticos que los no clorados. Su orden de actividad es el siguiente:

cetol > cloro-p-fenilfenol > clorobutanol > alcohol fenilfenol > alcohol benílico.

Los hemolíticos son los cloruros de benzoato y benzalcohol, el nitrato de fenilmercurio el diclorato de clorohidrina y menos, aunque también hemolíticos, son el formaldehído, alcohólico sódico, el butilparabeno y timero. Se admite que en la mayoría de los casos el mecanismo de la actividad hemolítica es similar a la de la antimicrobiana. Los polietilenglicoles y en mayor proporción los de alto peso molecular, pueden inhibir la acción hemolítica de los fenoles debido a la conocida interacción entre ambos tipos de agentes.

Es aconsejable un uso prudente y juicioso de los antisépticos y considerar su empleo por la vía inyectable sólo cuando la esterilización a alta temperatura (la de la autoclave) no sea posible, o cuando se trata de preparados para administrar en dosis fraccionada, en cuyo caso se debe agregar para frenar el desarrollo microbiano ante una accidental contaminación mientras se usa. Si bien, la modificación parenteral no se pro-

duce en forma esporádica, salvo casos muy contados como lo es el de la insulina que exige su administración continua, es conveniente señalar los efectos tóxicos de algunos antisépticos. Pero el hecho de señalarlos no significa la proscripción de los mismos del arsenal de conservadores, pues las mayores precauciones y limitaciones en el uso, repetidas, se refieren en la mayor parte de los casos a los tratamientos largos y continuados.

Algunos agentes órgano-mercuriales, considerados inocuos y de uso corriente, como los derivados alcoholados del mercurio, han mostrado efectos tóxicos y embrioféticos. En general, la inclusión de mercurio en una molécula orgánica no necesariamente disminuye su toxicidad sino que la puede aumentar. La administración prolongada en la rata, de acetato de fenilmercurio aun a dosis de 0.5 mg/kg de su alimento produce, al menos en las hembras, lesiones renales (23). Es de recomendar que en caso de una necesidad antiéptica demostrada, como por ejemplo, en preparados biológicos, extractos de órganos, no esterilizables por el calor y para los que no pueden emplearse otros conservadores como los parabenos, que para ser incorporados requieren alcohol, que precipita algo de proteínas. También pueden utilizarse en concentración de 1/25 000 en vacunas y cuando no se repite con frecuencia la medicación no se repite con frecuencia la medicación. Aun con estas restricciones es conveniente seleccionar el compuesto mercurial teniendo en cuenta el empleo de agentes que tengan un grupo alcohol unido al mercurio (24).

Los compuestos de amonio cuaternario pueden utilizarse, pero con reservas, en ciertos casos bien definidos. Aparte de su actividad farmacodinámica como ganglioplégicos y aún a veces como curarizantes, reaccionan con las proteínas, tienen efectos inhibitorios sobre sistemas enzimáticos fundamentales —como que todo, sobre proteasas y citocromos—, acción precipitante sobre los ácidos nucleicos y propiedades alergizantes sobre buen número de sujetos.

Los conservadores más utilizados en preparados parenterales siempre teniendo en cuenta las observaciones mencionadas, son los compuestos órgano-mercuriales —timero-sal, nitromercurosal— en concentración del

0.01% —cloruro de benzotio y benzalcohol y cetimid— en concentración también del 0.01%, el alcohol benílico al 0.5%, el clorobutol al 0.5%, el fenol al 0.5%, cresol al 0.3%, p-cloro-m-cresol al 0.25%, parabenos en concentración variable, según la longitud de la cadena alifática y si se usan en mezcla o no, hasta un máximo del 3 por 1 000 para el metilparabeno.

Las inyecciones destinadas a administración intratecal, intracranial o peridural no deben contener conservadores y sus envases deben ser sólo de una dosis.

