

472

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

As: 2474/P.

Doctor

GIANCARLO MARCENARO JIMÉNEZ.

Superintendente Delegado Para la Propiedad Industrial

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 02-062117- -00012-0000
Fec. 2006-09-22 14:42:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve. 1 REGDEPOSITO
Ant. 603 112911 6022/06/2006 Fdline: 1

EXPEDIENTE: 02-062.117

**ASUNTO: Solicitud de patente a nombre de
Novartis AG.**

Estimado Doctor:

En mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia manifiesto a usted lo siguiente:

1. Mediante memorial radicado en ese despacho el 14 de febrero de 2005, el cual no ha sido resuelto aún, dí respuesta a las oposiciones presentadas.
2. En vista de que ha transcurrido **MAS DE 1 AÑO**, sin que se haya atendido dicha solicitud, ruego a usted se sirva ordenar a quien corresponda que se expida un acto administrativo mediante el cual se declare infundada tal oposición y se otorgue la patente citada a nombre de la sociedad que represento.

Cordialmente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

CC 39.779.452 de Usaquén.

T.P. 68228

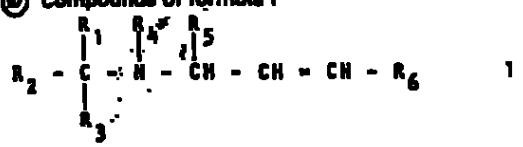
(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(21) Application number: 80104823.8
 (22) Date of filing: 06.08.80
 (31) Int. Cl.³: C 07 C 87/28
 C 07 C 87/45, C 07 C 93/14
 C 07 D 211/14, C 07 D 307/81
 C 07 D 333/58, A 61 K 31/13
 A 61 K 31/34, A 61 K 31/38
 A 61 K 31/445

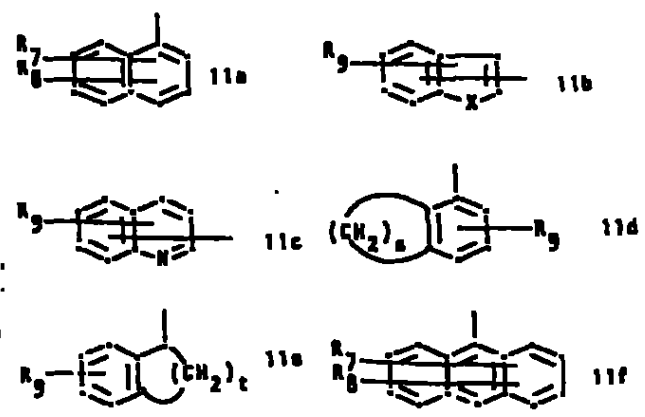
(30) Priority: 22.08.79 CH 7856/79
 (32) Date of publication of application: 11.03.81 Bulletin 61/10
 (34) Designated Contracting States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
 (71) Applicant: SANDOZ AG
 Lichtstrasse 35
 CH-4002 Basel(CH)
 (72) Inventor: Stütz, Anton, Dr.
 113/7 Deneustrasse
 A-2344 Maria Enzersdorf(AT)

(84) Propenylamines, processes for their production, pharmaceutical compositions containing them and their use as pharmaceuticals.

(85) Compounds of formula I



wherein a) R₁ represents a group of formula



EP 024 587 A1

/...

The compounds may be admixed with conventional chemotherapeutically acceptable diluents and carriers, and, optionally, other excipients and administered in such forms as tablets or capsules. The compounds may alternat-

5 ively be administered topically in such conventional forms as ointments or creams or parenterally. The concentrations of the active substance will of course vary depending on the compound employed, the treatment desired and the nature of the form etc. In general, however, satisfactory

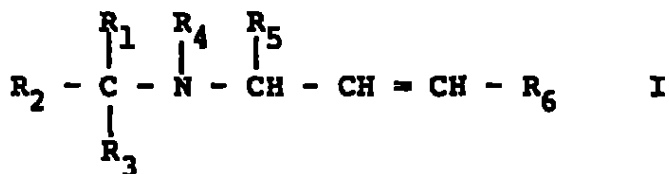
10 results are obtained e.g. in topical application forms at concentrations of from 0.05 to 5, in particular 0.1 to 1 wt %.

Such compositions also form part of the invention.

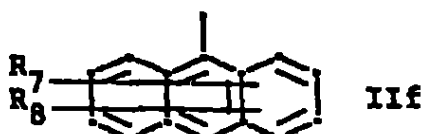
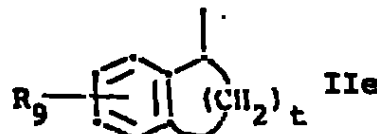
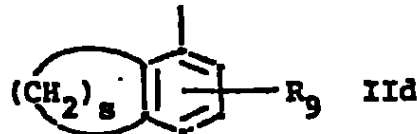
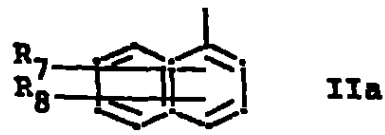
Examples of preferred compound groups are

- 15 (i) compounds of formula I wherein R_{11} represents alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkylalkyl, phenyl or phenalkyl and all other substituents are as defined under formula I;
- (ii) compounds of formula I wherein
- 20 a) R_1 represents a group of the formula IIa, IIb, IIc, R_2 represents hydrogen, R_3 represents hydrogen, R_4 represents lower alkyl, R_5 represents hydrogen or lower alkyl,
- 25 or R_3 and R_4 together form a group $-(CH_2)_u-$ or

1. A compound of formula I,



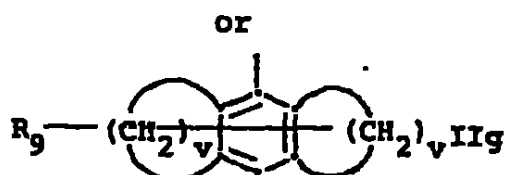
5 wherein a) R_1 represents a group of formula



0024587

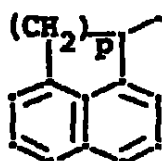
- 54 -

900-9253

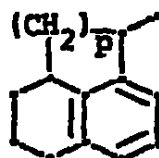


and R_2 represents hydrogen or lower alkyl,

or R_1 and R_2 together represent a group of formula



IIh



IIIi

whereby in the formulae IIa to IIIi,

R_7 and R_8 represent, independently, hydrogen, halogen, tri-
5 fluoromethyl, hydroxy, nitro, lower alkyl or lower alkoxy,

R_9 represents hydrogen, halogen, hydroxy, lower alkyl or
lower alkoxy,

X represents oxygen, sulphur, imino, lower alkyl imino or
a radical of formula $-(\text{CH}_2)_r-$,

10 p is 1, 2 or 3,

r is 1, 2 or 3,

s is 3, 4 or 5,

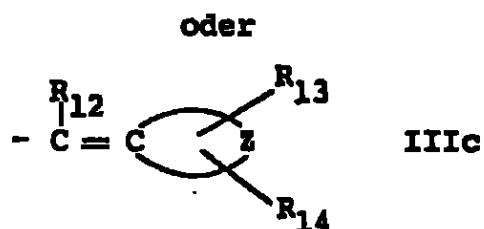
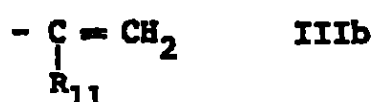
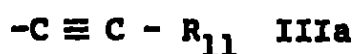
t is 2, 3 or 4, and

v is 3, 4, 5 or 6;

15 R_3 and R_5 represent, independently, hydrogen or lower alkyl
and

R_4 represents C_{1-6} alkyl or C_{3-8} cycloalkyl- (C_{1-6}) -alkyl;
and

R_6 represents a group of formula



wherein R_{11} represents hydrogen, optionally α -hydroxy substituted alkyl; alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, phenyl, phenalkyl or thienyl,

5 R_{12} , R_{13} and R_{14} represent, independently, hydrogen or lower alkyl, and

$=\text{C} \begin{array}{c} \bigcirc \\ Z \end{array}$ represents a C_{5-8} cycloalkylidene radical optionally containing a double bond; or

10 b) R_1 represents a group of formula IIa to IIg as defined under a),

R_2 represents hydrogen or lower alkyl,

R_3 and R_4 together form a group $-(CH_2)_u-$,

wherein u is an integer of 1 to 8, and

R_5 and R_6 have the meanings given under a).

15 2. A compound as claimed in Claim 1 wherein

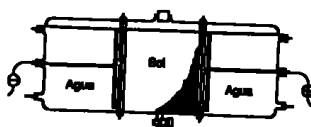


Fig. 20-2. Electrodiálisis que muestra electroosmosis.

fino de sodio/ácido sulfúrico que al descomponer el mismo hace que precipite la celulosa regenerada en un estado altamente hidratado o en gel. Si la película de celulosa se deja secar después de la purificación y de lavado con agua, cristaliza y se contrae considerablemente, pierde así la mayor parte de su estructura de microporos y se hace algo quebradiza; por lo tanto, antes del secado la película se impregna con glicerina. La glicerina permanece en la película y no se evapora como el agua, reduce la contracción y bloquea la cristalización. Esta acción previene el colapso de la estructura de microporos del gel y le otorga plasticidad a la película, que por ello se mantiene flexible. Un típico tubo de diálisis hecho con piel de origen animal incrementa alrededor de dos veces su espesor en agua y sus poros tienen un diámetro medio de 3-4 nm. Mientras que la estructura porosa de las películas de celofán usadas en diálisis y ultrafiltración retienen las partículas coloidales pero permiten el paso de moléculas pequeñas de soluto, las membranas osmóticas son permeables solamente al agua y retienen tanto las moléculas pequeñas de soluto como las partículas coloidales.

