



Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 03-003-095

TÍTULO SOLICITADO: SUSTANCIA MEDICINAL DE ARILPIRAZOL DE
BAJA HIGROSCOPICIDAD Y PROCESO PARA LA
PREPARACION DE LA MISMA.

PUBLICACIÓN: Gaceta 539 del 30 de Abril de 2004, N° de Pub. 1306

PRIORIDAD: JP 2001-290645 del 25 de Septiembre de 2001
JP 2001-348276 del 14 de Noviembre de 2001.
CA 2,379,005 del 27 de Marzo de 2002.

SOLICITANTE: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

APODERADO: GERMAN ALONSO CUBILLOS MENDOZA

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de la firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del C.S.J, obrando en nombre y representación de **TECNOQUÍMICAS S.A.**, sociedad comercial constituida y vigente de acuerdo con las leyes de la República de Colombia, con domicilio y sede principal en Cali, de manera respetuosa, y con el propósito de coadyuvar en la decisión que sobre la solicitud de patente de la referencia deberá adoptarse próximamente, por este escrito me permito remitir información fundamentada que demuestra que la solicitud en mención **no cumple los requisitos** exigidos por la Decisión 486 de 2000, y que por ello debería el Despacho abstenerse de concederle el privilegio de patente solicitado.

Además de la defensa del orden jurídico vigente en materia de propiedad industrial, el presente escrito se fundamenta en la necesidad de evitar que la

Por todo lo anterior, le solicito Señor Superintendente, que analice los argumentos citados con el rigor y detenimiento habituales y que decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del citado expediente.

III. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales las siguientes, sin perjuicio de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- J.L. Vila Jato. Tecnología Farmacéutica Volumen 1, Páginas 44 a 50 y 193.
- Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. Vigésima segunda edición 2001. Pág 157, 786 y 1206.

IV. NOTIFICACIONES

Mi representada y el suscrito las recibiremos en la secretaría de su Despacho, o en mi oficina de abogado, ubicada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205 de Bogotá, Fax (1) 621.25.42.

Señor Superintendente,

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473 (Usaquén)

T.P. No. 44655 del C. S. J.

concesión de la solicitud vulnere la libre competencia, y restrinja el mercado farmacéutico en perjuicio de los consumidores colombianos.

I. INCUMPLIMIENTO DE REQUISITOS DE PATENTABILIDAD

La solicitud colombiana en tramite 03-003-095 que reivindica una forma mejorada de aripiprazol que tiene una higroscopicidad reducida –forma hidratada A-, diversas formas cristalinas anhidras de aripiprazol (B, C, D, E, F y G) obtenidas a través de un tratamiento térmico de la forma hidratada A de dicho aripiprazol y las formulaciones farmacéuticas que contienen dichas formas de aripiprazol, carecen al menos de nivel inventivo como se puede demostrar a través de los siguientes argumentos, veamos:

❖ En primer lugar, siendo la obtención de la forma hidratada A de aripiprazol y de las demás formas cristalinas anhidras denominadas B, C, D, E, F y G, la esencia de la invención que resume el capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana en trámite, vale la pena recordar que, los sólidos pueden existir de acuerdo con su estructura u ordenamiento interno, en forma cristalina, polimórfica, solvatada o amorfa, sin que ello signifique que nos estemos refiriendo a un compuesto o sustancia química diferente.

Lo anterior puede ser fácilmente comprendido mediante lo expuesto en la figura 1:

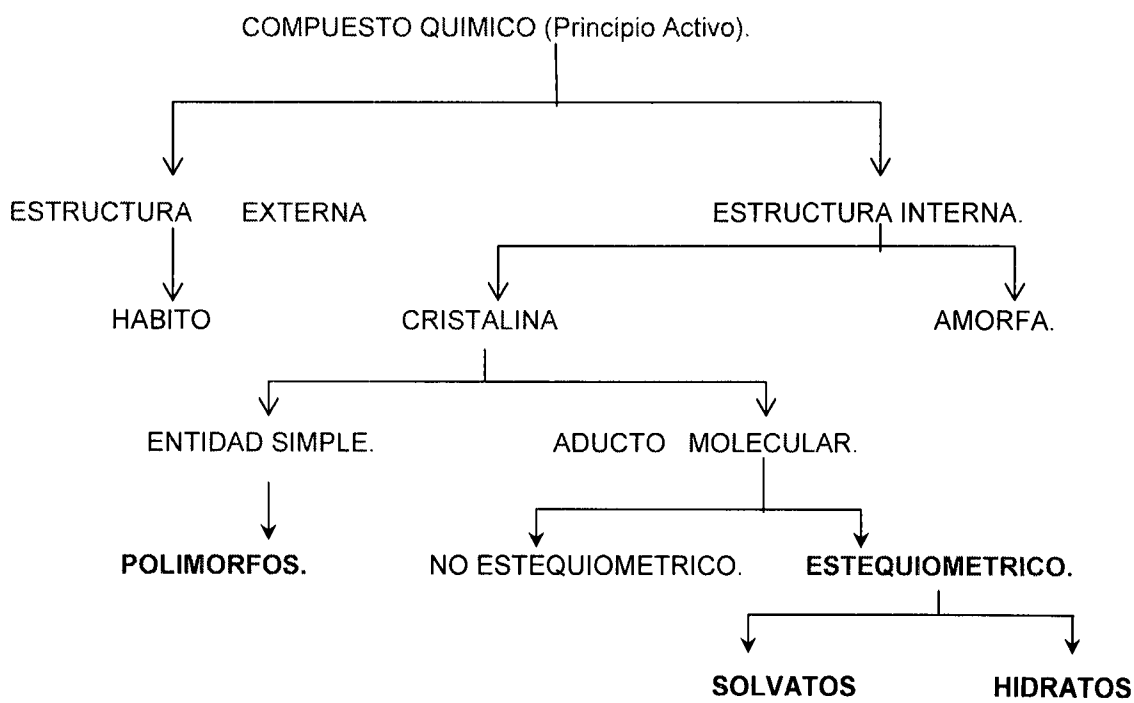


Figura No. 1 Hábitos y modificaciones cristalinas del estado sólido¹

En consecuencia, es de amplio conocimiento que la diferencia entre usar una forma solvatada/hidratada o una forma anhidra radique en que dichas formas influyen en la velocidad de disolución de un fármaco y ocasionalmente en su solubilidad, dado el grado de solvatación puesto que los solventes y entre ellos el agua, pueden quedar atrapados dentro de la red de un compuesto cristalino, o entrar a formar parte de esta por el proceso mismo de cristalización. A diferencia de los compuestos inorgánicos, los hidratos de los compuestos orgánicos se disuelven más lentamente que sus correspondientes formas anhidras, causando diferencias a niveles sanguíneos en cuanto a la velocidad y cantidad de fármaco absorbido.