C. Antioxidantes

Del mismo modo que otras formas farmacéuticas, también algunos inyectables requieren estos agentes de protección. Los mismos se describen en el Cap. 43 y a él remitimos al lector. Las consideraciones sobre administración de un preparado conteniendo antioxidantes por una vez o en forma repetida por lapsos cortos o prolongados efectuadas en relación a los antiépticos valen para aquéllos, es decir que en su selección se tendrá en cuenta la frecuencia de las aplicaciones.

El ácido ascórbico, así como el isoscórbico (sin actividad vitamínica), el palmitato, el acetato y oleato de ascórbico, dentro de límites razonables, no ofrecen problemas de toxicidad en su utilización. La terapéutica con ácido ascórbico admite altas dosis del mismo y por lo tanto, pueden utilizarse cantidades grandes en la protección de los agentes oxidables. Sin embargo, este antioxidante no es estable y requiere un pH entre 5 y 6. En la misma situación de inestabilidad se hallan los tocoferoles que suelen emplearse en proporción del 0.05%. Los galatos se usan con mucha frecuencia y ofrecen amplias posibilidades. Pese a ello se encuentran en la literatura algunas objeciones por administración prolongada. Dado a ratas durante dos años con la comida, en concentración de 1:17 a 1:34 produjo retardo en el crecimiento y afección renal. En concentración del 5%, durante dos años, otros autores hallaron hiperplasia del estómago anterior, no así al 1% (24). El galato de propilo es un poco soluble en agua, lo que permite su empleo en las soluciones acuosas. Los de acido y dodecilo que también se usan con frecuencia son solubles sólo en aceites.

El butilhidroxianisol (BHA) y el butilhidroxitolueno (BHT) se usan bastante y no ofrecen problemas dentro de las concentraciones indicadas en el Cap. 44.

La FAO/OMS ha fijado para el dibutil-p-cresol una dosis diaria de 50 mg/kg de peso en ratas, con la cual no se producen efectos adversos. Se utiliza como antioxidante en la proporción de 0.01%.

Los sulfitos presentan algunos problemas. Cuando se agregan a soluciones de procaina forman hidroxiprocaina, cuando a la anesetina y sus éteres fosfóricos aceleran su degradación, lo que no ocurre en el galato de propilo. La adrenalina, como ya se vio en otro capítulo, se altera por el bisulfito de sodio. Se usan por lo general, el sulfito de sodio, el bisulfito y el metabisulfito de sodio en proporciones variables pero que se hallan entre 0.05 y 0.3% véase Cap. 67, (Incompatibilidades).

D. Quelantes

Ya se han visto en el Cap. 17, (Sequestración) las aplicaciones de los quelantes y el modo como pueden hacer que pierdan su condición iónica los metales capaces de catalizar reacciones de oxidación. En la cantidad que se emplean para este objeto los quelantes, están lejos de tener efecto tóxico y no hay riesgo en su empleo. Sin embargo, es conveniente no utilizarlos sino en la cantidad precisa, lo que supone un control analítico adecuado. Un exceso dado en forma prolongada conducirá a la fijación de cationes útiles a los sistemas biológicos. La FAO/OMS admite sin reservas el agregado de EDTA sódico cálcico a los alimentos de modo tal, que la ingestión por un individuo no supere 1.56 mg/kg de su peso por día. En las fórmulas inyectables se requieren cantidades mucho menores para proteger a los agentes oxidables como puede verse en el mencionado capítulo.

E. Agentes de Difusión

Para facilitar la aplicación subcutánea de soluciones, sobre todo en hipodermoclisis, se utilizan enzimas que actúan modificando la permeabilidad del tejido conjuntivo por hidrólisis del ácido hialurónico y en diverso grado, de otros mucopolisacáridos del mismo tejido. El primero se presenta como un gel siendo

D3

Salvo especial indicación, la reproducción de nombres usuales, nombres comerciales, marcas de fábrica, etc., en este libro, no presupone que tales nombres puedan ser considerados como libres en lo que atañe a la legislación sobre marcas de fábrica y de patentes ni que puedan ser utilizados por cualquiera, por tanto, sin tener permiso para ello.