Difusión. La dispersión coloidal se coloca dentro de una membrana de celofán sumergida en agua. Las pequeñas moléculas de soluto se difunden en el agua, mientras que el material coloidal queda atrapado en su interior por su tamaño. La velocidad de difusión se incrementa aumentando la superficie de la membrana, también por agitación y manteniendo un alto gradiente de concentración a través de la membrana. Para lograr esto último, el agua se renueva continuamente o por lo menos con frecuencia. Una configuración de membrana que proporciona una superficie de transferencia particularmente extensa es la fibra hueca. Una fibra típica mide 175 µm de diámetro interno y 225 µm de diámetro externo. La dispersión al dializar circula dentro de un haz de fibras paralelas mientras el agua circula por fuera de las fibras a través del haz. La difusión de las especies difusibles se produce a través de la delgada pared de la fibra. Este procedimiento se usa en el laboratorio para purificar sales y estudiar la unión de drogas a las proteínas, así como en ciertos procesos de fabricación.

Electrodifusión. Si las impurezas de bajo peso molecular que se eliminan son electrolitos, la difusión puede acelerarse por aplicación de un potencial eléctrico al sol, lo que produce electrodiálisis. Un electrodi-

álisis (Fig. 20-2) está dividido en tres compartimientos por dos membranas de difusión sostenidas por pantallas. Los dos compartimientos externos, donde se colocan los dos electrodos, se llenan con agua, mientras que el sol se coloca en el compartimiento central. Bajo la influencia del potencial aplicado, las aniones migran desde el sol hacia el compartimiento anódico (derecho), mientras que los cationes migran hacia el compartimiento catódico. Los solutos no electrolíticos de bajo peso molecular se difunden en cualquier compartimiento.

Por lo general, las partículas coloidales están cargadas y por lo tanto tienden a migrar hacia la membrana, que está electrizada e migrar hacia la membrana de carga opuesta. La combinación de electroforesis (véase más adelante) y sedimentación gravitacional produce la acumulación de partículas de sol cargadas negativamente que se muestran en la figura 20-2. Por lo tanto, el líquido sobrenadante puede cambiarse por decantación. Este proceso, que puede usarse para acelerar la electrodiálisis, se denomina *electrodesalación*.^{1,2,3}

Ultrafiltración. Cuando un sol se coloca en un compartimiento cerrado por una membrana de difusión y se aplica presión, el líquido y las moléculas pequeñas de soluto deben atravesar la membrana, mientras que se retienen las partículas coloidales. Este proceso, llamado ultrafiltración, se basa en un mecanismo de tamización en el cual todos los componentes de tamaño menor que el poro de la membrana filtrante pasan a través de ella. La diferencia de presión necesaria para empujar el medio de dispersión a través del ultrafiltro se obtiene por aporte de la presión gaseosa aplicada del lado del sol o por succión del lado del filtrado. La membrana está apoyada generalmente en una pantalla de alambre fino.⁴⁻⁶

A medida que se renueva el ultrafiltrado, el sol se concentra debido a que una cantidad constante de partículas dispersas está limitada a un volumen decreciente de líquido. Algunas moléculas pequeñas o iónicas disueltas quedan en el sol, junto con el agua residual. Para evitar el aumento de concentración de las partículas coloidales, y eliminar completamente las impurezas disueltas, el ultrafiltrado extraído del sol se renueva continuamente o intermitentemente con un volumen igual de agua. Durante la ultrafiltración los solutos tienden a acumularse sobre o cerca de la membrana. Para prevenir esta formación y mantener una composición uniforme en todo el sol, se lo agita.

Haces de fibras huecas se utilizan para ultrafiltración en el laboratorio y en gran escala. Para que resistan altas presiones, el espesor de la pared de estas fibras es por lo general mayor que el de las usadas exclusivamente para difusión. Cuando las fibras huecas se contaminan por la acumulación excesiva de solutos en la pared interna, se limpian haciendo pasar un sentido inverso un chorro de agua o ultrafiltrado.

Hemodiálisis. La sangre de pacientes urémicos se dializa periódicamente en dializadores tipo "ritón artificial" para eliminar urea, creatinina, ácido úrico,

ácidos y otros metabolitos así como el exceso de cloruro de sodio y de potasio. El líquido dializante contiene iones de sodio, potasio, calcio, cloruro y acetato (los últimos son convertidos en el organismo a bicarbonato), dextrosa, y otros constituyentes en la misma concentración que en el plasma normal. Dado que no contiene urea, ácido úrico, creatinina, fosfatos ni ningún otro metabolito eliminado por los riñones, estos compuestos se difunden desde la sangre del paciente hacia el líquido dializante hasta que su concentración es la misma en ambos. El cloruro de sodio y el de potasio se difunden de la sangre al líquido, debido a su mayor concentración inicial en la sangre, y continúan difundiendo hasta que la concentración se iguala. El volumen de líquido dializante es mucho mayor que el de la sangre. La gran disparidad de volumen y la renovación de dializante por líquido fresco asegura que los metabolitos y el exceso de electrolitos sean eliminados prácticamente por completo de la sangre. La hemodiálisis también se emplea en casos de envenenamiento agudo.

Las proteínas plasmáticas y las células sanguíneas no pueden atravesar la membrana de difusión debido a su tamaño. El edema resultante de la retención de agua se puede mejorar por ultrafiltración a través de la aplicación de una leve presión en el lado sanguíneo o de un vacío parcial del lado del líquido.

Las tres geometrías utilizadas para hacer circular la sangre y el líquido dializante en forma de contracorriente son: un espiral de tubos de celulosas apiladas, enrolladas concéntricamente con una pantalla de malla de alambre como respaldo alrededor de un centro, una pila de láminas de celulosas planas separadas por placas con rebordes o surcos, y fibras huecas. La celulosa regenerada que se utiliza en los dos primeros dispositivos se precipita a partir de una solución de cuproammonio. Las fibras huecas de acetato de celulosa tienen un diámetro externo de alrededor de 270 µm y un espesor de pared de 30 µm.⁷ La ventaja de las fibras huecas es que son muy compactas. Un haz de 10,000 fibras de 18 cm de longitud tiene una superficie de 1.4 m².

Forma de partículas, propiedades físicas y de transporte de las dispersiones líquidas

Los materiales hidrófilos en dispersión acuosa que manejan los farmacéuticos varían desde las condiciones metódicas a los precipitados inorgánicos, y sólidos y líquidos orgánicos que son sistemas eléctricos. A pesar de la gran diversidad de la fase dispersa (hidrófila), sus hidrófilos comparten ciertas características.

Forma y distribución del tamaño de las partículas. Estas dos propiedades dependen de la naturaleza física y química de la fase dispersa y del método empleado para preparar la dispersión. Las partículas primarias existen en una gran variedad de formas. Su agregación produce una variedad aun más grande de formas y estructuras. La precipitación y la trituración

mecánicas producen en general partículas de formas arbitrarias, a menos que los sólidos precipitantes posean pronunciados hábitos de cristalización o que los sólidos molidos posean placas de cizaje bien desarrolladas. Los gases de hidrógeno de aluminio precipitado y las partículas microbarridos de sulfonamidas y otros polvos orgánicos tienen típicas formas arbitrarias irregulares. Una excepción es el subóxido de bismuto. Aun cuando sus partículas se precipitan en soluciones hidrolíticas de "blanco de blando con carbonato de sodio, sus partículas tienen formas de látigo. Las partículas de cloruro de plata precipitado tienen una configuración esférica, que es visible con el microscopio electrónico. Los sólidos laminares o en forma de placa, en los que la cohesión molecular entre capas es mucho más débil que dentro de ellas conservan frecuentemente su forma laminar durante la trituración mecánica, porque el molido y la micronización producen pilas de placas delgadas además de fragmentos planos en las dimensiones lineales. Los ejemplos son el grafito, la mica y el caolín (véase fig. 20-3). En forma similar, las fibras macroscópicas de asbesto y celulosas están constituidas por haces de fibrillas microscópicas y submicroscópicas. La trituración mecánica o la percutión divide estos haces en sus fibrillas componentes, de diámetros muy pequeños, además de acortarlos.

La *celulosa microcristalina* es un agente fibroso espesante y un aditivo para comprimidos obtenido por hidrólisis selectiva de celulosas. Su fabricación se describe en Remington 16^a y 18^a ediciones, que también contiene una microfotografía electrónica de sus agregados porosos, esponjosos y compresibles de haces de fibrillas, que se usa en la fabricación de comprimidos. El corte superior los haces agregados en los cristallitos individuales de celulosas, con forma de agujas o bastones, que se muestran en la figura 20-4. Tienen un promedio de 0.3 µm de largo y 0.02 µm de espesor, es decir, son de dimensiones coloidales. Estas partículas primarias actúan como agentes suspensores en agua, produciendo vehículos estructurados tixotrópicos. A concentraciones mayores del 10%, por ejemplo 14 o 15%, los microcristalitos de celulosa gelifican agua hasta la consistencia de ungüento, al hincharse y producir una red continua de bastones que se extiende a través de todo el vehículo. La atracción entre las partículas elongadas no debe, presumiblemente, a la floculación en el mínimo secundario (véase más adelante). El tratamiento de la masa microcristalina con carbonatometilcelulosas de sodio facilita su desintegración en las partículas primarias en forma de agujas e incrementa su acción espesante.