Las formas hidratadas y anhidras de un fármaco pueden tener puntos de fusión diferentes, lo que afecta a su velocidad de disolución y biodisponibilidad, tal el caso de la cafeína, la ampicilina, la quinina, los barbitúricos, las sulfonamidas, la tetraciclina, la teofilina, en donde su forma anhidra resulta tener una mayor solubilidad².

Si tenemos en cuenta lo expuesto en los últimos dos párrafos, es decir, que los hidratos tienen una disolución más lenta, esto evidentemente se traduciría en una absorción deficiente en el cuerpo y una eficacia disminuida o afectada del fármaco, (además que el Aripiprazol es higroscópico y que tiende a encontrarse en forma de hidrato), entonces resulta evidente para cualquier persona medianamente versada en la materia que, se hagan esfuerzos para obtener otro tipo de formas, en este caso formas anhidras que permitan u ofrezcan una estabilidad mejorada, una solubilidad apropiada y una biodisponibilidad adecuada; en consecuencia, el supuesto problema técnico de la solicitud colombiana en trámite quedaría resuelto a la luz de la obvia necesidad de buscar formas adecuadas del fármaco que ofrezcan y que permitan a la formulación o al medicamento cumplir con el objetivo para el que fue diseñado.

¹ Tomado de "Tecnología Farmacéutica Volumen I", José Luis Vila Jato. Editorial Síntesis S.A., Madrid. Mayo 2001. Página 45.

² "Tecnología Farmacéutica Volumen I", José Luis Vila Jato. Editorial Síntesis S.A., Madrid. Mayo 2001. Página 193.

Adicionalmente, vale en este punto llamar la atención en cuanto al significado de los términos “Anhidro”, “Deshidratado” e “Hidrato” y para eso me permito citar textualmente la definición de los mismos dada por el Diccionario de la Lengua Española³:

Anhidro: *Quím.* Se dice de los cuerpos en cuya composición no entra el agua, o que han perdido la que tenían.

Deshidratado: m. Deshidratación.

Deshidratación: f. Acción y efecto de deshidratar o deshidratarse.

Deshidratar: tr. Privar a un cuerpo o a un organismo del agua que contiene. || 2. prnl. Dicho de un organismo: perder parte del agua que entra en su composición.

Hidrato. (De *hidratar*). m. *Quím.* Combinación de un cuerpo con el agua. || ~ **de carbono.** m. Cada una de las sustancias orgánicas formadas por carbono, hidrógeno y oxígeno, que contienen los dos últimos elementos en la misma proporción que la existente en el agua; p. ej., la glucosa, el almidón y la celulosa.

Hasta este punto, vemos que los términos anhidro y deshidratado de manera general se refieren a sustancias que no poseen agua en su interior, ya sea porque la han perdido o porque se les ha privado de su presencia.

De otro lado, un hidrato según consulta realizada en la Biblioteca de Consulta Microsoft® Encarta® 2005. © 1993-2004 Microsoft Corporation, dice que “es una sustancia que se ha combinado con una proporción definida de moléculas de agua. Cuando algunos compuestos se disuelven en agua y la disolución se deja evaporar lentamente, el compuesto disuelto precipita en forma de cristales que contienen cantidades definidas de agua. Los hidratos no son sustancias más o menos humedecidas sino compuestos definidos, porque su composición es constante. Pueden perder su agua de hidratación por calefacción y se pueden volver a formar por reacción de la sustancia anhidra con el agua. Esto demuestra que las fuerzas que mantienen unidas a las moléculas de agua en los hidratos no son muy fuertes.”

Si tenemos en cuenta lo anteriormente descrito, queda claro que es muy fácil lograr la obtención de sustancias anhidras mediante la calefacción del hidrato, ya

³ Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. Vigésima segunda edición 2001. Pág 157, 786 y 1206.

que éste pierde sus aguas de hidratación y de igual manera se puede obtener nuevamente el hidrato mediante la reacción del anhidro con el agua.

En consecuencia, el hecho de pretender atribuir Novedad y/o Nivel inventivo a la solicitud colombiana en trámite por el hecho de obtener formas cristalinas anhidras de Aripiprazol a partir de una sustancia hidratada de Aripiprazol -Hidrato A-, queda desvirtuado en la medida en que, la hidratación o la deshidratación de moléculas es un método ampliamente conocido y usado, además de resaltar que las fuerzas que mantienen unidas a las moléculas de agua en los hidratos no son muy fuertes, hecho que permite con relativa facilidad obtener compuestos anhidros o deshidratados desde moléculas hidratadas.

Habiendo expuesto lo anterior, es fácil ahora caer en cuenta que los estados cristalinos anhidros B, C, D, E, F, G y el hidrato A de aripiprazol que reivindica la solicitud colombiana, no posee nivel inventivo puesto que son simples variaciones en la red cristalina interna de la molécula de aripiprazol, ni tampoco revela avance técnico alguno, en la medida en que simplemente son una manifestación del comportamiento natural de dicha molécula en función de las condiciones ambientales y demás variables a que es sometida.