Título original
LEHRBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN TECHNOLOGIE

Autores
R. Voigt/M. Bornschön

Editorial
VEB Verlag Volk und Gesundheit

UNIVERSIDAD NACIONAL
DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

189037
LOGOIA, D. E.
11 SET. 1985

© VEB-Verlag Volk und Gesundheit
Berlín 1979
© de la edición en lengua española
EDITORIAL TECNICA
Apartado correo 466
Zúriga (Suiza)

I.S.B.N. 84-203-0161-6

IMPRESO EN ESPAÑA

PRINTED IN SPAIN

Reservados todos los derechos para los países de habla española. Este libro no podrá ser reproducido en forma alguna, total o parcialmente, sin el permiso de los editores.

Derechos leg. 7-701-42

Editorial Activa Bayo, 35 - Zaragoza

Tip. Linares, S. A. - Isla de Mallorca, 1/6 - Zúrich 1982 G.

182

Prólogo a la tercera edición

La muy favorable acogida que, tanto en Alemania como en el extranjero, encontró la primera edición del *Tratado de Tecnología Farmacéutica* (1973) dio lugar a una gran demanda que ha hecho necesario el lanzamiento de nuevas ediciones en un corto espacio de tiempo, junto con la concesión de especiales permisos de edición. Este libro ha experimentado algunas alteraciones, sobre todo una adaptación a la correspondiente situación de la Farmacopea, en el ámbito comercial.

Esta tercera edición ha sido sometida a una revisión general. Los progresos científicos acaecidos desde la redacción de la primera edición han determinado la inclusión de un número de nuevos capítulos (por ejemplo, Good manufacturing practice, métodos estadísticos en la investigación de medicamentos, determinación de humedad, humectabilidad, radiofarmacos, sistemas terapéuticos). Algunos epígrafes han sido notablemente ampliados (por ejemplo, producción directa de tabletas, cubiertas de grageado, técnicas de recubrimiento de comprimidos, disponibilidad biológica), y otros redactados de nuevo (por ejemplo, capsulas, esterilización de formas medicamentosas). El completamiento necesario de unas partes ha obligado a supresiones o reducciones de otras, especialmente de formas medicamentosas cuya importancia ha decaído (por ejemplo píldoras, emplastos) con fin de no incrementar el volumen de este libro. También ha resultado útil la reorganización y reunión de ciertas formas medicamentosas, por lo que ha quedado reducido el número de capítulos principales. Una clasificación crítica de las figuras ha aconsejado reducir notablemente las representaciones fotográficas de aparatos incrementando el cambio las figuras con numerosos dibujos esquemáticos nuevos.

La difusión internacional de este libro aconseja la separación de los datos de Farmacopea que se incluían hasta ahora en los diversos capítulos destinados a las formas medicamentosas, y cuya consideración parece ventajosa de acuerdo con otros fundamentos. La parte principal de este libro, que trata de los fundamentos y del estado actual de tecnología farmacéutica, ha sido, pues, desprovista de las disposiciones legales obligatorias a nivel nacional y regional. Pasa a ser, sin embargo, la Farmacopea vigente en el momento de la formación universitaria farmacéutica y estudios complementarios.

182

bion de succubos,
servación también
causa frecuente de
enadas bien secas
por procedimientos
) de contaminación
bólicos (penicilina
bdio citrato sodo

consegue por calen
plancas que pueden
rudo). En la mayora
er lugar proceder
ento en autoclave a
seas estabilidad no
ue no garantizan de
tanto ser sometidos
ma seguridad a este
filtración a través de
de óxido de aluminio

los para la preparación
lteria de laboratorio,
ls (frascos de infusión)
des a una escrupulosa

mezcla crómica o con
ua corriente purificada.
l. Materiales tales como
nización que garantizan,
estos materiales. En la
de una esterilización v
en seco y protegidos del
le progenos
caliente a 180° C. Para
acion en autoclave (120
ga alteración alguna del

material. Si nada de esto fuera posible, puede realizarse una esterilización calentando durante media hora a 90° C en una solución de borato de fenilmercurio al 0,002 %. En épocas recientes se han elaborado técnicas para someter a estos materiales a una esterilización en frío (tratamiento con radiaciones ionizantes o con óxido de etileno)