Mientras que en los casos especiales de ciertas arcillas y de celulosas la trituración produce partículas laminares y fibrilares, respectivamente, en general las partículas de formas regulares se producen por los métodos de condensación y no por los de desintegración. El *óxido de silicio coloidal* se denomina *óxido aluminado* o *pirogénico* debido a que se fabrica a altas temperaturas por hidrólisis en fase gaseosa de tetracloruro

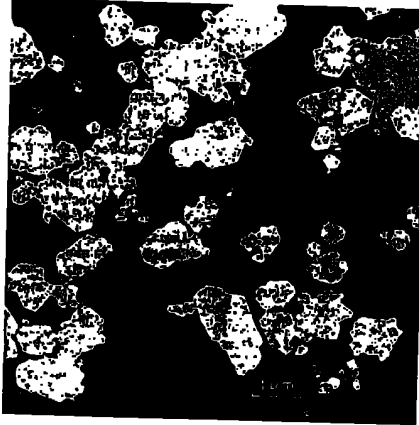


Fig. 20-3. Microfotografía electrónica de transmisión de partículas finas de exolín bien cristalizadas. Nótese la forma irregular de las partículas de exolín (cortés de John L. Brown, Engineering Experiment Station, Georgia Institute of Technology).

ro de silicio en una llama de oxihidrógeno, es decir una llama producida por la combustión de hidrógeno en una corriente de oxígeno. El polvo blanco resultante consta de partículas esféricas submicroscópicas de tamaño más bien uniforme (distribución estrecha de tamaño de partículas). En diferentes condiciones de reacción se producen distintos tamaños (grados). En la figura 20-5 se muestran partículas esféricas solas relativamente grandes. Su diámetro promedio es de 50 nm

(500 Å), que corresponde a una superficie específica comparativamente pequeña de 50 m²/g. Las partículas esféricas más pequeñas tienen las correspondientes superficies específicas mayores; el grado de menor diámetro medio, 5 nm, tiene una superficie específica de 380 m²/g. Durante el proceso de fabricación, las partículas de grado más fino tienden a incrustarse o formar agregados como cadenas parecidas a collares de perlas o estreptococos (véase fig. 20-6).

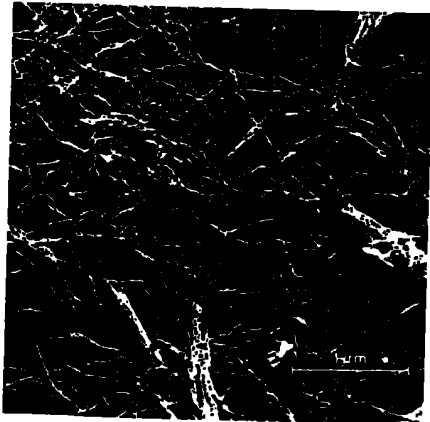


Fig. 20-4. Microfotografía electrónica de transmisión de celulosa microcristalina de grado de procesamiento Avicel RC-991. Los agujos son cristallitos individuales de celulosa; algunos se agregan en haces (cortés de FMC Corporation; Avicel es marca registrada de FMC Corporation).

Fig. 20-5. Microfotografía electrónica de transmisión de Aerosil OX 50, molido y pulverizado. Las esferas son transiciones de grado electrónico. El gran tamaño que las partículas de esferas se ven indica que el tamaño de las partículas es grande (cortés de Degussa AG de Hanau, Alemania; Aerosil es marca registrada de Degussa). El sufijo 50 indica la superficie específica es m²/g.



Fig. 20-6. Microfotografía electrónica de transmisión de Aerosil 130, molido y pulverizado. Las esferas están fusionadas entre sí formando agregados como cadenas (cortés de Degussa AG de Hanau, Alemania; Aerosil es marca registrada de Degussa). El sufijo 130 indica la superficie específica es m²/g.

474

475

Dado que el sílice amorfo es amorfo, la inhalación del polvo no produce silicosis. Las esferas de dióxido de silicio coloidal no son porosas. Mientras que la densidad de las partículas esféricas es de 2.13 g/cm³, la densidad total del polvo es sólo de 0.05 g/cm³; el polvo es extremadamente liviano. Esto da como resultado dos aplicaciones farmacéuticas y cosméticas del dióxido de silicio coloidal. Se usa para aumentar la sedosidad o el volumen total de los polvos. Aun más que la celulosa microcristalina, la alta porosidad del sílice le permite absorber una variedad de líquidos, desde fragancias líquidas hasta alquitranes viscosos, transformándolos en polvos de flujo libre que pueden ser incorporados a comprimidos o cápsulas. La porosidad del dióxido de silicio coloidal se debe por completo al enorme espacio vacío que existe entre sus partículas, que son sólidas.

Cuando estas partículas ultrafinas se incorporan en niveles tan bajos como el 0.1 al 0.5% a un polvo compuesto por partículas gruesas o gránulos, cubren la superficie de éstos actuando como pequeños cojinetes y espaciadores, lo cual mejora la fluidez del polvo y evita la compactación. Esta propiedad es importante en la fabricación de comprimidos. Más aun, el dióxido de silicio coloidal mejora la desintegración de los comprimidos.

La superficie de las partículas contiene grupos siloxano (Si—Si) y silanol (Si—OH). Cuando el polvo de dióxido de silicio coloidal se dispersa en líquidos no polares, las partículas tienden a adherirse entre sí por uniones hidrógeno entre sus grupos superficiales. En grados más finos de dióxido de silicio coloidal, las partículas esféricas se agrupan en agregados tipo cadenas cortas, como se muestra en la figura 20-6, aglomerándose así en redes tridimensionales que aumentan la viscosidad de los vehículos líquidos muy efectivamente aun en niveles bajos. Estas estructuras unidas por hidrógeno se rompen por agitación, pero se reconstruyen en reposo, lo que confiere tixotropía a los líquidos espesados.

Los grados constituidos por partículas esféricas relativamente grandes y no unidas, como las de la figura 20-5, son agentes espesantes menos eficientes, ya que carecen de la gran superficie específica y de la asimetría de los grados más finos, de cadenas cortas de partículas esféricas fusionadas. En esta última categoría se encuentra el Aerosil 200, el tipo de grado utilizado con más frecuencia como adyuvante farmacéutico, cuyas esferas primarias, unidas entre sí extensamente, tienen un diámetro promedio de 12 nm. En niveles de 8 a 10% espesa líquidos de baja polaridad, como los aceites vegetales y minerales, hasta consistencia de ungüentos, lo que les confiere considerables valores de rendimiento. La consistencia de los ungüentos espesados con dióxido de silicio coloidal no se reduce apreciablemente a altas temperaturas. Su incorporación a ungüentos y pastas, como la de óxido de cinc, también reduce la sinéresis o sangrado de los vehículos líquidos.

Los líquidos unidos por hidrógeno, como los coholes y el agua, solvatan las esferas de sílice, lo que reduce las uniones de hidrógeno entre partículas. Estos solventes forman geles en niveles de sílice de 12-18% o más.

Los lídres de polímeros son dispersiones acuosas preparadas por polimerización de emulsiones. Sin partículas son esféricas porque la polimerización del monómero líquido disuelto tiene lugar dentro de las micelas esféricas tensioactivas, que se hinchan debido a que un monómero adicional sigue difundiendo dentro de las micelas. Los ejemplos incluyen las pinturas a base de látex. Algunas arcillas crecen como partículas similares a placas con bordes rectos y ángulos hexagonales, como por ejemplo, bentonita y caolín (véase fig. 20-3). Otras arcillas poseen partículas en forma de listón (montmorilón) o de bastón (sta-pulgita).¹⁸

La emulsificación produce gotitas esféricas para minimizar la superficie de la interfase aceite-agua. El enfriamiento de la emulsión, por debajo del punto de fusión de la fase dispersa, hace que ésta se coagule en forma esférica. Por ejemplo, la parafina puede emulsificarse en agua a 80°C; enfriando a temperatura ambiente se produce un hidrocol de partículas esféricas.

Los sales de virus y proteínas globulares, que son hidrófilos, contienen partículas compactas que poseen formas geométricas definidas. El virus de la poliomielitis es esférico, el del mosaico del tabaco tiene forma de bastón, mientras que la albúmina sérica y las globulinas séricas son elipsoidales alargadas hacia los polos (en forma de pelota de rugby).

Los métodos de dispersión producen sales con amplias distribuciones de tamaño de partículas. Los métodos de condensación pueden producir sales esencialmente monodispersas, siempre y cuando se empleen técnicas especializadas. Se dispone de látex de poliestireno monodisperso para calibración de microfotografías electrónicas. Los polímeros hidrófilos biológicos, como los ácidos nucleicos y las proteínas, forman partículas fundamentalmente monodispersas, como lo hacen estructuras más organizadas como las lipoproteínas y los virus.

Dispersión de la luz por partículas coloidales. Las propiedades ópticas de un medio están determinadas por su índice de refracción. Cuando el índice de refracción es uniforme en todo el medio, la luz lo atraviesa sin ser desviada. Dondequiera que haya variaciones discretas del índice de refracción, causadas por la presencia de partículas o por fluctuaciones de densidad en pequeña escala, parte de la luz será dispersada en todas direcciones. Una propiedad óptica característica de los sistemas coloidales, denominada efecto Tyndall, es familiar a todos en el caso de los aerosoles. Cuando un haz estrecho de luz solar entra a través de un pequeño orificio, la presencia de partículas minúsculas de polvo suspendidas en el aire se manifiesta por la aparición de puntos luminosos muy brillantes.

Un haz de luz que toca una partícula polariza los rayos y las moléculas de ésta e induce la formación de dipolos que actúan como fuentes secundarias y emiten luz débil de la misma longitud de onda que la incidente. Este fenómeno se denomina dispersión de la luz. La radiación dispersa se propaga en todas las direcciones alejándose de la partícula. En una habitación iluminada, la luz que dispersan las partículas de polvo es demasiado débil para ser visible.

Las partículas coloidales suspendidas en un líquido también dispersan la luz. Cuando se hace pasar un haz de luz intenso, estrechamente definido a través de una suspensión, un recorrido se hace visible porque las partículas del haz dispersan la luz. Este haz de luz sólo se hace más visible cuando se observa sobre un fondo oscuro perpendicular al haz incidente. La intensidad de la turbidez u opalescencia depende de la naturaleza, el tamaño y la concentración de las partículas. Cuando se dispersa aceite mineral claro en un volumen igual de solución acuosa clara de un tensioactivo, la emulsión resultante es de un blanco lechoso y opaca debido a la dispersión de la luz. Las microemulsiones, en las cuales las gotitas emulsionadas son de alrededor de 40 nm (400 Å) de diámetro, se ven mucho más pequeñas que la longitud de onda de la luz visible, son transparentes y claras a simple vista.