Lo anterior se evidencia aun más, si se tiene en cuenta que todos los procesos de obtención de las diferentes formas cristalinas involucran, bien sea, la exposición del hidrato A de aripiprazol a diversos rangos de temperatura por diversos rangos de tiempo, o como en el caso de los cristales anhidros B, C, D, E, y F por la disolución y posterior recrystalización de Aripiprazol en diversos tipos de solventes; lo cual resume y aplica todo lo establecido por la información expuesta anteriormente, para la dilucidación del fenómeno del polimorfismo en cualquier sustancia.

En otras palabras, la obtención de un polimorfo a partir de una sustancia a la que se le reconozca dicho fenómeno del polimorfismo, podría talvez tener nivel inventivo, si se obtuviera, por ejemplo, a través de un catalizador químico, a través de un proceso enzimático o por medio de radiación UV; pero de ninguna manera a través de las condiciones fisicoquímicas reconocidas con anterioridad en el estado de la técnica para la manipulación de dicho fenómeno, tal y como lo son la temperatura y el uso de solventes.

❖ En segundo lugar, y teniendo en cuenta que varias de las reivindicaciones de la solicitud colombiana en trámite mencionan como características fundamentales de los cristales anhidros B, C, D, E, F, G y el hidrato A de Aripiprazol, los espectros de difracción de rayos X, los espectros de absorción infrarroja y las curvas térmicas, es relevante también recordar a este despacho que cada una de estas características que se reivindican corresponden a simples reportes de la caracterización del Aripiprazol bajo diferentes técnicas de análisis instrumental.

Por ejemplo, cualquier persona medianamente versada en la materia sabe que la técnica de difracción de rayos X proporciona un espectro que es característico de la sustancia e indica si es amorfo o cristalino, y así mismo, permite diferenciar diferentes estados cristalinos. Así mismo existen distintas técnicas de análisis térmico tales como microscopia de platina caliente, calorimetría diferencial de barrido y la termogravimetría que permiten dilucidar el estado cristalino (o amorfo) a través de valores representados en curvas y picos, como los que expone la solicitud en trámite. Finalmente la espectrofotometría al infrarrojo es una técnica que permite dilucidar (en complemento con otras técnicas espectrofotométricas) la estructura molecular de un compuesto o verificar la identidad del mismo.

Teniendo en cuenta lo anterior, la información suministrada por la solicitud colombiana en trámite y referida a las características de los cristales anhidros B, C, D, E, F, G y el hidrato A de Aripiprazol analizados bajo las respectivas técnicas, no sustenta ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, puesto que si bien son valores característicos para estos cristales anhidros B, C, D, E, F, G y para el hidrato A de Aripiprazol, no representan más que un reporte de valores de identificación para una misma sustancia en sus diversas formas polimorfas.

❖ También es necesario resaltar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana en curso se encuentra dirigido al uso de dichos entre dichos cristales anhidros B, C, D, E, F, G y del hidrato A de Aripiprazol, específicamente en sus reivindicaciones 57 a 64 lo cual es inaceptable a la luz de la Decisión 486.

En efecto, a la luz de la normativa subregional resulta inaceptable pretender atribuirse exclusiva sobre un "Uso", categoría no incluida en el concepto de "Productos o Procedimientos" que establece el artículo 14 de la Decisión 486 de

2000. Lo anterior, además, en consonancia con la reiterada interpretación de la SIC sobre este punto.

Sin perjuicio de lo anterior me permito hacer notar que aún si los usos o métodos terapéuticos fueran permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente con los requisitos materiales de patentabilidad, novedad, nivel Inventivo y Aplicación Industrial. Cabe también anotar que el último requisito resulta de imposible cumplimiento, en tanto la reproducción industrial del uso separado, combinado o secuencial de fármacos para tratar ciertas patologías es del resorte de la profesión médica y no de las actividades industriales.

❖ Para terminar, en reiteradas ocasiones esa Superintendencia ha resuelto negar solicitudes de patentamiento de formas polimórficas de sustancias conocidas, máxime si se caracterizan por sus patrones de difracción de RX u otros métodos de identificación, por considerar que ésta carecen del requisito material de Nivel Inventivo. Me atrevo a afirmar que junto a los segundos usos, esta ha sido la posición más constante y reiterada de ese Despacho respecto de la interpretación y aplicación de las normas andinas de patentes.

Si bien es cierto que cada solicitud de patente debe ser evaluada de manera independiente, no lo es menos que frente a una misma hipótesis de hecho, idéntica debe ser la consecuencia de derecho. Si se tienen en cuenta las múltiples decisiones de este Despacho frente a temas relacionados con polimorfos y los argumentos expuestos en este documento, tenemos que frente a la pretensión de obtener patente sobre formas cristalinas de sustancias conocidas en el arte anterior, máxime si tales formas cristalinas no ofrecen ventajas inesperadas o fuera de lo común frente a la sustancia original o a otros polimorfos de sustancias diversas, y teniendo en cuenta que los polimorfos son simples formas de presentación de materia conocida, queda demostrada la carencia de Nivel Inventivo de esta clase de solicitudes, circunstancia que obliga a negar de plano el privilegio solicitado.

Sin necesidad de más explicaciones, y de nuevo invocando la coherencia que deben tener las decisiones administrativas, muy respetuosamente considero que no queda para ese Despacho camino distinto a proceder a la negación de la solicitud que nos ocupa.

Por todo lo anterior, le solicito Señor Superintendente, que analice los argumentos citados con el rigor y detenimiento habituales y que decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del citado expediente.

III. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales las siguientes, sin perjuicio de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- J.L. Vila Jato. Tecnología Farmacéutica Volumen 1, Páginas 44 a 50 y 193.
- Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. Vigésima segunda edición 2001. Pág 157, 786 y 1206.

IV. NOTIFICACIONES

Mi representada y el suscrito las recibiremos en la secretaría de su Despacho, o en mi oficina de abogado, ubicada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205 de Bogotá, Fax (1) 621.25.42.