19.5.1.1.5 Ensayo

No es posible la determinación analítica química de pirógenos. El ensayo se realiza en conejos. Para ello, se inyecta la solución problema en la vena marginal de la oreja de los conejos seleccionados para este fin y se mide el aumento de la temperatura rectal de los mismos. Los conejos son los animales preferibles para este ensayo. El resultado negativo en los conejos permite predecir que tampoco se producirá hipertermia en el hombre.

El denominado *Limulus-Test* ha alcanzado cierta importancia. Un limulo obtenido a partir de corpúsculos sanguíneos del "cangrejo-cacerola" (*Limulus polyphemus*) produce aglutinación con pirógenos de bacterias gramnegativas. Dado que este test, cuya ejecución requiere solamente 90 minutos, no es universal para todo tipo de pirógenos, el resultado positivo de la reacción es demostrativo de pirógenos, pero el resultado negativo no garantiza la ausencia de los mismos.

19.5.1.2 Soluciones no acuosas

Los disolventes orgánicos sirven como base para soluciones de inyección cuando

- 1 El medicamento no muestra suficiente solubilidad en agua,
- 2 El medicamento se descompone fácilmente en agua,
- 3 Se desea un efecto retardado (Depot)

19.5.1.2.1 Aceites grasos

Un gran número de medicamentos inyectables se elaboran como soluciones oleosas o como suspensiones oleosas. Con este fin, en algunas Farmacopeas se prescriben diversas aceites vegetales. Ocupan el primer lugar los aceites de cacahuete, oliva, almendras, girasol, soja y sésamo. El aceite de ricino muestra generalmente una capacidad disolvente de medicamentos muy favorable.

Los aceites son fisiológicamente indiferentes y bien tolerados. Para cumplir estos requisitos es necesario que los aceites estén bien purificados y que tengan un índice bajo de ácidos y de peróxidos. Si se diera el caso, los ácidos grasos libres pueden eliminarse agitando el aceite con etanol. Debido a su no miscibilidad con el suero sanguíneo, no es posible la aplicación intravenosa de aceites, lo que podrá dar lugar a embolias pulmonares, utilizándose únicamente para preparados inyectables de aplicación intramuscular y subcutánea. Las soluciones o las suspensiones oleosas permanecen largo tiempo en el punto de su aplicación (frecuentemente hasta un mes) y liberan lentamente a las sustancias activas que incorporan.

De los aceites animales, tiene importancia farmacológica el "aceite de pie de buey" que se obtiene por refinación a partir del panículo adiposo de las pezuñas del buey o de la médula grasa de los huesos de las extremidades de dicho animal. La fracción obtenida por

expresión en frío se utiliza como vehículo no irritante para medicamentos inyectables. Posee un índice de ácidos notablemente bajo y su conservabilidad es buena. En comparación con los aceites vegetales, los medicamentos se reabsorben más rápidamente cuando están vehiculados en aceite de pie de buey.

La elevada viscosidad de los aceites grasos produce dolor al ser aplicados. La adición de 5 % de alcohol bencílico actúa como anestésico local.

19.5.1.2.2 Oleato de etilo

En los aceites grasos es desventajoso el que se solidifiquen a temperaturas bajas como ocurre en invierno (lo que tiene especial importancia en farmacia veterinaria y en farmacia militar, así como en casos de urgencia, como en épocas de catástrofes, por ejemplo) por lo que deben ser sometidos a calentamiento para su aplicación. Por lo contrario, el oleato de etilo permanece fluido en las citadas condiciones. Posee una viscosidad notablemente baja, lo que permite, además, que su inyección sea indolora y que la reabsorción de medicamentos sea rápida. También tiene la ventaja de poseer una composición química definida. Por otra parte, en realidad, debido a su fácil oxidación, requiere ser conservado en atmósfera de nitrógeno y/o adición de antioxidantes, debiendo ser envasado en ampollas de vidrio tapado. Dado que los materiales de goma resultan afectados deben utilizarse únicamente ampollas de vidrio. El oleato de etilo sirve como disolvente para hormonas especialmente para hormonas sexuales. De igual manera se utilizan otros ésteres de alcoholes monovalentes.