El microscopio de campo oscuro o ultramicroscopio, que permite la observación de partículas mucho más pequeñas que la longitud de onda de la luz, era el único medio para detectar partículas submicroscópicas antes de conocerse la microscopía electrónica. Un condensador cardiode especial produce un cilindro hueco de luz y la hace converger sobre un cuerpo hueco enfocado sobre la muestra. Esta se encuentra en el vértice del cono, donde la intensidad de la luz es grande. Después de atravesar la muestra el cono de luz diverge y pasa por fuera del objetivo del microscopio. De esta forma, una muestra homogénea produce un campo oscuro. Un efecto similar puede producirse con un condensador normal Abbe provisto de un tope central y una fuente de luz intensa. Las partículas coloidales dispersan la luz en todas direcciones. Parte de la luz dispersada entra en el objetivo y muestra a las partículas como puntos brillantes. Así pueden detectarse incluso partículas más pequeñas que la longitud de onda de la luz, siempre y cuando su índice de refracción difiera lo suficiente del índice de refracción del medio. Las moléculas de polímero dimélicas y las partículas de gel altamente solvatadas no dispersan suficiente luz como para hacerse visibles. Las partículas asimétricas, como las plaquetas planas de bentonita, dan efectos destellantes cuando están en movimientos brownianos, debido a que dispersan más luz con su plano basal perpendicular al haz de luz que de costado. El movimiento browniano, la sedimentación, la movilidad electroforética y el progreso de la floculación pueden estudiarse con el microscopio de campo oscuro. La polidispersión puede estimarse cualitativamente debido a que las partículas más grandes dispersan más luz y aparecen

más brillantes. El poder de resolución del ultramicroscopio no es mayor que el del microscopio óptico común. Las partículas que se encuentran separadas por menos de 0.2 µm aparecen como un punto luminoso único.

La turbidez puede utilizarse para medir la concentración de partículas dispersadas en dos maneras. En turbidimetría se utiliza un espectrofotómetro o colorímetro fotoeléctrico para medir la intensidad de la luz transmitida en la dirección incidente. La turbidez, τ , se define por una ecuación análoga a la ley de Beer de absorción de la luz (véase cap. 33),¹⁹ es decir,

$$\tau = \frac{I_0 - I_t}{l}$$

donde I_0 e I_t son las intensidades de los haces de luz incidente y transmitido, y l es la longitud de la dispersión que atraviesa la luz. Los aspectos teóricos y prácticos de la determinación del tamaño de partículas de suspensiones por turbidimetría y la posibilidad de estimar la distribución de tamaño de partículas se discute en dos capítulos por Kourti y col.¹⁹

Si la dispersión es menos turbia, con un nefelómetro se mide la intensidad de la luz dispersada a 90° del rayo incidente. Ambos métodos requieren una cuidadosa calibración con suspensiones que contengan cantidades conocidas de partículas similares a las que se van a medir. La concentración de dispersiones coloidales de compuestos inorgánicos y orgánicos como también de suspensiones bacterianas puede medirse así por su turbidez.

La turbidez o efecto Tyndall de los sistemas coloidales hidrófilos, como las soluciones acuosas de gomas, proteínas y otros polímeros, es mucho más débil que en las dispersiones lídicas. Estas soluciones aparecen claras a simple vista. Su turbidez puede medirse con una célula fotoeléctrica/tubo fotomultiplicador y sirve para determinar el peso molecular del soluto.

La teoría de la dispersión de la luz fue desarrollada en detalle por Lord Rayleigh. Para no conductores no absorbentes blancos, o dieléctricos como el azufre y los compuestos orgánicos insolubles, la ecuación obtenida para partículas esféricas cuyo radio es pequeño comparado con la longitud de onda de la luz λ es²⁰

$$I_s = I_0 \frac{4\pi^2 n_0^2 (n_1 - n_0)^2}{\lambda^4 c} (1 + \cos^2 \theta)$$

I_0 es la intensidad de la luz incidente no polarizada; I_s es la intensidad de la luz dispersada en una dirección que forma un ángulo θ con el haz incidente, medida a una distancia d . La mayor parte de la luz dispersada está polarizada. La concentración c se expresa como el número de partículas por unidad de volumen. Los índices de refracción n_1 y n_0 se refieren a la dispersión y al solvente, respectivamente.

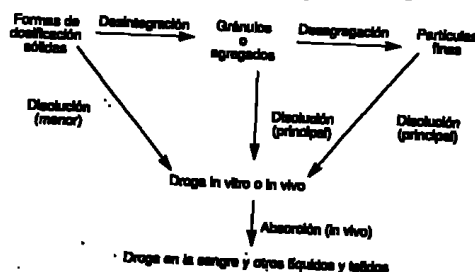


Fig. 34-3. Diagrama esquemático de Wigner que ilustra las relaciones entre la desintegración y la disolución.

por lo tanto no existen problemas en cuanto a la capacidad de humidificación del preparado (si bien pueden existir en cuanto a los polvos en su interior).

Una vez que el preparado sólido se ha desintegrado en gránulos o agregados, las características de penetración desempeñan un papel primario en el proceso de desintegración. Los lubricantes hidrofóbicos, como el talco y el estearato de magnesio, muy a menudo complejados en la preparación de comprimidos y cápsulas, ralentizan la velocidad de penetración y por lo tanto el proceso de desintegración. El gran tamaño de los poros facilita la penetración pero si es demasiado grande puede inhibir la penetración por disminución de la presión interna causada por la hinchazón del desintegrante.

Una vez que se produce la desintegración y disolución, las partículas de la droga quedan expuestas al medio de disolución y la disolución tiene lugar como se ha comentado en la sección sobre Teoría de la película. En la figura 34-4 se presenta gráficamente el modelo propuesto por Christensen.

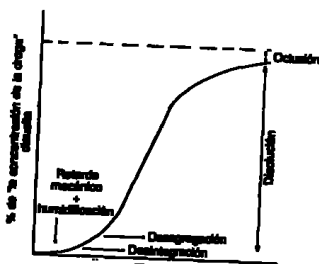


Fig. 34-4. Curva de disolución con formas de S de formas de desintegración.

Correlación entre desintegración y disolución

La estrecha correlación entre la desintegración y la disolución ha sido estudiada por muchos investigadores. Ambos procesos presentan curvas con forma de "S" y se sugirió una función de tipo probit o weibull para explicar los datos. Sin embargo, en general la desintegración ha resultado ser un mal indicador de la biodisponibilidad debido a la turbulenta agitación mantenida durante la prueba. Se ha hallado que otros varios factores como la solubilidad, el tamaño de las partículas y la estructura cristalina, entre otros, afectan la disolución de la sustancia pero no tienen importancia en cuanto a la desintegración.

Factores que afectan la velocidad de disolución

Los factores que afectan la velocidad de disolución de los preparados de drogas pueden clasificarse en tres categorías principales.

Factores que se relacionan con las propiedades fisicoquímicas de la droga

Efecto de la solubilidad sobre la disolución. Las propiedades fisicoquímicas de la droga desempeñan un papel primario en el control de su disolución a partir del preparado. La ecuación de Noyes y Whitney modificada, como se expresa en la ecuación 3, muestra que la solubilidad acuosa de la droga es el principal factor que determina su velocidad de disolución. Algunos estudios demostraron que los datos de solubilidad de las drogas podrían usarse como un grueso índice predictivo de la posibilidad de cualquier problema futuro con la biodisponibilidad, un factor que debe ser tenido en cuenta en la concepción del preparado.

Otros factores que afectan la velocidad de disolución incluyen el tamaño de las partículas; el esta-

do cristalino como el polimorfismo y el estado de hidratación, la solvatación, la formación de complejos, así como las sustancias tensioactivas y otros aditivos reactivos (ácidos, bases, buffers, etc.). Otras propiedades físicas como la densidad, la viscosidad y la capacidad de humidificación contribuyen a los problemas generales de disolución de flotación, flotación y aglomeración. También se ha hallado que las características de absorción de las drogas tienen un efecto significativo sobre la disolución de ciertas drogas.

Efecto del tamaño de las partículas sobre la disolución. La ecuación 3 muestra una relación directa entre el área de superficie de la droga y su velocidad de disolución. Dado que el área de superficie aumenta con la disminución del tamaño de las partículas, pueden lograrse velocidades de disolución mayores por medio de la reducción del tamaño de las partículas. Este efecto ha sido puesto de relieve por la velocidad de disolución superior observada después de la micronización de ciertas drogas escasamente solubles en oposición a la forma regularmente molida. La micronización aumenta el área de superficie expuesta al medio de disolución y por ende mejora la velocidad de disolución.

Diversos investigadores han demostrado una mayor velocidad de absorción de la griseofulvina después de la micronización. Se han informado efectos similares con el clorazepato, las tetracélinas, la nifedipina y el acetato de noretisterona. En el caso del clorazepato los estudios demostraron que los preparados que contenían partículas más pequeñas (30 a 200 μm) eran absorbidos más rápidamente que los preparados con partículas más grandes (400 a 800 μm). En la figura 34-5 se presenta el efecto de las diferencias del tamaño de las partículas sobre la velocidad de disolución de la fenacetina y el fenobarbital.

No obstante, debe reconocerse que el simple aumento del área de superficie de la droga no siempre garantiza un aumento equivalente de la velocidad de disolución. Más bien, es el aumento del área de superficie efectiva o el área expuesta al medio de disolución y no el área de superficie absoluta lo que es directamente proporcional a la velocidad de disolución.

Otras propiedades físicas de las partículas de droga además del tamaño también afectan en forma indirecta el área de superficie efectiva por modificación de la velocidad de deslizamiento del solvente nuevo que entra en contacto con el sólido. Estas propiedades incluyen la forma de las partículas y la densidad.