Señor Superintendente,

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473 (Usaquén)

T.P. No. 44655 del C. S. J.

morfología de la superficie de las partículas que constituyen dicha sustancia activa. Por ello, tiene gran interés en la fase de preformulación el análisis granulométrico, que proporciona información sobre el tamaño medio de las partículas, su homogeneidad y la forma de las mismas.

Las técnicas de análisis granulométrico habitualmente utilizadas son la microscopía óptica y la tamización analítica. Y para conocer directamente la superficie específica se emplea la técnica de adsorción de gases.

Para utilizar la microscopía óptica es necesario acondicionar previamente la muestra. Se prepara una suspensión de las partículas en un líquido de índice de refracción adecuado y en el que sean prácticamente insolubles. Se deposita una gota de la suspensión entre un portaobjetos y un cubreobjetos y la muestra así preparada se observa al microscopio. Para medir las partículas correctamente el microscopio debe llevar acoplado un ocular Watson. El número de partículas que hay que medir será como mínimo 100. Las partículas, según su tamaño, se agrupan en intervalos cuya amplitud seguirá una progresión previamente fijada y constante.

Cada vez tiene más auge la utilización de técnicas de difracción de rayo láser y de espectroscopia de correlación fotónica.

1.4.4. Cristalinidad y polimorfismo

En la figura 1.9 se recogen algunas de las diferentes posibilidades en las que se puede presentar una sustancia al estado sólido. El hábito cristalino y la estructura interna de una sustancia activa puede afectar a alguna de sus características tales como fluidez y estabilidad química. Hábito cristalino es la descripción del aspecto externo de los cristales, mientras que la estructura interna es la disposición de los elementos dentro del sólido. Una sustancia con una misma estructura cristalina interna puede presentarse con diferentes hábitos cristalinos en función de las condiciones en que ha cristalizado.

Por otro lado, se ha de diferenciar en la estructura interna de una sustancia al estado sólido las dos posibilidades de sustancia cristalina y amorfa. En la sustancia cristalina se repite a lo largo de las tres dimensiones del espacio la disposición de los átomos, moléculas o iones. En la sustancia amorfa no aparece esta ordenación. En ocasiones se puede conseguir que una sustancia solidifique al estado amorfo a partir de una disolución mediante precipitación o enfriamiento rápidos o por un proceso de liofilización.

Las sustancias amorfas son inestables y tienden a transformarse en cristalinas en un período de tiempo más o menos prolongado. Dado que sus características de fusión, disolución, etc., son diferentes (hay que aportar más energía para fundir o disolver una sustancia cristalina que una amorfa), en el período de reposición de las formas farmacéuticas se podría producir este cambio, con lo que se verían afectadas sus características macroscópicas (disoluciones que precipitan, creci-

miento cristalino e
ción, es decir, su bic
una sustancia amo

FIGURA 1.9. Diferentes p

Un compuesto c
disolvente. Si el disc
tricas con la sustanci
las dificultades que e
está en proporcione
incluirán en el estud

La identificación
bilidad pueden ser si
podría redundar en la
to en una forma farm

En múltiples oca
cadas todas las posib
aparición de diversos
liza en Biología y en
natural pueda tener l

En Cristalografía
o sintéticos. Si una su

morfología de la superficie de las partículas que constituyen dicha sustancia activa. Por ello, tiene gran interés en la fase de preformulación el análisis granulométrico, que proporciona información sobre el tamaño medio de las partículas, su homogeneidad y la forma de las mismas.

Las técnicas de análisis granulométrico habitualmente utilizadas son la microscopía óptica y la tamización analítica. Y para conocer directamente la superficie específica se emplea la técnica de adsorción de gases.

Para utilizar la microscopía óptica es necesario acondicionar previamente la muestra. Se prepara una suspensión de las partículas en un líquido de índice de refracción adecuado y en el que sean prácticamente insolubles. Se deposita una gota de la suspensión entre un portaobjetos y un cubreobjetos y la muestra así preparada se observa al microscopio. Para medir las partículas correctamente el microscopio debe llevar acoplado un ocular Watson. El número de partículas que hay que medir será como mínimo 100. Las partículas, según su tamaño, se agrupan en intervalos cuya amplitud seguirá una progresión previamente fijada y constante.

Cada vez tiene más auge la utilización de técnicas de difracción de rayo láser y de espectroscopia de correlación fotónica.

1.4.4. Cristalinidad y polimorfismo

En la figura 1.9 se recogen algunas de las diferentes posibilidades en las que se puede presentar una sustancia al estado sólido. El hábito cristalino y la estructura interna de una sustancia activa puede afectar a alguna de sus características tales como fluidez y estabilidad química. Hábito cristalino es la descripción del aspecto externo de los cristales, mientras que la estructura interna es la disposición de los elementos dentro del sólido. Una sustancia con una misma estructura cristalina interna puede presentarse con diferentes hábitos cristalinos en función de las condiciones en que ha cristalizado.

Por otro lado, se ha de diferenciar en la estructura interna de una sustancia al estado sólido las dos posibilidades de sustancia cristalina y amorfa. En la sustancia cristalina se repite a lo largo de las tres dimensiones del espacio la disposición de los átomos, moléculas o iones. En la sustancia amorfa no aparece esta ordenación. En ocasiones se puede conseguir que una sustancia solidifique al estado amorfo a partir de una disolución mediante precipitación o enfriamiento rápidos o por un proceso de liofilización.