No siempre es fácil obtener la solución de un medicamento a concentraciones suficientemente altas en líquidos acuosos u oleosos, por lo que frecuentemente resulta necesaria la adición de facilitadores de la disolución (véase epígrafe 23).

19.5.2 Notas adicionales

Las soluciones para inyección y para infusión suelen prescribirse en unidades de volumen (ml, litros). Para conseguir una dosificación exacta debe disolverse un cierto peso del medicamento en un determinado volumen del disolvente. Suele procederse de forma que la cantidad pesada de medicamento se disuelve primero en una pequeña porción de disolvente y luego se completa con disolvente hasta el volumen final prescrito. Se consigue así una solución cuya concentración está expresada en % de volumen.

Si se trata de soluciones con concentraciones pequeñas de medicamento, la diferencia entre una dosificación g/ml o g/g carece prácticamente de importancia. Por lo contrario, en el caso de soluciones de concentración elevada, al ir aumentando la proporción en peso del medicamento se produce una reducción no despreciable del volumen final.

Ejemplo: 50 g de glucosa + 50 g de agua producen únicamente 85 ml de solución. Los medicamentos inyectables y de infusión deben filtrarse antes de su envasado para eliminar partículas en suspensión o componentes no disueltos (véase epígrafe 14.1). Los procesos de filtración con materias filtrantes especiales sirven además para la eliminación de bacterias y pirógenos (filtración estéril) (véase epígrafe 27.2.3.1).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D C ,

Doctor(a)
Margarita Castellanos Abondano
Apoderado(a)
LG CHEMICAL LTD

Oficio N° 3106

REFERENCIA	Radicación	01 22123
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	005

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 22123, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Corea KO2000-0015091 de 24/03/2000 en los folios 15 a 42, junto con su traducción correspondiente en los folios 46 a 48
- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud en los folios 80 y 50 a 63 respectivamente
- Los ejemplos que ilustran la invención en los folios 64 a 76
- Las cláusulas 1 a 14 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud que se encuentran en los folios 77 a 79
- El primer examen de forma realizado a la solicitud de oficio No 1346, que se encuentra en el folio 83
- La respuesta al primer examen de forma, allegada mediante memorial de fecha 06/06/2001 que se encuentra en los folios 85 a 93
- El memorial de fecha 23/07/2001 mediante el cual se complementa la información correspondiente a la traducción del documento de prioridad, documento que se encuentra en los folios 94 a 151
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente, allegada mediante memorial de fecha 01/09/2003, que se encuentra en los folios 154 y 155
- El primer examen de patentabilidad realizado a la solicitud en virtud del artículo 45 de la norma Andina No 1752, que se encuentra en los folios 157 a 171
- La respuesta al primer examen de fondo, allegada mediante memorial de fecha 14/02/2007 que se encuentra en los folios 172 a 175

2. OBJETO DE LA INVENCIÓN:

La solicitud hace referencia a una ***"Composición de somatotropina con mejoras para administración por jeringa"***

• **Reivindicaciones 1 a 14:**

Se reivindica una composición que contiene somatotropina, por lo menos una vitamina liposoluble como la vitamina A o E y sus derivados y por lo menos un lubricante liposoluble como alcohol o uno de sus derivados, éster o ácido graso y alcohol, ácido graso insaturado, éster de ácido y alcohol aromático u otro material que pueda mezclarse con vitaminas liposolubles, en particular: alcohol bencílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico o similar, etil oleato, isopropil miristato, isopropil laurato, isopropil lanolato, isopropil palmitato, ácido oléico, ácido linoléico, benzoato de bencilo, polioxietilen alquil éster, glicofurol o un derivado de polietilenglicol, glicerina o similar.