Otro mecanismo por el cual la reducción del tamaño de las partículas mejora la disolución es a través del incremento de la solubilidad de la droga (c). Debíase señalar que la ecuación 3 tiene una limitación inherente por cuanto da por cierto que r , es independiente del tamaño de las partículas. En realidad, la c , y el área de superficie pueden corre-

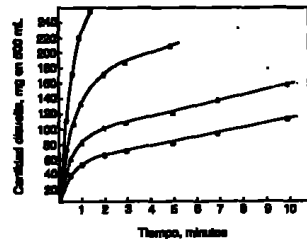
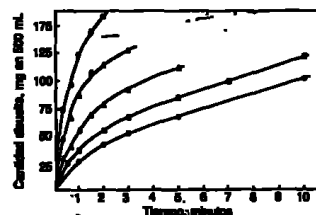


Fig. 34-5. Efecto del tamaño de las partículas sobre la velocidad de disolución de drogas de preparaciones sólidas. A. Clave: (triángulo) tamaño de las partículas: 0,11-0,15 mm; (círculo) tamaño de las partículas: 0,15-0,21 mm; (cuadrado) tamaño de las partículas: 0,21-0,30 mm; (triángulo invertido) tamaño de las partículas: 0,30-0,50 mm; (círculo) tamaño de las partículas: 0,50-0,71 mm. B. Clave: (triángulo) tamaño de las partículas: 0,07-0,13 mm; (cuadrado) tamaño de las partículas: 0,13-0,25 mm; (triángulo invertido) tamaño de las partículas: 0,25-0,43 mm; (círculo) tamaño de las partículas: 0,43-0,71 mm.

lacionarse por medio de la ecuación de Ostwald-Freundlich

$$\ln S = -\frac{2M\gamma}{\rho RT} \cdot \frac{1}{r} \quad (10)$$

donde M es el peso molecular, ρ es la densidad, γ es la tensión interfacial o la energía libre de superficie del sólido, r es el radio de la partícula y T es la temperatura.

De la ecuación 10

$$S = S_\infty \cdot e^{\frac{2M\gamma}{\rho RT} \cdot \frac{1}{r}} \quad (11)$$

La ecuación muestra que la solubilidad es inversamente proporcional al radio de las partículas. Por tanto, S podría considerarse como la solubilidad de las micropartículas y S_∞ como la solubilidad de las macropartículas. Sin embargo, es obvio que

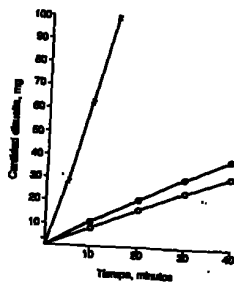


Fig. 34-6. Efecto del contenido de almidón sobre la velocidad de disolución. O, 5%; A, 10%; ●, 20% de almidón en las pastillas.

el radio de las partículas debe ser reducido a un micrómetro antes de que pueda producirse un cambio de la solubilidad. Esta reducción extrema del tamaño de las partículas no siempre puede lograrse por medio del molido usual o incluso procedimientos de micronización y por lo tanto se han aconsejado otros métodos. Uno de estos involucra la formación de una *solución sólida* o *dispersión molecular* en la cual las moléculas de la droga escasamente soluble son dispersadas intersticialmente en una droga hidrosoluble o reemplazadas en su retículo cristalino. Otra técnica que también produce partículas pequeñas pero todavía más grandes que las producidas por la solución sólida, es por medio de la dispersión de la droga en un transportador soluble como una solución de polivinilpirrolidona (PVP). Estas técnicas se emplean a menudo para el incremento de la velocidad de disolución de drogas insolubles.

Efecto del estado cristalino de la droga sobre la disolución. Se ha demostrado que las características de fase sólida de las drogas, como la amorficidad, la cristalinidad, el estado de hidratación y la estructura polimérica, tienen una influencia significativa sobre la velocidad de disolución. Por ejemplo, se ha demostrado que la forma amorfa de la neobutocina tiene una mayor solubilidad y mayor velocidad de disolución que la forma cristalina. Estudios a nivel sanguíneo confirman estos datos por cuanto la administración de la forma amorfa dio como resultado una concentración 3 a 4 veces mayor que la obtenida con la administración de la forma cristalina. Se han demostrado diferencias similares en el caso de la griseofulvina, el fenobarbital, el acetato de cortisona y el clorfeniramina.

Factores que se relacionan con la forma de dosificación sólida

Los efectos de diversos factores relacionados con los preparados y su procesamiento sobre la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de los ingredientes activos de comprimidos y cápsulas han sido bien documentados por diversos investigadores desde los comienzos de la década de 1960. Si bien la mayoría de los efectos de estos factores deben ser considerados en forma individual para cada comprimido o cápsula, el siguiente comentario de hallazgos puede ser útil como guía para el diseño de formulaciones, en especial durante las etapas iniciales de la concepción de preparados y el desarrollo de productos.

Efecto de la forma del preparado sobre la velocidad de disolución de los comprimidos. Se ha demostrado que la velocidad de disolución de una droga puede ser alterada en forma significativa cuando se mezcla con diversos adyuvantes durante el proceso de elaboración de preparados sólidos. Estos adyuvantes se agregan para modificar ciertas funciones farmacológicas como diluyentes (rellenos), lubricantes, fijadores, agentes de granulación, desintegrantes y lubricantes. Se ha hallado que comprimidos y cápsulas formulados con diferentes adyuvantes exhiben diferencias significativas de las velocidades de disolución de sus ingredientes activos. En ciertos casos, diversos estudios demuestran que las malas formulaciones de comprimidos y cápsulas causan una marcada reducción de la biodisponibilidad y una alteración de la respuesta clínica. Estos hallazgos durante la década de 1960, en especial en el caso de la digoxina y la talidomida, así como del clorfeniramina y el HCl de la tetraciclina (todas drogas de importancia vital), fueron los factores determinantes que urgieron a las autoridades reguladoras de drogas y a las autoridades de regulación de compuestos a instituir la prueba de disolución como un requerimiento legal para la mayoría de los preparados sólidos.

Diluyentes y desintegrantes. Levy, en 1963, estudió el efecto del almidón, el diluyente utilizado con más frecuencia, sobre la velocidad de disolución de comprimidos de ácido salicílico elaborados por medio del proceso seco de doble composición (fig. 34-6). El aumento del contenido de almidón del 5 al 20% dio como resultado un aumento notable de la velocidad de disolución (de casi tres veces). Esto fue atribuido a una desintegración mejor y más completa. Sin embargo, más adelante Pliska sugirió que los cristales de las drogas hidrofóbicas adquieren una capa superficial de finas partículas de almidón que imparte una propiedad hidrofóbica al preparado granular y así aumenta el área de superficie efectiva y la velocidad de disolución.

Efecto de los fijadores y agentes de granulación sobre la disolución. Las diferencias en los fijadores utilizados para los comprimidos de talidomida

de dióxido como resultado de las características de disolución variables y diferencias de los efectos hipoglucémicos observados clínicamente. En general se ha demostrado que la granulación húmeda mejora las velocidades de disolución de las drogas escasamente solubles por medio de la adición de propiedades hidrofóbicas a la superficie de los granulos. Solvay y Pliska han demostrado que los comprimidos de fenobarbital granulados con solución de gelatina se disuelven mucho más rápidamente en el jugo gástrico humano que los preparados con carbonato de calcio (a sodio o polidimetilsilicato 6000 como fijador). Sugieren que la gelatina imparte características hidrofóbicas a la superficie hidrofóbica de las drogas; mientras que el polidimetilsilicato forma un complejo con poca solubilidad y la carbonato de calcio de sodio es convertido en un forma de ácido maso soluble con el bajo pH del jugo gástrico (fig. 34-7).

Efecto de los lubricantes sobre la disolución. Levy y Cantow investigaron los efectos de diferentes tipos de lubricantes sobre la velocidad de disolución de comprimidos de ácido salicílico. Hallaron que el estearato de magnesio, un lubricante hidrofóbico, tiende a retardar la velocidad de disolución de los comprimidos de ácido salicílico, mientras que un lubricante activo de superficie hidrofóbica, el lauril sulfato de sodio, incrementa la velocidad de disolución en forma significativa (fig. 34-8). Investigando el mecanismo del retraso, sugirieron que los lubricantes hidrofóbicos como el estearato de magnesio, el estearato de aluminio, el ácido estérico y el talco reducen el área de interfase droga-solvente efectiva por modificación de las características de superficie de los comprimidos lo cual da como resultado una disminución de su capacidad de humidificación, la prolongación de su tiempo de desintegración y la reducción del área de interfase entre el ingrediente activo y el solvente. Por otra parte se sugirió que el efecto retardador del lauril sulfato de sodio se debía en parte a un aumento del pH del microambiente que rodea al ácido débil escasamente soluble y al aumento de la humidificación y mejor penetración del solvente en los comprimidos y granulos como resultado de la disminución de la tensión interfacial entre la superficie sólida y el solvente. El hecho de que el lauril sulfato de sodio sea un lubricante hidrosoluble no fue considerado un factor en el mejoramiento de la velocidad de disolución del comprimido, ya que se halló que el estearato de sodio, otro lubricante hidrosoluble, tenía un efecto retardador sobre la velocidad de disolución.

Efectos de las facturas de procesamiento sobre las velocidades de disolución de los comprimidos. Los muchos factores de procesamiento involucrados en la elaboración de los comprimidos influyen enormemente sobre las velocidades de disolución de los ingredientes activos. El método de granulación, el tamaño, la dureza, el contenido de humedad y la edad de los granulos así como la fuerza de compresión utilizada en el proceso de formación de los com-

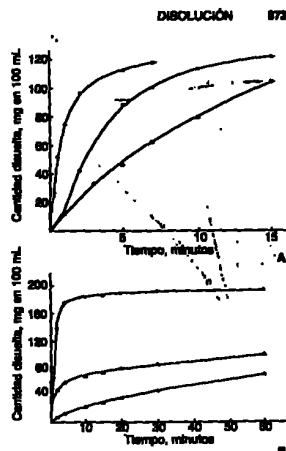


Fig. 34-7. Efectos de fijadores y agentes de granulación sobre la velocidad de disolución de las pastillas. A, Velocidad de disolución de la pasta de gelatina; B, velocidad de disolución de los comprimidos de fenobarbital; C, velocidad de disolución de los comprimidos de fenobarbital en jugo gástrico humano (pH de 1.25). O, pasta de gelatina; A, gelatina de fenobarbital; ●, comprimidos de fenobarbital en jugo gástrico humano (pH de 1.25). O, pasta de gelatina; A, gelatina de fenobarbital; ●, comprimidos de fenobarbital en jugo gástrico humano (pH de 1.25).

primidos contribuyen a las características de la velocidad de disolución del producto final.