Las sustancias amorfas son inestables y tienden a transformarse en cristalinas en un período de tiempo más o menos prolongado. Dado que sus características de fusión, disolución, etc., son diferentes (hay que aportar más energía para fundir o disolver una sustancia cristalina que una amorfa), en el período de reposición de las formas farmacéuticas se podría producir este cambio, con lo que se verían afectadas sus características macroscópicas (disoluciones que precipitan, creci-

miento cristalino e
ción, es decir, su bic
una sustancia amo

FIGURA 1.9. Diferentes p

Un compuesto c
disolvente. Si el disc
tricas con la sustanci
las dificultades que c
está en proporcione
incluirán en el estud

La identificación
bilidad pueden ser si
podría redundar en l
to en una forma farr

En múltiples oca
cadas todas las posib
aparición de diversos
liza en Biología y en
natural pueda tener

En Cristalografía
o sintéticos. Si una su

constituyen dicha sustancia activa. En la preparación del análisis granulométrico, el medio de las partículas, su

mente utilizadas son la microscopía para observar directamente la superficie de las partículas.

o acondicionar previamente la muestra en un líquido de índice de refracción similar al de la sustancia. Se deposita una gota sobre el objeto y la muestra así preparada se cubre con una lámina de vidrio. Las partículas correctamente dispersadas en el líquido. El número de partículas que se observan, según su tamaño, se agrupa en función de la presión previamente fijada y

as de difracción de rayo láser.

es por las diferencias en las que se presentan el hábito cristalino y la estructura interna de una sustancia. Tales como la descripción del aspecto externo, la disposición de los átomos en la misma estructura cristalina, los cambios de estado cristalinos en función de las

a interna de una sustancia al pasar de un estado cristalino a otro, la forma cristalina y amorfa. En la sustancia amorfa, en el espacio la disposición de los átomos no aparece esta ordenación. La sustancia se solidifica al estado amorfo por enfriamiento rápido o por

transfórmase en cristalinidad. En la sustancia amorfa, su energía para funcionar es mayor que la de la sustancia cristalina. En el período de reposición, la sustancia se transforma en un estado amorfo, con lo que se verían cambios que precipitan, creci-

miento cristalino en suspensiones y supositorios), así como su proceso de absorción, es decir, su biodisponibilidad. Esto constituye el mayor inconveniente al incluir una sustancia amorfa en una forma de dosificación.

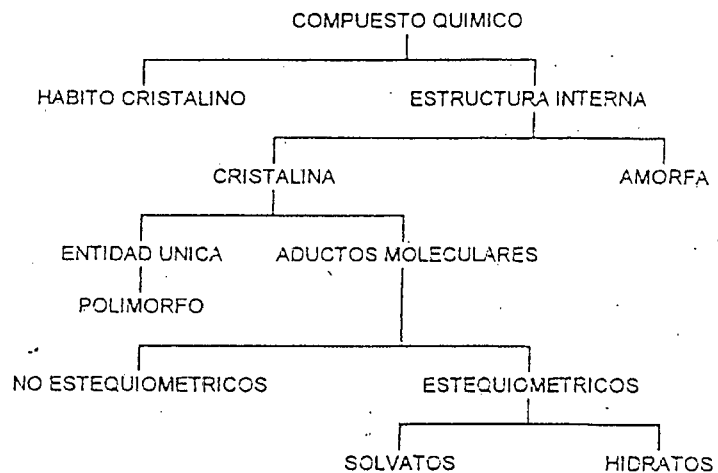


FIGURA 1.9. Diferentes posibilidades en que puede aparecer un compuesto químico al estado sólido.

Un compuesto cristalino puede cristalizar con una determinada cantidad de disolvente. Si el disolvente de cristalización no está en proporciones estequiométricas con la sustancia activa, esta posibilidad al estado sólido se debe rechazar, por las dificultades que entraña su reproductibilidad. Si el disolvente de cristalización está en proporciones estequiométricas, origina los solvatos, de los cuales sólo se incluirán en el estudio de preformulación los hidratos.

La identificación de los hidratos es importante, porque sus parámetros de solubilidad pueden ser significativamente inferiores a los de las formas anhidras, lo que podría redundar en la velocidad y cantidad de fármaco absorbido, al incluir el hidrato en una forma farmacéutica.

En múltiples ocasiones cuando se inicia la preformulación no se tienen tipificadas todas las posibles formas al estado sólido del principio activo y es posible la aparición de diversos polimorfos. "Polimorfismo" es un término técnico que se utiliza en Biología y en Cristalografía para describir el hecho de que un fenómeno natural pueda tener lugar de dos o más formas diferentes.

En Cristalografía el polimorfismo se refiere a materiales cristalinos naturales o sintéticos. Si una sustancia se presenta en dos formas cristalinas, a una tempera-

tura dada, sólo una es estable y la otra es la forma inestable o metastable. A veces hay más de dos formas cristalinas, como es el caso del fenobarbital, del que se han identificado hasta once formas diferentes; para su denominación se comienza adjudicándole el término I al polimorfo de mayor punto de fusión, y II, III, etc., a los que presentan puntos de fusión en orden decreciente.

La importancia que puede tener el que un fármaco posea dos o más formas cristalinas se debe a que, al ser entidades químicamente idénticas, pero físicamente diferentes, las características que derivan de su estructura al estado sólido también difieren. Así, presentarán no sólo diferente punto de fusión, sino que también pueden tener diferente densidad, capacidad para fluir, compresibilidad, calores de fusión y disolución, solubilidad, etc. Estas diferencias pueden originar dificultades en los procesos tecnológicos de elaboración de las formas farmacéuticas cuando se pase de utilizar un polimorfo a otro. Asimismo, si se trabaja con la forma metastable es probable que durante el almacenamiento de algunas formas farmacéuticas se produzca la transición hacia la más estable, originando, como en el caso de la transición amorfo/cristalino, dificultad en redispersión cuando se trata de suspensiones, crecimiento cristalino, etc.

Por lo anteriormente expuesto, el fenómeno del polimorfismo puede provocar alteraciones relativas a la biodisponibilidad del fármaco en función del polimorfo que, incluido en la forma farmacéutica, se administra al organismo. La utilización del polimorfo que tenga mayor solubilidad puede proporcionar niveles sanguíneos suficientes para obtener una acción terapéutica, mientras que la forma estable al disolverse más lentamente y en menor proporción puede dar lugar a concentraciones en sangre que resulten insuficientes para lograr una acción terapéutica. Este hecho se ha puesto de manifiesto en diferentes ocasiones. Así, del palmitato de cloranfenicol se conocen dos polimorfos denominados A y B (según la nomenclatura indicada anteriormente les correspondería la denominación I y II). El polimorfo A, más estable y de mayor punto de fusión, presenta menor biodisponibilidad que el polimorfo B, inestable, de menor punto de fusión y mayor solubilidad.