En particular se reivindica la composición de somatotropina que es producida por tecnología de ADN recombinante y está presente en una cantidad que varía entre 10 y 50% en peso basándose en el peso total de la composición. Y la composición en la cual la vitamina A está presente en una cantidad entre 100.000 a 5.000.000 de unidades por cada gramo de somatotropina. O en el caso de la vitamina E que está presente en cantidades que van desde 500 hasta 12.000 unidades por cada gramo de somatotropina. Y en el caso del lubricante se encuentra presente en una cantidad de 0.5 a 25% en peso basándose en el peso total de la composición.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ³⁰/₂₇ // C 07 K ¹⁴/₆₁** de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 24.03.2000- y relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9943342	"Somatotropin compositions mixed with vitamins"	02/09/1999
D2	Bibliografía 1	Capítulo 51. Inyectables	1982
D3	Bibliografía 2	Lerbuch der pharmazeutischen technologie	1982

Anterioridad D1 en los folios 157 a 160, anterioridades D2 y D3 en los folios 176 a 185.

Bibliografía 1. Helman José. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo VI. Capítulo 51 "Inyectables". Editorial Continental. 1982. Páginas 1857 a 1869.

Bibliografía 2. Voight R. Bornschein M. Lehburch der pharmazeutischen technologie. Editorial Acribia. 1982. Páginas 428 y 429.

4. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"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"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, 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.

4.1 Evaluación del NIVEL INVENTIVO:

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"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"*.

Como se había señalado en la oportunidad jurídica, la anterioridad D1 comprende composiciones de somatotropina, producida mediante tecnología de DNA recombinante, con tres clases de vitaminas liposolubles: A, D o E.

La vitamina A se encuentra en un rango entre 500.000 y 5.000.000 unidades por gramo de somatotropina. La vitamina D se mezcla en un rango entre 100.000 a 700.000 unidades por gramo de somatotropina y la vitamina E se mezcla en un rango entre 500 a 4.000 unidades por gramo de somatotropina. De esta forma se evidencia que en momentos previos a la fecha de presentación de la solicitud ya se tenía amplio conocimiento sobre la posibilidad de recurrir a vehículos oleosos para la administración de hormonas.

La anterioridad D1 revela, además, un método para fabricar las composiciones que comprende adicionar las vitaminas liposolubles a los polvos de somatotropina y luego homogenizar la mezcla. Y en particular enfatiza en la adición de un agente estabilizante como sucrosa, manitol o tetralosa y la adición de un agente que retarda la descomposición de la fórmula como lecitina.

De esta forma, no cabe la menor duda que ya se habían utilizado sistemas oleosos con adición de un agente estabilizante para evitar la descomposición química y física de las fórmulas de somatotropina.

En consecuencia, al comparar la fórmula reclamada con las señaladas por los documentos en mención de manera independiente, se encuentra que existe evidencia suficiente en las anterioridades D1 y D2 que podría inducir a una persona versada en la materia técnica a diseñar formulaciones como las propuestas por la solicitud, tan sólo con la revisión de los auxiliares y excipientes más comúnmente utilizados para la formulación de hormonas en medios hidrofóbicos.

Fórmula reivindicada	Anterioridad D1
Somatotropina	Somatotropina
Vitamina liposoluble: A o E	Vitaminas liposolubles: A, D y E
Agente lubricante que se selecciona entre: alcohol o uno de sus derivados, éster o ácido graso y alcohol, ácido graso insaturado, éster de ácido y alcohol aromático u otro material que pueda mezclarse con vitaminas liposolubles, en particular: alcohol bencilico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico o similar, etil oleato, isopropil miristato, isopropil laurato, isopropil lanolato, isopropil palmitato, ácido oléico, ácido linoléico, benzoato de bencilo, polioxietilen alquil éster, glicofurol o un derivado de polietilenglicol, glicerina o similar.	Agente estabilizante: lecitina Agente conservante: Sucrosa, manitol y tetralosa