Método de granulación

Los estudios han demostrado que el proceso de granulación en general incrementa la velocidad de disolución de las drogas poco solubles. El uso de rellenos y diluyentes, como el almidón, la lactosa desecada en aerosol y la celulosa microcristalina, tiende a aumentar la hidrofobicidad de los ingredientes activos y mejorar sus características de disolución. En esta especie, el procedimiento de granulación húmeda ha sido considerado tradicionalmente como un método superior al procedimiento de doble composición o en seco. Sin embargo, con el advenimiento de nuevos equipos y materiales para la elaboración de comprimidos, resultó más evidente que la cuidadosa preparación y la apropiada secuencia de mezcla y el tiempo de agregado de los diversos

características de los cristales. Es importante tener presente que la microfotografía solamente ofrece una indicación cualitativa de la distribución del tamaño de las partículas; siempre es necesario efectuar un análisis del tamaño de las partículas para obtener un cuadro más preciso de su distribución en cada lote de la sustancia química en particular.

Tamaño de las partículas

Los usos de los productos farmacéuticos en la forma de un compuesto finamente dividido son diversos. A partir del conocimiento del tamaño de las partículas, algunas drogas como la griseofulvina, la nitrofurantoina, la espironolactona, la penicilina-procaína y el fenobarbital, fueron formuladas para optimizar su actividad. Otras drogas, formuladas en suspensión o en formas farmacéuticas orales, pueden contener material finamente dividido como un componente esencial. Una de las propiedades físicas básicas comunes a todas estas sustancias finamente divididas es la distribución del tamaño de las partículas, es decir, la frecuencia con que ocurren partículas de diversos tamaños. Generalmente el fenómeno que reviste un mayor interés no es la característica de las partículas aisladas sino las características promedio de una gran cantidad de partículas. Sin embargo, es importante señalar que el conocimiento relacionado con el tamaño carece de valor a menos que se haya establecido una correlación adecuada con las propiedades funcionales de interés específico en la formulación de drogas. La bibliografía incluye numerosas investigaciones que demuestran la importancia del tamaño de las partículas. Se demostró que la velocidad de disolución, la velocidad de absorción, la uniformidad del contenido, el color, el sabor, la textura y la estabilidad dependen en mayor o menor grado del tamaño y la distribución de las partículas. En los trabajos de preformulación es importante establecer en una fase temprana el significado del tamaño de las partículas en relación con la formulación. Observaciones físicas preliminares a veces permiten detectar diferencias útiles del color. Si éstas pueden atribuirse a diferencias de la distribución y al tamaño de las partículas es necesario definir esta distribución y recomendar que se preste más atención al tamaño de las partículas en la preparación de los futuros lotes de la droga. Este efecto también es evidente en la preparación de suspensiones de materiales de escasa solubilidad. A veces es posible observar diferencias entre los distintos lotes en el color de una suspensión posiblemente relacionadas con diferencias en el tamaño de las partículas. En ciertas ocasiones pueden aparecer cambios poco notables en el color o en la textura debido a la tendencia a la aglomeración de las partículas pequeñas.

Las velocidades de sedimentación y floculación en las suspensiones están supeditadas en parte al tamaño de las partículas. En las suspensiones defloculadas

ocurren con un menor grado de sedimentación y las más pequeñas decantan con mayor rapidez. En las suspensiones floculadas las partículas se encuentran aglomeradas entre sí formando cúmulos que decantan según el tamaño del cúmulo y la porosidad de la masa agregada. Las suspensiones floculadas son las preferidas, dado que tienen una menor tendencia a formar conglomerados y se dispersan con mayor facilidad. En consecuencia, es evidente que la altura final del sedimento, H_{∞} , asociada con la sedimentación de una suspensión depende del tamaño de las partículas. El cociente H/H_{∞} o el grado de suspendibilidad afectado por el tamaño de las partículas, representa una información valiosa para el formulador que contribuye a preparar una forma farmacéutica satisfactoria.

La velocidad de disolución de las partículas pequeñas por lo general es mayor que la de las partículas de mayor tamaño debido a que este parámetro depende del área de superficie en contacto con el medio líquido. Esta relación usualmente se describe con la ecuación de Noyes-Whitney modificada para la velocidad de disolución dA/dt :

$$\frac{dA}{dt} = KS(C_s - C) \quad (1)$$

en donde A es la cantidad de droga en solución, K es la constante de velocidad de disolución intrínseca, S es la superficie, C_s es la concentración de una solución saturada de la droga y C es la concentración en el momento t . La superficie de un objeto, independientemente de su forma, varía en relación inversamente proporcional a su diámetro y confirma el efecto mencionado anteriormente del tamaño de las partículas sobre la velocidad de disolución. Se observó que la solubilidad también depende del tamaño de las partículas. Hussain demostró la capacidad de una ecuación relacionada: la primera ley de Fick, para predecir las velocidades de disolución de polvos ligeramente hidrosolubles.¹ La primera ley de Fick puede formularse de la siguiente manera:

$$Q = (ASD)h$$

en donde Q equivale a la cantidad de droga (en gramos) disuelta en el tiempo t , A es la superficie ocupada por el peso total de la muestra, S es la solubilidad de la droga (g/mL) en el medio de disolución, D es el coeficiente de difusión de la droga (cm^2/seg) y h es el espesor de la capa de difusión (cm).

Mediante el uso de valores determinados experimentalmente de $9 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{seg}$ y $30 \times 10^{-4} \text{ cm}$ para D y h , respectivamente, Hussain demostró una excelente correlación entre las velocidades de disolución calculadas en forma teórica y las determinadas en forma experimental. Dittert y col.² comunicaron datos para una droga experimental, el carbonato de 4-acetamidofenil 2,2,2-tricloroetilato, que demuestran que la velocidad de disolución y, a su vez, la biodis-

483
tintas. Aunque la cantidad final de la droga en solución puede no ser significativa con respecto a la dosis administrada, el formulador debe tener presente esta posibilidad. En el caso de drogas de escasa solubilidad es sumamente importante tomar en cuenta estos factores durante la planificación de la forma farmacéutica. Véase también el capítulo 34.

Las propiedades del flujo de drogas también pueden ser afectadas por el tamaño de las partículas, y la reducción del tamaño de las partículas hasta un grado extremo (menos de $10 \mu\text{m}$) puede ser desaconsejable en el caso de algunas sustancias químicas. El aire atrapado adsorbido en la superficie de estas partículas o las cargas eléctricas de superficie a veces confieren propiedades indeseables a la droga. Por ejemplo, el aire adsorbido a nivel de la superficie droga-partícula puede evitar la humidificación de la droga por el líquido circundante y la aglomeración de las partículas finas inducidas eléctricamente puede reducir la exposición de la superficie de la droga al medio de disolución circundante. Estos efectos actúan como pasos limitantes de la velocidad de disolución, dado que minimizan el contacto entre la superficie de la droga y el medio líquido.

El crecimiento de los cristales también depende del tamaño de las partículas. Las partículas más finas tienden a disolverse y ulteriormente a recrystallizar y adherir a partículas de mayor tamaño. Este fenómeno se conoce con el nombre de *maduración de Ostwald*. Pueden utilizarse sistemas coloidales protectores para evitar esta nucleación. Los preformuladores pueden proporcionar información relacionada con la eficacia de los distintos coloides de suma importancia para el formulador que cumple la tarea de preparar una forma farmacéutica en suspensión.

La reducción del tamaño de las partículas puede ser deletérea para algunas sustancias químicas. El aumento de la superficie mediante el triturado u otros métodos puede conducir a la rápida degradación de un compuesto. Las sustancias químicas también pueden experimentar una transformación polimórfica durante el proceso de trituración. El preformulador debe tener presente de manera constante estos problemas potenciales, y siempre que se decida reducir el tamaño de las partículas se deben controlar las condiciones y evaluar el perfil de estabilidad. En caso que se presente un problema, el preformulador tiene la responsabilidad de tomar debida nota de él y tratar de resolverlo antes de que la sustancia química llegue al farmacéutico que hace formulación.

La absorción gastrointestinal de una droga de escasa solubilidad puede ser afectada por la distribución del tamaño de las partículas. Si la velocidad de disolución de la droga es menor que la velocidad de difusión hasta el sitio de absorción y que la velocidad de absorción propiamente dicha, el tamaño de las partículas de la droga reviste gran importancia. Las partículas de menor tamaño deberían aumentar la velocidad de disolución y de ese modo acrecentar la velocidad de absorción gastrointestinal. Una de

las primeras observaciones de este fenómeno se efectuó con la sulfadiazina. La determinación de los niveles sanguíneos demostraron que la droga en suspensión con partículas de 1 a $3 \mu\text{m}$ se absorbía en forma más rápida y eficiente que una suspensión que contuviese partículas siete veces más grandes. Los máximos niveles sanguíneos fueron aproximadamente un 40% más altos y se observaron dos horas antes. La mayor biodisponibilidad asociada con la reducción del tamaño de las partículas también se observó con la griseofulvina. El grado de absorción de una dosis oral aumentó 2.5 veces cuando la superficie aumentó aproximadamente 6 veces. La griseofulvina micronizada posibilita una reducción de la dosis en el orden del 50% para obtener una respuesta clínica satisfactoria.