Las fases que hay que seguir para investigar el polimorfismo en la nueva molécula serían:

- Recristalización a partir de los disolventes habitualmente empleados en las últimas etapas de la síntesis y en los procesos tecnológicos de elaboración de formas farmacéuticas.
- Identificación de los cristales obtenidos mediante difracción de rayos X y al menos otra técnica de evaluación del polimorfismo como espectroscopia de infrarrojos, calorimetría diferencial de barrido, microscopia, etc.
- Si se confirma la existencia de polimorfos, se cuantifican las características fisicoquímicas que pueden afectar a la biodisponibilidad, estabilidad y reproductibilidad de los procesos de fabricación. Así se determinaría el perfil de solubilidad, estabilidad, morfología cristalina, comportamiento calorimétrico y perfil de humedades de equilibrio.

13
823

— Si los resultados hallados se a partir de reproduct de evitar control cu de polimo

Actualmente utilizan para caracterizar morfos, amorfos,

Las técnicas de seguir la forma y el el hábito cristalino ca de barrido no la dificultad que manejo y manten

Existen tambi

- La microscopios que sus nos se pue cristalizaci talización, l
- La calorimetría sufre una m térmico (pé descomposi zas, dado qu rencial de b
- La termografía tra al aume determinad

En la figura 1. morfos y un hidrat

La técnica de c característico de la técnica no destruct tancias cuyo tamai posible recristaliza fo en otro, esta téc

table o metastable. A veces fenobarbital, del que se han minación se comienza adju- e fusión, y II, III, etc., a los

o posea dos o más formas e idénticas, pero físicamen- ctura al estado sólido tam- de fusión, sino que también compresibilidad, calores de ueden originar dificultades as farmacéuticas cuando se abaja con la forma metas- lgunas formas farmacéuti- nando, como en el caso de ón cuando se trata de sus-

imorfismo puede provocar en función del polimorfo orgo mo. La utilización rción niveles sanguíneos as que la forma estable al dar lugar a concentracio- i ac terapéutica. Este es. Así, del palmitato de y B (según la nomencla- minación I y II). El poli- a menor biodisponibilidad y mayor solubilidad. orfismo en la nueva molé-

lmente empleados en las ológicos de elaboración

lifracción de rayos X y al como espectroscopia de crosce, etc. tifican las características idad, estabilidad y repro- determinar el perfil de apo. amento calorimé-

- Si los resultados indican que las propiedades físicas de los polimorfos hallados pueden afectar a la calidad y/o la biodisponibilidad del fármaco a partir de la forma de dosificación, es necesario desarrollar un proceso reproducible para sintetizar siempre el polimorfo deseado. Si no se puede evitar en la síntesis la mezcla de polimorfos, es necesario realizar un control cuantitativo, previamente validado, para asegurar la proporción de polimorfos.

Actualmente, en los laboratorios farmacéuticos, las técnicas analíticas que se utilizan para caracterizar el estado sólido y detectar así la posible presencia de polimorfos, amorfos, hidratos, etc., son las que se indican a continuación.

Las técnicas de microscopia óptica y electrónica de barrido sirven para distinguir la forma y el aspecto de las partículas; luego proporcionarán información sobre el hábito cristalino y detectarán las sustancias amorfas. La microscopia electrónica de barrido no es una técnica rutinaria dentro del laboratorio farmacéutico por la dificultad que entraña la preparación de la muestra y lo costoso que resulta el manejo y mantenimiento de los equipos.

Existen también distintas técnicas de análisis térmico:

- La microscopia de platina caliente permite detectar visualmente los cambios que sufre una muestra durante el aporte de calor. Entre otros fenómenos se puede determinar cualitativamente la pérdida de disolvente de cristalización, las transformaciones cristalinas, los procesos de fusión y recristalización, la sublimación y recristalización, la descomposición, etc.
- La calorimetría diferencial de barrido (DSC) cuantifica los procesos que sufre una muestra durante su calentamiento, indicando si el proceso es endotérmico (pérdida de disolvente, fusión, etc.) o exotérmico (recristalización, descomposición, etc.). Asimismo, permite detectar la presencia de impurezas, dado que uno de los datos que se pueden calcular por calorimetría diferencial de barrido es la pureza de la sustancia analizada.
- La termogravimetría mide los cambios de peso que experimenta la muestra al aumentar la temperatura o a lo largo del tiempo a una temperatura determinada.

En la figura 1.10 se recogen las curvas de DSC correspondientes a dos polimorfos y un hidrato de la prednisolona.

La técnica de difracción de rayos X en polvo proporciona un espectro que es característico de la sustancia activa e indica si es amorfo o cristalino. Al ser una técnica no destructiva, permite su utilización en la caracterización incluso de sustancias cuyo tamaño de lote es muy reducido. Cuando existen dudas sobre una posible recristalización a partir de un amorfo, o de transformación de un polimorfo en otro, esta técnica proporciona resultados concluyentes, puesto que se dice

que el espectro de rayos X es como la huella digital de cualquier compuesto al estado sólido.

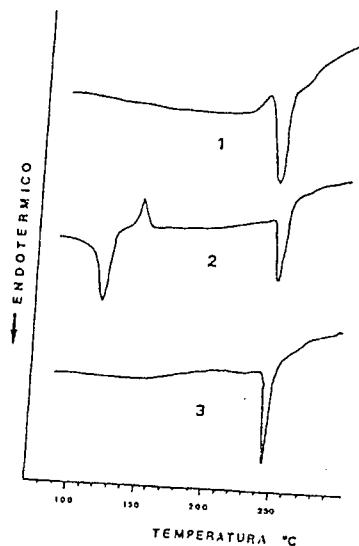


FIGURA 1.10. Curvas de DSC de prednisolona: (1) forma I, anhidra; (2) hidrato de la forma I; (3) forma II.