Las anterioridades D2 y D3 constituyen por su parte, el acervo de conocimientos con los cuenta una persona versada en la materia cuando se dispone a diseñar un sistema de formulación líquida de tipo oleoso para la administración parenteral de hormonas, como se evidencia a continuación:

Fórmula reivindicada	Anterioridad D2	Anterioridad D3
Somatotropina	La anterioridad señala que para la formulación de inyectables en vehículos oleosos es posible usar mono y glicéridos, aceites interesterificados, oleato de etilo y benzoato de bencilo, alcohol bencilico como anestésico y antioxidantes como tocoferoles que suelen emplearse en proporción de 0,05%.	La anterioridad establece que dentro de los excipientes utilizados para la formulación de líquidos oleosos se encuentra el oleato de etilo, el cual sirve como disolvente para hormonas.
Vitamina liposoluble: A o E		
Agente lubricante que se selecciona entre: alcohol o uno de sus derivados, éster o ácido graso y alcohol, ácido graso insaturado, éster de ácido y alcohol aromático u otro material que pueda mezclarse con vitaminas liposolubles, en particular: alcohol bencilico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico o similar, etil oleato, isopropil miristato, isopropil laurato, isopropil lanolato, isopropil palmitato, ácido oléico, ácido linoléico, benzoato de bencilo, polioxietilen alquil éster, glicofurol o un derivado de polietilenglicol, glicerina o similar.		

De esta forma si se combinan las enseñanzas de las anterioridad D1 con los conocimientos básicos sobre formulación farmacéutica contemplados en cualquiera de las anterioridades D3 ó D4, es posible derivar del estado del arte un sistema de formulación para somatotropina en vitaminas liposolubles (antioxidantes) como el reivindicado y que incluya un agente lubricante como alcohol o uno de sus derivados, tal como lo establece la anterioridad D3 cuando afirma que es posible utilizar alcohol bencilico en formulaciones oleosas y un éster como oleato de etilo.

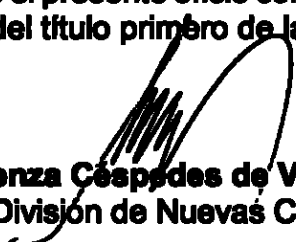
El oleato de etilo es recomendado particularmente por la anterioridad D4 cuando establece que para la formulación de productos que sufren solidificación en bajas temperaturas – como ocurre en el invierno – es aconsejable utilizar oleato de etilo que, por su viscosidad notablemente baja y estabilidad, le permite permanecer en su forma líquida cuando se somete a temperaturas bajas. La misma anterioridad señala al Oleato de etilo como parte de un vehículo de elección para hormonas y siendo que la somatotropina es una molécula activa de carácter hormonal, resulta claro que el estado de la técnica ya daba todas las pautas para diseñar sistemas de entrega líquidos como el aquí reivindicado.

En consecuencia, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados en el siguiente orden:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9943342	1 a 14	Nivel Inventivo
D2	Bibliografía 1	1 a 14	Nivel Inventivo
D3	Bibliografía 2	1 a 14	Nivel Inventivo

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 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

08 MAR. 2007

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO
Número 0364

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202044

EXAMEN TÉCNICO DE FOND			
Nº Radicación	01-22123	Fecha de presentación	20/03/2001
Nº Prioridad	KR2000-0015091	Fecha de Prioridad	24/03/2000

189

Palabras clave	Somatotropina	Vitaminas liposolubles A y E
----------------	---------------	---------------------------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K38/27

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAISES			
Patente Original	WO0170258	US6733786	EP1194160

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
ESPACENET	EPOLINE

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
WO9943342	Nivel Inventivo	1 a 14
US5520927	Nivel Inventivo	1 a 14

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Relv. Afectadas

Observaciones	
---------------	--

Fecha del examen	10/11/2006