Por otra parte, se observó que en el caso de la nitrofurantoina existía un tamaño óptimo de las partículas que minimizaba los efectos colaterales sin afectar la respuesta terapéutica. En realidad existe un producto comercial disponible que contiene partículas grandes. En el caso del cloramfenicol, el tamaño de las partículas virtualmente no ejerce ningún efecto sobre la absorción total pero afecta en forma significativa la velocidad de aparición de los niveles sanguíneos máximos del fármaco. Después de la administración de partículas de $50 \mu\text{m}$ así como de partículas de $200 \mu\text{m}$ se observaron niveles sanguíneos máximos en el curso de 1 hora; con partículas de $400 \mu\text{m}$ los niveles máximos se observaron en 2 horas; con partículas de $800 \mu\text{m}$ produjeron niveles máximos a las 3 horas. Las cuatro preparaciones se asociaron con la misma disponibilidad fisiológica, lo que implica que la absorción del cloramfenicol es uniforme en un segmento significativo del tracto intestinal.

La reducción del tamaño de las partículas también puede originar respuestas adversas. Por ejemplo, las partículas finas de la droga carbonato tricloroetilato resultaron más tóxicas en los ratones que las partículas regulares y grandes.³ El aumento de la superficie para las drogas hidrosolubles y posiblemente para las drogas básicas débiles aparentemente reviste escasa importancia. La absorción de bases débiles por lo general está limitada por la velocidad del tiempo de vaciamiento gástrico más que por la disolución. Como lo mencionamos antes, el tamaño de las partículas es importante solamente cuando el proceso de absorción es limitado por la velocidad de disolución en los líquidos gastrointestinales.

El comentario previo consideró el efecto del tamaño de las partículas de la droga y su relación con la formulación. El tamaño de las partículas de los componentes inertes merece cierta consideración. Cuando el interés se centra en el tamaño de las partículas deben evaluarse todos los componentes utilizados en la preparación de la forma farmacéutica y deben efectuarse algunas recomendaciones relativas a su control antes del desarrollo en gran escala de una forma farmacéutica. Se recomienda firmemente determinar, optimizar, monitorear y controlar el tamaño

183

de las partículas y su distribución en aquellos casos en los que corresponde, sobre todo durante los primeros estudios de preformulación, en los que se adoptan decisiones relativas a la forma farmacéutica apropiada. Los métodos más comunes para determinar el tamaño de las partículas de los polvos utilizados en la industria farmacéutica consisten en tamizado, microscopía, sedimentación y rastreo de corriente.

Tamizado. El tamizado probablemente representa uno de los métodos más antiguos para determinar el tamaño de las partículas y aún se utiliza con frecuencia para establecer la distribución del tamaño de los polvos dentro del tamaño de malla 325 (44 µm) y más. Estos datos generalmente sirven como una guía aproximada para la evaluación de materias primas y determinan la necesidad de molienda. Las desventajas básicas del análisis por tamizado consisten en el gran tamaño de muestra requerido y la tendencia a la obstrucción de los tamices debido a la carga estática o a la obstrucción mecánica. Las ventajas del método consisten en la simplicidad, el bajo costo y las escasas exigencias de pericia por parte del operador.

Microscopía. La microscopía es el método universal más aceptado y directo para determinar la distribución del tamaño de las partículas de los polvos dentro del espectro de subtamizado, pero este método es engorroso e insumo tiempo. La preparación del portaobjeto para el conteo de partículas es importante debido a que la muestra debe representar la distribución del tamaño de las partículas de la muestra a granel. Se recomiendan cuidados especiales para obtener una muestra verdaderamente representativa de la sustancia química a granel. La técnica del cono y el fraccionamiento en cuartos por lo general arroja una muestra satisfactoria. La muestra debe estar adecuadamente suspendida, dispersada y mezclada completamente en un líquido con un índice de refracción diferente del de las partículas evaluadas. Una muestra representativa se monta en un portaobjeto con una grilla calibrada. Para el recuento se seleccionan campos elegidos al azar en el portaobjeto y se determina el tamaño y la cantidad de partículas. Es necesario contar entre 500 y 1.000 partículas para lograr un análisis válido de los datos estadísticos.

La utilidad del microscopio se incrementó significativamente con el advenimiento de los sistemas de análisis computarizados. Estos sistemas permiten al operador observar las partículas en el campo microscópico, considerar los factores relacionados con la configuración de las partículas durante la medición, discriminar entre las partículas de la droga y de los excipientes y eliminar el sesgo del observador durante las determinaciones microscópicas. Además, los sistemas computarizados permiten efectuar sofisticados análisis estadísticos en forma automática, lo que elimina la necesidad de tabulaciones y cálculos manuales. Los sistemas de análisis de imágenes computarizados pueden ser convalidados en forma completa y utilizados con drogas puras o en presencia de ex-

Sedimentación. Las técnicas de sedimentación se basan según la velocidad de caída de las partículas de acuerdo con su tamaño. Se aplica la ecuación de Stokes (véase pág. 407) que describe una relación entre la velocidad y el tamaño de una partícula sedimenta en un medio líquido y el tamaño de esa partícula. Si bien la ecuación se basa en partículas de configuración esférica, también se utiliza ampliamente para determinar la distribución del peso y el tamaño de partículas de configuración irregular. Los datos obtenidos mediante este procedimiento por lo general son confiables; sin embargo, los resultados pueden no ser compatibles con los derivados por otros métodos debido a las limitaciones del factor configuración.

El método de pipeta de Andreasen es el que se utiliza con mayor frecuencia para los estudios de sedimentación. Se extraen volúmenes exactos en los tiempos predeterminados y a una profundidad líquida especificada. El líquido se evapora y se pesa el residuo de polvo. Los datos se utilizan en la ecuación de Stokes y se calcula la distribución del peso y el tamaño. Este método requiere adoptar ciertas precauciones. Para obtener resultados constantes es necesario lograr la dispersión adecuada, un muestreo sistemático, el control de la temperatura del medio de suspensión y una concentración apropiada.

Rastreo de corriente. El rastreo de corriente es una técnica que se basa en el pasaje de una suspensión líquida a través de una zona sensora en la que las partículas individuales son medidas, contadas y tabuladas electrónicamente. La gran ventaja de esta técnica consiste en que los datos pueden generarse en lapsos relativamente breves con un grado razonable de exactitud. Este método permite el conteo de miles de partículas en el curso de segundos para determinar la curva de distribución de tamaños. Los datos se expresan en cantidad de partículas por intervalo de clase y pueden expresarse matemáticamente como el diámetro medio aritmético y graficarse en la forma correspondiente. La figura 83-2 ilustra el gráfico de datos típicos obtenidos para el Material de Referencia Estándar NBS Nº 1003.

El contador Coulter y el contador HIAQ se utilizan ampliamente para el análisis del tamaño de las partículas en la industria farmacéutica. Estos métodos pueden utilizarse con mucha eficiencia en el seguimiento del aumento de los cristales en suspensión. La figura 83-3 ilustra el cambio de tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de Forma I de una droga experimental. Se observó que el crecimiento o aumento de las partículas disminuye significativamente después de las 6 horas. La microfotografía ilustrada en la figura 83-4 describe el incremento significativo del tamaño de las partículas después de las 6 horas. El tratamiento ulterior de los datos como revela la figura 83-5 permite establecer velocidades de crecimiento para las partículas suspendidas. La simple lectura de las intersecciones a nivel de la sobredimensión del 1, 2 o 3% y la rela-

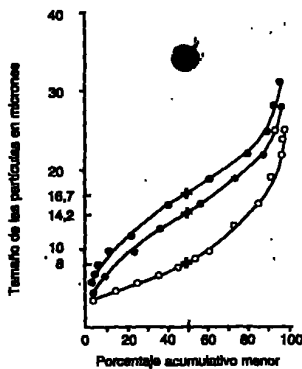


Fig. 83-2. Distribución del tamaño de las partículas de muestra de vidrio NBS (Material de referencia Estándar Nº 1003) expresada en términos de: ○ = cantidad de partículas; ● = peso de las partículas; ⊙ = superficie de las partículas.

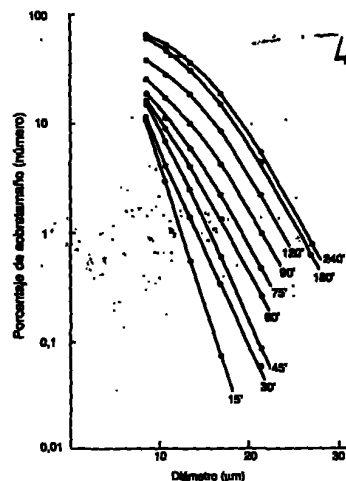


Fig. 83-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

mite calcular la velocidad de crecimiento de las partículas en una suspensión. Esta correlación se ilustra en la figura 83-6.

Dispersión de la luz. Los métodos de dispersión de luz por lo general son rápidos, baratos y generan escasos artefactos. Usualmente estos métodos se basan en la medición de la difracción luminosa desde partículas en suspensión sin formar una imagen de las partículas sobre un detector. Una unidad típica consiste en el evaluador del tamaño de las partículas por difracción con rayo láser (Malvern). En este sistema una dispersión líquida de partículas fluye a través de un rayo de luz láser. La luz dispersada por las partículas y la luz restante no dispersada inciden sobre una lente receptora que determina un patrón de difracción de la luz dispersada. Esta luz y la no dispersada se combinan en detectores de manera que pueda monitorearse el poder lumínico total y determinar la concentración del volumen de muestra. Cada partícula dispersa la luz en un ángulo de dispersión preferencial relacionado con su diámetro. El detector posee un impulso electrónico que permite deducir mediante una computadora la distribución del volumen-tamaño que da lugar a las características de dispersión observadas. Los resultados también pueden transformarse en la superficie o la distribución numérica equivalentes. Véase también los capítulos 21 y 33.

Efecto de partición

Si se agrega un exceso de líquido o sólido a una mezcla de dos líquidos no miscibles, estos elementos

se distribuirán entre las dos fases de manera que ambas lleguen a la saturación. Si la sustancia se agrega a los solventes no miscibles en una cantidad insuficiente como para saturar las soluciones de todos modos seguirá distribuyéndose entre las dos fases en una relación de concentraciones definidas. Si C_1 y C_2 son las concentraciones de equilibrio de las sustancias en el disolvente 1 y el disolvente 2, la expresión de equilibrio será la siguiente:

$$\frac{C_1}{C_2} = k \quad (2)$$

La constante de equilibrio k se conoce con el nombre de cociente de distribución o coeficiente de partición. Desde una perspectiva biológica, para que ocurra una respuesta farmacológica es necesario que la molécula de la droga atraviese una membrana biológica. La membrana, compuesta por materiales proteicos y lipídicos, actúa como una barrera lipofílica frente a la mayoría de las drogas. La resistencia de esta barrera al pasaje de drogas está relacionada con la naturaleza lipofílica de la molécula implicada. Véase el capítulo 41.

Conociendo el efecto de partición y la constante de disociación se puede estimar el sitio de absorción

108

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

2020

Bogotá, D.C., 10 de enero de 2007

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
(Apoderado)

ASUNTO

Radicación 02062117
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 810
Folios 018

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: 8 a 67) y las reivindicaciones 1 a 6 (Folio: 281), argumentos de la oposición presentada por Tecnoquímicas S.A. y Novamed S.A. (folios: 222 a 229, 256 a 258, 262 a 268), respuesta del solicitante a los argumentos de la oposición (folios: 269 a 278), remisión de Información allegada por el opositor (282 a 471).

La presente solicitud reivindica prioridad británica N° GB117760.9, GB128993.3 y GB212209.1 de 20 de julio de 2001, 4 de diciembre de 2001 y 27 de mayo de 2002, respectivamente, 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 y uso de las mismas".

El objeto de la presente solicitud se refiere a composiciones farmacéuticas de terbinafina, en particular a formas de dosificación sólida para administración oral, y a su uso, en particular en el tratamiento intermitente de infecciones fúngicas, en especial onicomycosis.

Según la descripción, la terbinafina se conoce, por ejemplo, de la patente europea EP 24587. Pertenecer a la clase de antimicóticos de alilamina. Está comercialmente disponible bajo la marca comercial registrada Lamisil. La terbinafina es efectiva después de su administración tanto tópica como oral, en un amplio rango de infecciones fúngicas. La terbinafina es particularmente útil contra dermatofitos, hongos contagiosos que invaden los tejidos muertos de la piel o sus apéndices, tales como el estrato córneo, las uñas y el pelo.

La terbinafina puede estar en forma de base libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo el clorhidrato, lactato, ascorbato o malato.

La terbinafina es particularmente útil para el tratamiento de la onicomycosis en las uñas de los pies y en las uñas de las manos, debido a los dermatofitos. En realidad la terbinafina ha abierto el tratamiento para tinea ungulum ocasionada por *Trichophyton*. Para el tratamiento de onicomycosis y otros usos, la terbinafina normalmente se administra como una forma de tableta de liberación inmediata que contiene 125 miligramos o 250 miligramos de terbinafina una vez al día. Esta tableta, vendida bajo la marca comercial registrada Lamisil, libera terbinafina hasta el grado de cuando menos el 80 por ciento durante un periodo de 30 minutos, medido mediante estudios de disolución in vitro convencionales. Aunque la terbinafina se considera en general como segura como cualquier fármaco de prescripción, se han reportado eventos adversos asociados con su uso. La terbinafina es un potente inhibidor de CYP2D6, y puede ocasionar interacciones clínicamente significativas cuando se co-administra con sustratos de esta isoforma, tales como nortriptilina, desipramina, perfenacina, metoprolol, encainida y propafenona.

De acuerdo con la presente solicitud, aunque se han propuesto numerosas composiciones farmacéuticas para administración tópica y oral, todavía existe una necesidad de formulaciones de terbinafina comercialmente aceptables para administración oral con una buena conveniencia y aceptación para el paciente. Una dificultad particular en la formulación de terbinafina en composiciones farmacéuticas orales es su sabor desagradable, por ejemplo amargo y/o su baja integridad física.

Ahora se ha encontrado que la terbinafina tiene un perfil farmacodinámico benéfico, inclusive en situaciones de una alta carga de dosificación. La presente solicitud hace posible la reducción de los tiempos de tratamiento con terbinafina y de la dosificación global sobre el periodo de tratamiento total requerido para lograr una terapia efectiva, reduciendo de esta manera el tiempo de exposición a la terbinafina, y mejorando el perfil de seguridad global. Permite hacer una estandarización más estrecha, así como una optimización de los requerimientos de dosificación diaria continuos para los efectos individuales que reciban la terapia con terbinafina.

En una modalidad, la presente solicitud proporciona un método de régimen de dosificación de terbinafina que satisface o reduce sustancialmente las dificultades encontradas en la técnica hasta ahora con la terapia de terbinafina. Permite el uso de composiciones farmacéuticas que suministran la terbinafina en concentraciones suficientemente altas para permitir una administración oral conveniente una vez al día, mientras que al mismo tiempo se logra la seguridad tolerabilidad mejoradas en términos de menos eventos adversos. La presente solicitud proporciona un método para administrar terbinafina a un sujeto que necesite tratamiento con terbinafina, el cual comprende administrar al sujeto la terbinafina en un ciclo intermitente, en donde la terbinafina se administra por más de una tercera parte del ciclo.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: una forma de dosificación sólida de terbinafina para administración oral, en donde las partículas de terbinafina tienen un tamaño en el intervalo desde 0.5 milímetros a 4 milímetros en diámetro.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/35, 31/135, 31/137.

Respecto de los artículos 28 y 30:

El artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla."

De acuerdo con lo anterior, el título es muy amplio, por lo cual debe especificarse aún más, y no referirse al uso puesto que no está contemplado en la decisión 486.

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 las fechas de presentación de las primeras solicitudes de patente de las cuales se reivindica prioridad son: 20/07/2001, 4/12/2001 y 27/05/2002, 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	EP 0024587	Propenylamines, processes for their production, pharmaceutical compositions containing them and their use as pharmaceuticals	11 de marzo de 1981
2	Libro ¹	Farmacia Remington	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 Invencciones, 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.

1 GENNARO, A. "Remington Farmacia". Ed. Médica Panamericana. 19 ed. Buenos Aires (Argentina). 1995. pp. 375-378, 870-872, 2222-2224.

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 presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: una forma de dosificación sólida de terbinafina para administración en donde las partículas de terbinafina tienen un tamaño en el intervalo desde 0.5 milímetros a 4 milímetros en diámetro.

El documento EP 0024587 (folios: 473 a 477) menciona derivados de propenilamina, procesos para su producción y composiciones farmacéuticas que los contienen; entre estos derivados se encuentra la terbinafina, al hacer los reemplazos de sustituyentes respectivos. Las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser tabletas o cápsulas, tal como se encuentra en las reivindicaciones de la actual solicitud.

El libro "Farmacia Remington" (folios: 478 a 484) menciona generalidades sobre el tamaño de partícula que señalan que es uno de los factores que afectan la velocidad de disolución, velocidad de absorción, uniformidad de contenido, el color, el sabor, la textura, solubilidad, propiedades de flujo, biodisponibilidad, estabilidad y eficacia de los fármacos. Asimismo, la reducción en el tamaño de partícula de los fármacos ayuda a aumentar la superficie para aumentar su dispersabilidad, velocidad de absorción y biodisponibilidad.

Es de conocimiento general que una manera para disminuir o minimizar problemas de biodisponibilidad, disolución, sabor y estabilidad de un fármaco es por medio de la reducción del tamaño de partícula de dicho fármaco por medio de procedimientos y equipos adecuados para ello, tal como se muestra también en "Farmacia Remington".

En cuanto a los documentos adjuntados por el señor Opositor, si bien uno de ellos, el documento WO 01/52895 mencionaba formulaciones que contienen terbinafina, no se relacionaba con la reducción del tamaño de partícula del principio activo; los otros documentos adjuntados se relacionaban con formulaciones y procesos de elaboración de formulaciones de principios activos diferentes a terbinafina, además, eran formulaciones con recubrimiento como para liberación prolongada, entonces puede decirse que no se encontró que fueran relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud.

De otro lado, la documentación adjuntada en fecha 20-06-2005, relacionada con un concepto técnico solicitado a la Universidad Nacional de Colombia por parte del Opositor, acerca de la importancia del tamaño de partícula de un material en el campo farmacéutico (folios: 308 a 471) se observa que si bien las conclusiones de dicho documento van en concordancia con los conocimientos generales por parte de una persona medianamente versada en la materia, no fue tomada en cuenta dicha información para el presente estudio por cuanto los documentos presentados allí carecen de bibliografía completa, no tienen fecha, y la fecha de emisión de dicho concepto técnico es posterior a la fecha de prioridad de la presente solicitud.

En conclusión, se observa que:

(a) debido a que el compuesto terbinafina y sus composiciones farmacéuticas ya eran conocidos en la anterioridad EP 0024587, para una persona de habilidades ordinarias en el arte era fácil mencionarlos ahora en las reivindicaciones estudiadas;

(b) Las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las composiciones de terbinafina, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvias para una persona versada en la materia y

(c) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de formulaciones de terbinafina comercialmente aceptables para administración oral con una buena conveniencia y aceptación para el paciente, se resuelve proporcionando una composición farmacéutica de terbinafina para administración oral, en donde las partículas de terbinafina tienen un tamaño en el intervalo desde 0.5 milímetros a 4 milímetros en diámetro, es decir de la misma manera como lo resolvería una persona medianamente versada en la materia, según sus conocimientos y bibliografía de tipo general como "Remington Farmacia".

(d) el resultado obtenido: es decir las composiciones farmacéuticas de terbinafina, no es inesperado.

(e) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con las composiciones farmacéuticas de terbinafina propuestas, de manera que el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

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	EP 0024587	1 a 6	Nivel Inventivo
2	Libro ¹	1 a 6	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad

1 GENNARO, A. "Remington Farmacia". Ed. Médica Panamericana. 19 ed. Buenos Aires (Argentina). 1995. pp. 375-378, 870-872, 2222-2224.

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 25 ENE. 2007

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 21	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°:
-----------------------------------	--	--