En la figura 1.10 se recogen los espectros de difracción de rayos X de las diferentes formas de ampicilina según la Farmacopea de los Estados Unidos de 1995 (USP 23).

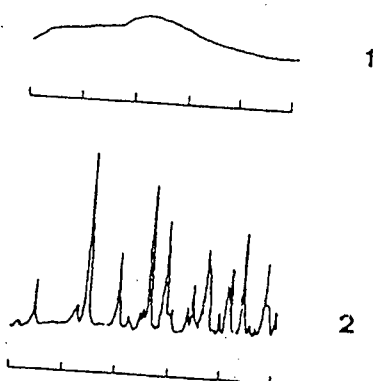


FIGURA 1.11. Espectros de difracción de rayos X de cuatro formas sólidas de ampicilina (USP 23): (1) ampicilina amorfa (anhidra), (2) ampicilina trihidrato.

FIGURA 1.11. (continuación)

1.4.5. Punto de fusión

La determinación del punto de fusión es una técnica fundamental en el análisis de fármacos.

- Método del capilar
- Microscopia de polarización
- Calorimetría

El método del capilar es el más utilizado para la determinación del punto de fusión de los fármacos. Consiste en introducir una pequeña cantidad de la muestra en un tubo de capilar y calentarlo hasta que se produce la fusión, pero resulta difícil de interpretar.

La microscopia de polarización permite observar las partículas, tal y como son, y puede ser utilizada para registrar el inicio de la fusión y la fusión total.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) proporciona información exacta, sino también el método de análisis térmico más utilizado. En este método se recogen las curvas de

cualquier compuesto al est

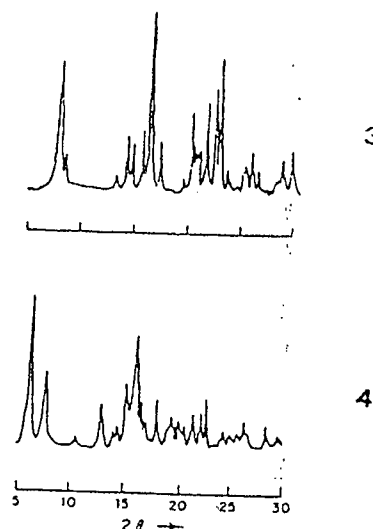


FIGURA 1.11. (continuación) (3) polimorfo 1 de ampicilina anhidra, (4) polimorfo 2 de ampicilina anhidra.

anhidra; (2) hidrato de la forma I; (3)

1.4.5. Punto de fusión

La determinación del punto de fusión de un principio activo puede medirse utilizando fundamentalmente tres técnicas:

- Método del capilar.
- Microscopia de platina caliente.
- Calorimetría diferencial de barrido.

El método del capilar consiste en la observación directa, o bajo lupa, de la muestra introducida en un capilar, el cual se encuentra en contacto con una pieza metálica con calentamiento programado. Así se obtiene información sobre el intervalo de fusión, pero resulta difícil determinar de forma exacta el punto de fusión.

La microscopia de platina caliente permite la observación microscópica de las partículas, tal y como se indicó en el apartado de polimorfismo. El microscopio va equipado con una platina que se calienta a una velocidad controlable y se puede registrar el inicio de la fusión, la temperatura a la que funde la mitad de la muestra y la fusión total.

La calorimetría diferencial de barrido proporciona, no sólo el punto de fusión exacto, sino también el calor de fusión. La presencia de impurezas se detecta con este método de análisis térmico como se ha comentado anteriormente. En la figura 1.12 se recogen las curvas de DSC del ácido benzoico con diferentes grados de impurezas.

racción de rayos X de las dife-
e los Estados Unidos de 1995

as sc de ampicilina (USP 23):
na ti ato.

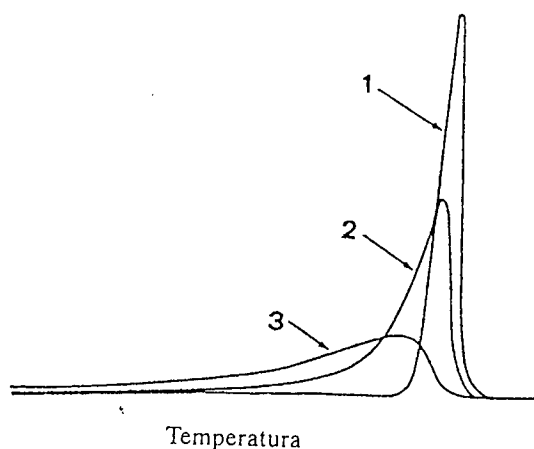


FIGURA 1.12. Curvas de DSC correspondientes al ácido benzoico: (1) ácido benzoico patrón, (2) ácido benzoico con una pureza del 98,6%, (3) ácido benzoico con una pureza del 97,2%.

1.4.6. Solubilidad

Uno de los estudios de mayor interés en preformulación es el dedicado al conocimiento de la disolución del fármaco, etapa previa a su absorción. Tanto si el posible fármaco se va a incluir en una forma sólida como en una forma líquida, la disolución es un proceso que siempre se llevaría a cabo, bien después de la administración (formas sólidas), inmediatamente antes de ésta (formas de disolución extemporánea) o en la etapa de fabricación (formas líquidas).

Se ha observado que los fármacos que presentan baja solubilidad en fluidos acuosos a menudo presentan una absorción escasa o errática. Asimismo, las variaciones en niveles plasmáticos interindividuales e intraindividuales que se obtienen después de la administración oral suelen ser bastante frecuentes en el caso de fármacos poco hidrosolubles.

El polimorfismo, el grado de hidratación, la cristalinidad, así como el que el fármaco se presente como una u otra sal son factores que condicionan su solubilidad. En consecuencia, los estudios de solubilidad, sobre todo de fármacos poco solubles, se diseñarán teniendo en cuenta los factores citados. Los estudios de solubilidad en la etapa de preformulación incluyen:

- Determinación de pKa.
- Influencia de la temperatura.
- Perfil de solubilidad en función del pH.
- Coeficiente de reparto.
- Mecanismos de solubilización.
- Velocidad de disolución.

Al realizar un estudio prefijar factores como la temperatura, etc. Para determinar la solubilidad se mantiene un exceso de fármaco. Después de transcurrir un tiempo, se procede a filtrar el exceso de soluto es un líquido incoloro para eliminar la fracción no disuelta.

En el caso de sustancias con baja solubilidad se realizará el estudio de forma diferente a la habitual.

Los estudios de solubilidad se realizan a 0,1M, todos a temperatura de 37 °C. Estos últimos datos se utilizan para suspensiones y disoluciones.

Los estudios de solubilidad se realizan a 37 °C, pero proporcionan datos para la etapa de desarrollo.

A) Determinación de pKa

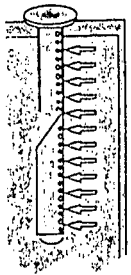
En el caso de sustancias con baja solubilidad su pKa reviste gran interés. El pKa y el pH del medio son términos generales, sólo se aplican a través de membrana.

En los ácidos carboxílicos se utiliza el ultravioleta y su conductividad directa. La forma no ionizada es la que la relación forma ionizada no ionizada de soluciones amortiguadas corresponde a la ordenada de la relación al logaritmo de la relación de Henderson-Hasselbalch.

B) Influencia de la temperatura

En la mayoría de los casos, al aumentar la temperatura, la solubilidad aumenta.

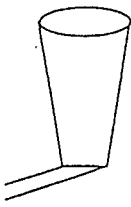
sición abierta



muestras para sólidos pulverulentos

ite obtener muestras adecuadas p
e análisis granulométrico (por ej
ea necesario proceder a realiza
nuestra primaria.

s utilizados son los conocidos co
a tolva de alimentación en la que
cual sacen pasar una serie de
rio en los que se van formando



de un riffler para muestreo, final.

ite útil por no requerir el empleo
isió montones cónicos forma
a consideración detenida de este

cedimiento de muestreo pone de manifiesto que cumple los dos requisitos básicos indicados previamente. Nótese que, inmediatamente antes de cada etapa de subdivisión, se debe provocar el flujo de sólido para formar el correspondiente montón cónico.

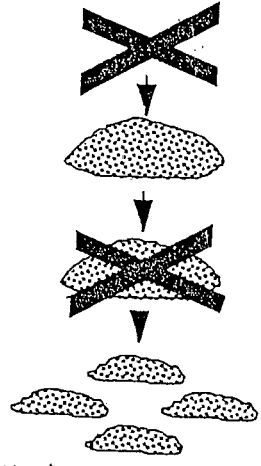
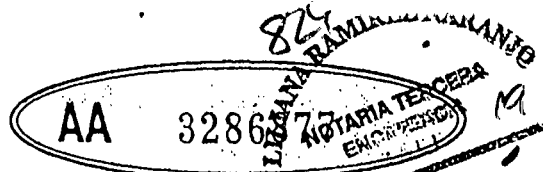


FIGURA 2.15. División de montones cónicos para muestreo final.

— *Preparación de las muestras.* La preparación de las muestras depende, fundamentalmente, del procedimiento de análisis granulométrico seleccionado y de las características del producto. Así, numerosos procedimientos requieren la preparación de una suspensión de las partículas en un medio que, habitualmente, es el agua. Lógicamente, el líquido seleccionado como fase dispersante no debe disolver las partículas. Además, es imprescindible prestar atención preferente a una serie de aspectos como la humectación y la posible formación de aglomerados de partículas. Estos aspectos se tratarán en profundidad en el capítulo dedicado al estudio de los sistemas dispersos heterogéneos (capítulo 4).

Una práctica muy recomendable es normalizar el método de preparación de las muestras y comprobar, por microscopia, la inexistencia de aglomerados de partículas en las mismas.

— *Realización del análisis.* Para llevar a cabo los análisis de forma correcta es necesario utilizar equipos debidamente calibrados. Con este fin, diferentes organismos oficiales suministran productos de referencia que, habitualmente, son microesferas de vidrio o de poliestireno. En esta etapa se deberá seleccionar también el número de replicados que se va a realizar, que será función, lógicamente, de la variabilidad observada en los resultados.



ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS -
TREINTA Y NUEVE (No.4.539) -----
En la ciudad de Cali, Capital del Depar-
tamento del Valle del Cauca, República de
Colombia, a los VEINTITRES (23) días -
del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

(2.001), ante mi, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -
- - - - -
- - - - -

compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali,
identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ----

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y
representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida
mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de
junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado
expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial
pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de
Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 c/ Isaquén, abogado en ejercicio, portador
de la T.P 44655 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia
con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante
con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad
industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos
represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente
ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo
concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y
oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de
licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,

medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de
diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

4539
OCT 23

LUZ MARY CORDELL
ENCARGADA DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

Como Notaria Veintitres (E) de este Círculo
hago constar que esta fotocopia coincide
con el original que he tenido
a la vista.
11 ENE 2007
KORIAN GONZALEZ MARTINEZ
NOTARIA ENCARGADA
Bogotá D.C., Colombia

que en todos los asuntos arriba determinados, , tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.-----

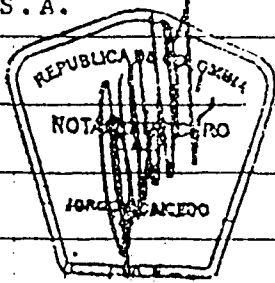
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No.5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

Juan m. Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



Como Notaria Veintitres(E) de este Circulo hago constar que esta fotocopia coincide con su fotocopia autentica que he tenido a la vista.

11 ENE. 2007.

JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO
Cali, Colombia

El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO