

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03070206 00000006

Folios: 27

Fecha (RMD): 2005-03-17 16:04:43

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 449 RESPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

153

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención para "METODO PARA PREPARAR MICROPARTICULAS QUE CONTIENEN METOPROLOL".-Clase A.61K 9/16.-Expediente número 03-078.286.-

1. Yo, **GUSTAVO TAMAYO ARANGO**, obrando como Apoderado de la sociedad **ASTRAZENECA AB**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia, domiciliada en Södertälje, Suecia, de acuerdo con la SUSTITUCIÓN de poder a mí otorgada por el Representante Legal de la solicitante, me permito dar respuesta a las oposiciones presentadas por PROCAPS S.A. notificadas mediante fijación en lista de 18 de Febrero de 2005.

2. La sociedad PROCAPS S.A. fundamenta su escrito de observaciones contra la presente solicitud alegando que la Invención contenida en el expediente de la referencia, no cumple con los mandatos subregionales andinos relacionados con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14 y siguientes de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, de conformidad con los argumentos expuestos en su acápite "II. FUNDAMENTOS DE HECHOS", los cuales serán analizados más adelante, con el fin de demostrar la carencia de relevancia que dichos argumentos poseen frente a la patentabilidad de la solicitud en cuestión.

3. Modificaciones.

Antes de entrar a analizar y rebatir los argumentos técnicos expuestos por el opositor, me permito manifestar al señor Examinador que es deseo del solicitante realizar las siguientes modificaciones, con el fin de definir con mayor claridad el objeto de la presente solicitud y diferenciarlo así de las enseñanzas de los documentos citados por el Opositor, dichas modificaciones son las siguientes:

- (a) Se ha modificado la reivindicación 16 al incluir la expresión "y que comprende una distribución de tamaño entre 50 - 200 μm ", con lo cual se define aún más el material en micropartículas homogéneas descrito en la solicitud, diferenciándolo así plenamente de las enseñanzas del documento EP 0220143 (D1) citado como única referencia relevante para desvirtuar la novedad de la presente Invención. El sustento para esta modificación se puede encontrar en la primera línea de la página 5 de la memoria descriptiva de la solicitud bajo estudio;

- (b) Debidamente autorizado por mí representado, se han **eliminado** las reivindicaciones 23 y 24 dirigidas a un método de tratamiento y a un uso, respectivamente, con lo cual se superan completamente las observaciones que frente al requisito de aplicación industrial fueron presentadas por el opositor; y
- (c) Por otra parte, me permito allegar copia de la página 6 de la descripción para reemplazar la originalmente presentada en la cual, debido a un error involuntario, se omitió incluir la fórmula estructural del compuesto metoprolol.

Sobre este particular, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que las anteriores modificaciones **no amplían** de ninguna forma el objeto reivindicado en la presente solicitud, toda vez que las mismas corresponden a una mayor limitación de las enseñanzas reveladas por el solicitante de la presente invención.

4. **Antecedentes y problema técnico a solucionar:**

(I) **Objeto de la solicitud/ventajas**

Tal como se ha expresado en el capítulo descriptivo, mediante la presente invención se proporcionan micropartículas que contienen metoprolol y un método de obtención de tales micropartículas usando una técnica de granulación en lecho fluidizado, con el fin de brindar al estado de la técnica un producto y método mejorados frente a las formulaciones convencionales que contienen este principio activo.

En efecto, de especial importancia para la presente invención es la formulación de micropartículas que contienen metoprolol. Tal formulación contiene una multitud de unidades discretas de administración que pueden recubrirse con una película semipermeable u otra de carácter polimérico como por ejemplo un revestimiento de liberación controlada. Varias ventajas pueden obtenerse con este tipo de formulación frente a las tabletas convencionales, tales como que el tamaño pequeño de las micropartículas asegura un vaciado rápido y predecible desde el estómago y niveles plasmáticos controlables de la droga absorbida. Adicionalmente, desde el punto de vista tecnológico, los materiales en micropartículas son más apropiados para el revestimiento y manipulación debido a que un error técnico durante el proceso es fatal para las formulaciones de dosificación a dosis únicas pero no así para las formulaciones de dosificación múltiple que comprendan micropellets. Por otra parte, las formulaciones basadas en micropartículas son más versátiles para uso en potencias de dosificación diferentes.

Uno de los objetos de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de un material en micropartículas homogéneas de metoprolol, o de una sal de éste, o uno de sus enantiómeros individuales, o una sal de éstos, el cual contenga una distribución de tamaño de partícula menor de 250 µm. Otro objeto es proporcionar un método para la preparación de micropartículas con altas cantidades de metoprolol en un proceso con alto rendimiento, v.g., proporcionar micropartículas homogéneas con por lo menos 80% en peso de metoprolol, v.g., 85-100% en peso, 90-100% en peso, ó 95-100% en peso. También, la presente invención proporciona un método para preparar un material en micropartículas homogéneas con metoprolol incorporado que tenga baja friabilidad y suficiente resistencia mecánica, de forma tal las micropartículas puedan soportar los procesos de revestimiento y compresión.

(II) **Antecedentes**

Un método ideal para la preparación de micropartículas que contienen 80-100% de metoprolol deberá ser sencillo, reproducible y rápido. Se encuentran a disposición varias técnicas diferentes para la preparación de las micropartículas (< 1 µm), v.g., granulación en lecho fluidizado, secado por aspersión, esferonización por extrusión, aspersión-enfriado, evaporación / extracción del solvente de emulsión y revestimiento de esferas no uniformes, entre otros.

Sin embargo, las técnicas existentes presentan uno o más inconvenientes. En los casos de la esferonización por extrusión y el revestimiento de partículas no uniformes, se tienen dificultades para lograr micropartículas aceptables en el rango de 50 - 400 µm que contengan un alto contenido de droga. Los pellets elaborados por estos métodos contiene cantidades significativas de excipientes inertes.

En la técnica de evaporación del solvente de emulsión, tiene que prepararse una emulsión la cual restringe el uso de la droga. Otro inconveniente es la toxicidad del solvente usado, usualmente cloruro de metileno, el cual puede quedar en las micropartículas después del secado.

A pesar de la existencia de muchas técnicas diferentes, no hay ninguna técnica revelada que produzca tanto (I) micropartículas pequeñas de menos de 250 µm que contengan metoprolol y (II) micropartículas de un tamaño más uniforme. Las partículas pequeñas de tamaño uniforme alivian la variabilidad en cuanto a la segregación y la dosificación durante el procesamiento posterior en

cápsulas o tabletas. Adicionalmente, las técnicas existentes no incorporan varios aspectos deseables tales como la posibilidad de producir micropartículas esféricas de un rango de tamaño pequeño que sean homogéneas, la posibilidad de portar un alto contenido de metoprolol y suficiente resistencia mecánica (v.g., para soportar los procesos de revestimiento) en una única técnica.

Por otra parte, son numerosos los procesos conocidos para la preparación de materiales granulares usando aparatos de lecho fluidizado. Una reseña de tales procesos pueden encontrarse en, v.g., Aulton (Eds) *"Pharmaceutics, The science of dosage form design"* Churchill Livingstone, 1988. Básicamente, la fluidización es la operación mediante la cual los sólidos son transformados en un estado parecido a un fluido a través de la suspensión en un gas. Tal sistema es con frecuencia denominado lecho fluidizado. Los lechos fluidizados suelen usarse para la granulación o revestimiento de un producto. La granulación es típicamente realizada por aspersión de gotas de un líquido sobre las partículas, las cuales se mantienen en un estado fluidizado. El líquido asperjado humedece la superficie de las partículas del sólido y luego se solidifica por secado, o por enfriamiento. En esta forma, las partículas crecen de tamaño. El revestimiento es usualmente ejecutado por aspersión de una solución de agentes de revestimiento sobre las partículas.

Un proceso para la preparación de granulados que usa un proceso de lecho fluidizado es el que se presenta en la Patente de los Estados Unidos No. 4,946,654. En dicha patente, sin embargo, no existe ninguna revelación con respecto a cómo preparar micropartículas homogéneas con por lo menos 80% en peso de metoprolol. La WO 99\59544 describe un método de producción de granulados usando un proceso de lecho fluidizado. El granulado se preparó usando un núcleo de azúcar y luego el revestimiento del núcleo de azúcar con el agente de Interés y un revestimiento entérico. El diámetro promedio de partícula de los granulados se sitúa entre 300-400 μm . Dicha solicitud de patente tampoco revela cómo preparar micropartículas homogéneas que contengan por lo menos 80% en peso de metoprolol.

Se ha encontrado que pueden obtenerse micropartículas esféricas homogéneas, de flujo libre, que contengan por lo menos 80% en peso de metoprolol y que exhiban baja friabilidad, mediante la aspersión de una suspensión/solución/emulsión que contiene metoprolol dentro de un lecho fluidizado con lo cual se forman micropartículas que tienen un apropiado tamaño, v.g., partículas con una distribución de tamaño menor de 250 μm , v.g., una distribución de tamaño entre 50-200 μm , y la posterior

selección de tales micropartículas de dicho lecho fluidizado. Las micropartículas producidas por el método descrito en el presente documento presentan casi una forma esférica, una superficie lisa y un espectro de granos estrecho. Estas características aseguran que las micropartículas puedan revestirse fácilmente.

En conclusión, por medio de la presente solicitud se ha encontrado de manera sorprendente que pueden producirse mediante el novedoso e inventivo método descrito, micropartículas mejoradas que contienen metoprolol con una distribución de tamaño muy pequeño, menor a 250 μm , y que tales micropartículas pueden soportar los procesos de revestimiento y compresión.

5. Análisis y respuesta a los Argumentos Técnicos del Opositor.

De acuerdo con el escrito de oposición presentado por la sociedad PROCAPS S.A., la Invención en estudio carece de los requisitos de **NOVEDAD**, **NIVEL INVENTIVO** y **APLICACIÓN INDUSTRIAL**, argumento que me permito refutar a continuación:

a. Novedad:

Mediante el numeral 2.6 de su escrito, el opositor es de la opinión que las reivindicaciones 16 a 22 carecen de novedad frente al documento **EP 0220143 (D1)** al manifestar que "la presente solicitud a la luz del documento **D1**, carece del requisito de **NOVEDAD** en sus cláusulas referidas a la presentación farmacéutica", toda vez que en sus propias palabras "la presentación farmacéutica pretendida en la presente solicitud, define las mismas características del arte revelado en el documento **D1**".

Frente a la argumentación presentada en el escrito de oposiciones aquí rebatido con respecto a la novedad del producto farmacéutico revelado por la presente Invención, me permito dirigir la atención al hecho de que la actual reivindicación 16 ha sido limitada para abarcar partículas que tengan un tamaño entre 50-200 μm . Por lo tanto, el solicitante considera que la formulación contenida en la reivindicación 16 es novedosa sobre **D1** toda vez que:

- (1) El rango de 50-200 μm es estrecho y muy restringido en comparación con el amplio rango de 0.25-2 mm tal como es revelado en **D1** (página 3, línea 33);

- (2) El rango de 50-200 μm está suficientemente alejado de las realizaciones preferidas del rango conocido. El rango preferido de D1 es 0.35-1.0 mm (página 3, línea 33), adicionalmente, de acuerdo con los ejemplos 1, 3, 4 y 5 (páginas 7 a 10 de D1), allí se han tratado y revelado en forma preferida partículas de tamaños en el rango de 0.4-0.63 mm;
- (3) El rango seleccionado no corresponde a un sub-rango elegido en forma arbitraria a partir del rango conocido en D1, sino que debe ser considerado como una nueva invención, toda vez que no es señalado ni sugerido en tal documento y permite la obtención de un producto mejorado, tal como se señaló en los antecedentes previamente mencionados.

De acuerdo con los anteriores argumentos, es completamente claro que el material en micropartículas homogéneas de la reivindicación 16 y la composición farmacéutica que comprende dichas micropartículas protegida en la reivindicación 22 son plenamente **novedosas** frente a las enseñanzas del documento D1, toda vez que existen diferencias técnicas significativas entre el objeto de la presente solicitud y la preparación descrita en la referencia anteriormente mencionada.

Por lo tanto, frente a la conclusión expuesta en el numeral 2.9.1 del escrito de oposición en el cual se afirma que **"CARECE DE NOVEDAD:** la fecha de prioridad, 9 de Marzo de 2001, ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior la composición de micropartículas que tienen por lo menos 95% de metoprolol y que están cubiertas con una membrana polimérica sobre la cual busca protección en el capítulo reivindicatorio con base en D1", es claro que esta argumentación carece de todo fundamento técnico, puesto que nada en D1 le enseña a la persona versada en la materia **micropartículas con una distribución de tamaño de 50 – 200 μm con un alto contenido de metoprolol**, tal como han sido reveladas por el solicitante.

Sobre este particular, atentamente me permito dirigir la atención de ese Despacho al **Manual Andino de Patentes**, publicación preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual establece en su acápite "Análisis de la Novedad" varios aspectos que pueden ser útiles para entender que la presente invención se ajusta al sentir de los países Andinos en lo que se relaciona con la novedad de las invenciones. Por ejemplo, el mencionado Manual establece que **"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan**

explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"¹ (resaltado fuera de texto).

En este sentido, es claro que el opositor fallaría en su análisis de novedad de la presente invención porque está citando un documento que no contiene explícitamente todas las características técnicas esenciales del producto revelado, tal como han sido modificadas las reivindicaciones. Es decir, el opositor estaría considerando una referencia que, si bien se desarrolla en el mismo campo de aplicación, no constituye una anticipación relevante para desvirtuar la novedad de la presente solicitud.

Adicionalmente, el mismo Manual establece "*Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva*"² (resaltado fuera de texto).

Es completamente claro entonces que ni el documento citado frente al requisito de novedad, ni ninguno de los demás documentos citados en el escrito de oposición, revelan todas las características técnicas esenciales de la invención reivindicada, características que son específicas e imprescindibles para el funcionamiento adecuado tanto del método como de las micropartículas que tienen un alto contenido de metoprolol reveladas por el solicitante.

En consecuencia, todo lo expuesto demuestra el carácter novedoso de la presente invención con respecto a las enseñanzas del documento D1, toda vez que éste no revela de manera directa y nada ambigua las características técnicas de las micropartículas que contienen metoprolol, tal como son reivindicadas en la presente invención.

b. Nivel Inventivo:

Por otra parte, en el numeral 2.7 de su escrito, el oponente establece que las reivindicaciones 1-15 carecen de nivel inventivo, toda vez que "el

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 65.

² Ibid, página 66.

método de preparación se puede derivar del estado del arte" en vista de las revelaciones de las referencias EP 0220143 (D1), US 5883047 (D2) y US 4,946,654 (D3), toda vez que "una persona versada en la materia a partir de lo que dictan en combinación dichos documentos D1, D2 y D3 puede deducir el método reivindicado", concluyendo que "Así las cosas, estos documentos combinados, afectarían de manera directa el requisito de **ALTURA INVENTIVA** respecto al método de preparación de una composición de micropartículas que tienen por lo menos 95% de metoprolol y que están cubiertas con una membrana polimérica".

Frente a las anteriores consideraciones y a argumentos expuestos en su escrito, el oponente es de la opinión que D2 es un buen punto de partida para discutir la presente Invención. Sin embargo, me permito señalar que a partir de los argumentos del oponente no es clara en que forma son combinados los documentos citados, ni a partir de cuáles puntos básicos de los mismos. Adicionalmente, el solicitante es de la opinión de que si un argumento para demostrar una supuesta carencia de nivel inventivo involucra la **combinación de tres documentos**, este hecho en sí mismo es un perfecto indicador de la presencia de una argumentación débil, tal como se demostrará a continuación:

(I) **Con respecto al documento US 5.883.047 (D2)**

En primer lugar, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que el problema a ser solucionado mediante el método de D2 es proporcionar un método **para producir gránulos que comprende productos solubles en agua, higroscópicos**, esto es, un problema diferente del problema que es solucionado por medio de la presente invención. Por lo tanto, el solicitante es de la opinión que a partir de D2, una persona versada en la materia no habría podido realizar en forma obvia o evidente las siguientes modificaciones, con el fin de llegar a la presente solicitud:

- (a) Ingrediente activo: **reemplazar los productos solubles en agua, higroscópicos, pegajosos por metoprolol;**
- (b) Polímero: **seleccionar un contenido de un polímero para que sea al menos el 5% en peso con base en el contenido sólido;**
- (c) Contenido sólido: **seleccionar "medio líquido de granulación" que tenga un contenido sólido, cuando D2 revela que una solución acuosa o una dispersión, que comprende el ingrediente activo, es para ser atomizada dentro del**

lecho fluidizado. De acuerdo con el documento, el ingrediente activo es soluble en agua y está disuelto en el solvente, lo que significa claramente, que no es una parte del contenido sólido.

Adicionalmente, resulta pertinente resaltar que, de acuerdo con las enseñanzas de D2, las partículas resultantes del Ejemplo 3 son descritas tal como sigue "Los gránulos tienen una estructura compacta granulada del tipo baldosa" y son adicionalmente mostrados en la Figura 1. Por medio de esta descripción, es completamente claro que **no son homogéneas** tal como es requerido para las partículas obtenidas mediante el presente método.

Más aún, los gránulos obtenidos por el método de acuerdo con D2 tienen un tamaño medio de grano de 200-2000 µm. Sin embargo, tal como se muestra en el Ejemplo 3 en D2, **son producidas partículas de 0.65 mm** que comprenden 90% de Ingrediente activo, esto es, partículas que comprenden "al menos 80% en peso" de Ingrediente activo. Por el contrario, las partículas que tienen la distribución de tamaño de acuerdo con la presente Invención, esto es, 50-200 µm y que tienen un alto contenido de ingrediente activo no son enseñadas por D2.

Por lo tanto, el solicitante es de la opinión que una persona versada en la materia no podría buscar una solución al presente problema con base en D2, y mucho menos, en la forma como ha sido expuesto en la presente solicitud. Es claro entonces que **este documento no proporciona un incentivo para ser combinado con otras enseñanzas.**

(II) Con respecto al documento EP 0 220 143 (D1)

El solicitante, por otra parte, considera que el estado de la técnica más cercano se encuentra representado por D1 dado que revela un proceso de granulación en lecho fluidizado adecuado para la producción de partículas que comprenden metoprolol (página 4, línea 1). Las partículas tienen un alto contenido de metoprolol, esto es, "preferiblemente del 95-100% p/p de la parte soluble de las perlas" (página 4, línea 3) y las partículas tienen un tamaño de 0.25-2 mm, preferiblemente 0.35-1.0 mm (página 3, líneas 32-33). Ahora bien, D1 revela partículas que comprenden 100% de succinato de metoprolol, pero sin embargo, **no existe ninguna**

enseñanza revelada acerca de cómo producir estas partículas (ver Ejemplos 3 y 5).

Además, D1 revela un método de preparación de partículas que comprenden metoprolol en un lecho fluidizado. Sin embargo, **estas partículas son fabricadas alrededor de un núcleo que consiste de SiO_2** , el cual es añadido durante la granulación de lecho fluidizado, esto es, no se obtienen micropartículas homogéneas mediante este método. Las partículas producidas y utilizadas para preparaciones posteriores tienen, de acuerdo con los ejemplos en D1, un tamaño de partícula promedio de 0.42 mm, cuando consisten de 100% de succinato de metoprolol, y 0.4-0.63 mm cuando son preparadas alrededor de un núcleo.

Adicionalmente, las partículas producidas de acuerdo con el Ejemplo 1 no son homogéneas toda vez que son construidas alrededor de un núcleo consistente de SiO_2 .

En este punto resulta de la mayor importancia señalar nuevamente que el problema objetivo a ser solucionado por la presente invención es proporcionar un método para la producción de partículas **homogéneas**, que comprenden **metoprolol**, que tengan una distribución de tamaño **inferior de 250 μm** .

De acuerdo con lo anterior, el solicitante considera que serían necesarias las siguientes modificaciones del método de D1 para solucionar el problema objetivo propuesto en la presente solicitud:

- (a) Uso de un lecho fluidizado para la preparación de partículas homogéneas que comprenden metoprolol (el método utilizado en D1 para la producción de partículas homogéneas no es revelado directamente y sin ambigüedades);
- (b) Uso de lecho fluidizado para la preparación de partículas sin la adición de un núcleo;
- (c) Seleccionar las partículas que tengan una distribución de tamaño inferior de 250 μm .

El solicitante considera que estas modificaciones únicamente pueden ser hechas mediante una reconstrucción posterior a través de la revelación del objeto de la presente solicitud (*hindsight*) o empleando una actividad inventiva. Es bien establecido en el

campo de la propiedad intelectual que no es permitido arribar a la obviedad *prima facie* por medio de este tipo de reconstrucciones, tal como lo ha hecho el opositor.

Adicionalmente, **D1 no proporciona ningún incentivo** para combinar las enseñanzas de otros documentos para la producción de partículas parecidas a aquellas tal como son preparadas de acuerdo con la presente invención, esto es, micropartículas homogéneas, que comprenden metoprolol, y que tienen un tamaño de partícula de menos de 250 μm lo cual es considerado el problema objetivo a ser solucionado por la presente invención.

(III) **Con respecto al documento U.S. 4,946,654 (D3)**

Finalmente, **D3** revela un método para la producción de partículas pequeñas, o en forma más específica, un método para la producción de partículas homogéneas de 0.1-3 mm de tamaño, preferiblemente entre 0.2-2 mm, pero no ha enseñado ni producido partículas de un tamaño de 250 μm , esto es, **no existe soporte experimental o cualquier otra enseñanza experimental para tales partículas**. Además, la persona experimentalmente versada enfrentada con el problema de producir micropartículas homogéneas de metoprolol del tamaño especificado no podría haber considerado al documento **D3** tal como se demostrará a continuación.

En efecto, las partículas preparadas de acuerdo con el método de **D3** y descritas en los ejemplos **son todas de un tamaño mayor de 250 μm** y **D3** no revela ninguna enseñanza o soporte experimental, **ni proporciona ningún incentivo para la preparación de tales partículas pequeñas**. Por el contrario, la persona versada en la materia ha sido proporcionada con soporte experimental para la preparación de partículas de tamaño entre 0.36 y 1.0 mm.

Por lo tanto, es claro que a partir de este documento la persona versada, enfrentada con el problema de preparar micropartículas que comprenden metoprolol de un tamaño de menos de 250 μm , **miraría primero dentro del método utilizado para la preparación de partículas más pequeñas, partículas de 0.36 mm (ejemplo 3 de D3)**.

Adicionalmente, **estas partículas son preparadas a partir de un fundido de alquil poliglicol éter** el cual es atomizado dentro del lecho fluidizado, mientras que el medio líquido de granulación de

acuerdo con la presente invención está en forma de una solución, suspensión o emulsión que comprende al ingrediente farmacéutico activo.

Por si fuera poco, D3 no revela que el método que incluye la fusión del medio de formación de partículas es adecuado para ingredientes farmacéuticos activos tales como metoprolol, y que además proporcione un producto donde la actividad farmacéutica de la sustancia permanece intacta, y no sea degradada.

Observando las partículas preparadas de acuerdo con otros ejemplos de D3, todas son producidas a partir de una solución o suspensión de los componentes. La solución o suspensión tienen una temperatura de 20°C cuando es atomizada dentro del lecho fluidizado. Sin embargo, las partículas obtenidas de acuerdo con estos ejemplos son todas de un tamaño mayor y por esa razón de ningún interés para la persona versada en la materia que está enfrentada con el problema de preparar partículas de un tamaño inferior a 250 μm .

Por lo tanto, inclusive si la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3 fuera hecha, la persona versada no podría solucionar el problema objetivo, esto es, proporcionar un método para la preparación de micropartículas homogéneas que comprenden metoprolol que tengan una distribución de tamaño de menos de 250 μm .

Finalmente, y sin olvidar los anteriores argumentos, me permito llamar la atención de ese Despacho a la conclusión expuesta en el numeral 2.9.2 del escrito de oposición, en donde se establece lo siguiente: **"CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA:** A la fecha de prioridad, 9 de Marzo de 2001, a partir de los documentos D1, D2 y D3 en combinación, es posible derivar de manera evidente un método para la preparación de una composición de micropartículas que tienen por lo menos 95% de metoprolol y están recubiertas con una membrana polimérica" (resaltado fuera de texto).

Frente a la combinación de documentos realizada por el opositor, y específicamente, con respecto a la cantidad de documentos a los que tuvo que recurrir para argumentar una supuesta falta de nivel inventivo, me permito dirigir la atención de ese Despacho nuevamente a lo establecido por el **Manual Andino de Patentes** en el numeral 10.6 titulado

"Combinación de Documentos", en donde se manifiesta que: "En principio, se considera que la combinación de más de dos documentos (o la combinación de diferentes ejemplos de realización en un segundo documento diferente al que constituye nuestro estado de la técnica más próximo) no es obvia para una persona versada en la materia técnica correspondiente, a menos que tal combinación haya sido definida en alguna parte como posible"³ (resaltado fuera de texto).

De lo anterior se desprenden dos hechos claros; el primero de ellos, que para cualquier persona versada en la materia la invención descrita por el solicitante **no puede resultar obvia si para llegar a ella debe combinar las enseñanzas de tres documentos, y segundo, que la combinación a la que recurre el opositor de ninguna forma podría haber sido definida en el estado de la técnica, toda vez que tal como se ha explicado ampliamente, las ventajas y aportes del método revelado para la obtención de micropartículas que contienen metoprolol radican en el hecho de que el solicitante logró determinar experimentalmente que una modificación estructural y de tamaño como la enseñada conduce a un método para preparar un material en micropartículas homogéneas con metoprolol incorporado que tenga baja friabilidad y suficiente resistencia mecánica, de forma tal que las micropartículas homogéneas y con una distribución de tamaños entre 50 a 200 µm puedan soportar los procesos de revestimiento y compresión en forma mejorada frente a las composiciones convencionales.**

Por lo tanto, es claro que el hecho de que sea necesaria la combinación de **tres (3) documentos para tratar de llegar a la presente invención es, en sí mismo, un indicio claro de que al objeto de la solicitud no se puede llegar en forma obvia, como en forma errónea se establece en la oposición aquí desvirtuada.**

En consecuencia, no solo se ha demostrado en forma contundente que el método revelado en la presente invención sí posee el nivel inventivo requerido frente a los documentos citados por el opositor, sino además, ha quedado plenamente establecido que los argumentos presentados en el escrito de oposición carecen de fundamento técnico y que para una persona versada en la materia no puede resultar obvia o evidente una invención a la cual se puede llegar únicamente a través de la combinación de más de dos documentos del estado de la técnica, tal como ha sido realizado por el opositor, siendo este un indicio más que evidente de la altura inventiva de la presente solicitud.

³ *Ibid*, página 81.

c. **Aplicación Industrial:**

Como argumento final, el opositor expone en el numeral 2.9.3 de su escrito lo siguiente: "**CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL:** La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró lo que se está reclamando es un método de prevención para prevenir desórdenes cardiovasculares y al uso de dichas micropartículas. Éstos no son aplicables Industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala Industrial. Por lo tanto el objeto de la presente Invención no cumple con el requisito de la aplicación Industrial" (subrayado fuera de texto).

Frente a este último comentario del opositor, basta con resaltar simplemente que las reivindicaciones 23 y 24 dirigidas al método de tratamiento y al uso de las micropartículas, respectivamente, han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio, por lo que sus comentarios acerca de la falta de aplicación Industrial de la presente solicitud con base en estas dos reivindicaciones carecen de cualquier relevancia.

6. **Concesión de Patente Europea**

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el capítulo reivindicatorio originalmente presentado fue aceptado por la Oficina Europea de Patentes, y como consecuencia de ello, la patente correspondiente fue concedida como la patente EP 1 370 245 B1, siendo este un hecho más que relevante para ilustrar que la materia revelada mediante la presente Invención sí cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos por la Decisión Andina 486, esto es, sí es novedosa, posee nivel inventivo y es Industrialmente aplicable.

CONCLUSION

Los argumentos anteriormente expuestos son contundentes a la hora de demostrar como ninguno de los documentos citados por el opositor resulta relevante para desvirtuar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial que efectivamente posee la presente solicitud.

Como primera medida, es completamente claro que ninguno de los documentos citados, y específicamente el documento D1, enseña el material en micropartículas que contienen metoprolol con todas y cada una de sus características técnicas. En otras palabras, no existe una revelación clara y sin ambigüedades por parte del estado de la técnica que sea idéntica al objeto reivindicado por el solicitante, lo que de acuerdo con los lineamientos expuestos por la misma Secretaría General de la Comunidad Andina en su "Manual Andino de Patentes" es motivo suficiente para reconocer que la Invención tal como ha sido descrita y modificada sí cumple con el requisito de novedad.

Por otra parte, se ha demostrado en forma contundente que **existen claras diferencias técnicas entre el objeto de la presente invención y las enseñanzas de las referencias citadas**, dado que ninguna de ellas revela un método para la formación y obtención de micropartículas homogéneas con un alto contenido de metoprolol que presentan propiedades mejoradas de **baja friabilidad y suficiente resistencia mecánica**, de forma tal que las micropartículas homogéneas y con una distribución de tamaños entre 50 a 200 µm puedan soportar los procesos de revestimiento y compresión en forma mejorada frente a las composiciones convencionales, tal como es revelado en la presente solicitud.

Tal como se demostró, es claro que no existía manera de que la persona versada en la materia pudiera determinar estas diferencias técnicas para posteriormente obtener tanto el método de preparación de micropartículas homogéneas como el material microparticular reivindicados, toda vez que las enseñanzas de estos documentos son muy generales y se encuentran dirigidas en su mayoría a los procesos convencionales que precisamente se quieren mejorar, por lo que la persona versada en la materia tendría que recurrir a todo un trabajo de desarrollo e investigación, más que a un simple ejercicio mental, para obtener el objeto reivindicado con los beneficios presentados por el solicitante.

Adicionalmente, se señaló claramente como es evidente, a partir del análisis realizado por el opositor, que su argumentación con respecto al nivel inventivo de la presente invención es el resultado de un análisis del tipo "*hindsight*" como se le conoce ampliamente a este tipo de análisis en el campo de la propiedad intelectual. Como se ha expuesto en reiteradas ocasiones ante esa Oficina, este tipo de análisis no es permitido para desvirtuar el concepto altura inventiva.

De hecho, esta forma prohibida de evaluar una invención mediante el análisis de tipo "*Hindsight*" también es contemplada por el Manual Andino cuando establece que: "*Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*"⁴. En otras palabras, la Comunidad Andina manifiesta el mismo sentir recientemente expuesto con respecto a la forma incorrecta de evaluar el nivel inventivo de una invención con base en este tipo de análisis.

Por otra parte, se resaltó que el simple hecho de necesitar de la combinación de las enseñanzas de tres documentos para poder llegar a la materia revelada en la

⁴ Ibid, página 75

presente solicitud corresponde a un indicio más que demuestra no solo que el objeto de la invención en estudio sí es inventivo, sino que además el análisis desarrollado por el opositor no se encuentra en consonancia con la forma correcta de evaluar los requisitos de patentabilidad de una invención.

Finalmente, mediante la cancelación de las reivindicaciones 23 y 24 se superaron plenamente las observaciones en cuanto a la supuesta falta de aplicación industrial alegada por el opositor, toda vez que al no estar presente el objeto de dichas reivindicaciones el método y el producto ahora reivindicados son perfectamente susceptibles de ser aplicados en la industria.

Es evidente que las argumentaciones expuestas por el opositor son completamente infundadas, no poseen sustento técnico o legal y están completamente alejadas de los parámetros bajo los cuales se evalúa la patentabilidad de una invención de conformidad con la Decisión 486, como son que dicha invención sea novedosa, tenga nivel inventivo y sea susceptible de aplicación industrial. La presente invención cumple a cabalidad con cada uno de estos requerimientos para gozar del privilegio de patente que se está solicitando, como así lo demuestran los argumentos expuestos anteriormente.

En consecuencia, resulta claro que la presente invención es completamente clara en su descripción y reivindicaciones, y es patentable sobre los argumentos y las enseñanzas de los documentos citados por el opositor.

7. Anexo me permito presentar:

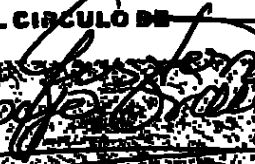
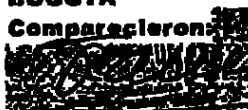
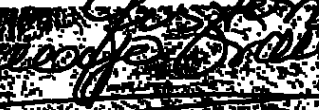
- (I) SUSTITUCION del poder a mí conferido, debidamente autenticado por Notario Público;
- (II) Recibo No. 05 - 28,467 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones realizadas;
- (III) Copia de la página 6 de la descripción, en la cual se incluye la fórmula estructural del compuesto metoprolol;
- (IV) Copia de las páginas 20 a 22 del nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones anteriormente expuestas; y
- (V) Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio concedido de la patente europea correspondiente a la presente solicitud otorgada como Patente EP 1 370 245 B1.

8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted declarar infundada la oposición presentada por PROCAPS S.A., estudiar la solicitud a la luz de las

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor Superintendente,

GUSTAVO TAMAYO
T.P. 37.172

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **11 MAY 2005**
Ante mí **PABLO MENDEZ BARRALES**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ
Comparacionaron: 


quien (es) exhibió (eron) la(s) C.C.
y declaró (aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es (son) la(s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia. ..

Gustavo Tamayo
GUSTAVO TAMAYO
C.C. No. 79.152.549 Usaquén



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 8089700 Fax 8089701

1770
62

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "METODO PARA PREPARAR MICROPARTICULAS QUE CONTIENEN METROPOL".-Clase A61 9/16-Expediente número 03-078.286.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor de edad y vecina de esta ciudad, abogada titulada e Inscrita, identificada como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de **ASTRAZENECA AB**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia, domiciliada en Sodertalje, Suecia, tal y como consta en este expediente, atentamente manifiesto a usted que **SUSTITUYO** el poder a mí conferido al doctor **GUSTAVO TAMAYO**, abogado titulado e Inscrito, identificado con la cédula de ciudadanía No. 79.152.549 de Usaquén, para que continúe representando a la mencionada sociedad en el expediente de la referencia.

El mencionado apoderado tendrá las mismas facultades a mí conferidas, en especial, renunciar, recibir, sustituir, desistir, presentar recursos, conciliar, transigir, y en fin, para todo lo que se encamine a la correcta defensa de los intereses de la sociedad en cuyo nombre hablo.

Atentamente,

[Firma manuscrita]

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **06 MAY 2005**
Ante mí **JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

T.P. 53.215

Comparecieron:

quien (as) exhibió(aron) la(s) C.C.
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia.

[Firma manuscrita]
ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



17/168

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 28,467
FECHA : ABRIL 19 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
AYDEE LINARES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29721124	19/04/2005	8,429,500.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

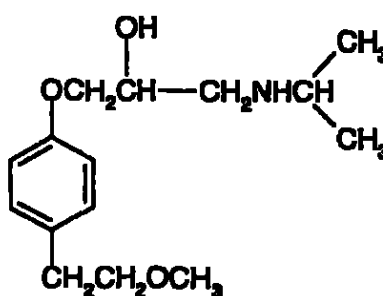
partículas seleccionadas tienen una distribución de tamaño entre 50 y 100 μm , 100 y 150 μm , 100 y 200 μm , ó entre 150 μm y 240 μm . Las partículas producidas por el método descrito en el presente documento, pueden revestirse con una o más película poliméricas, v.g., una capa polimérica que permite la liberación controlada de metoprolol.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tiene el mismo significado que comúnmente entiende una persona medianamente experta en el campo de la industria al cual esta invención pertenece. En caso de conflicto, la presente invención, incluye ciertas definiciones para controlarlo. Todas las publicaciones, patentes, y demás referencias mencionadas en el presente documento se incluyen el presente documento a manera de sola referencia.

Metoprolol

El metoprolol es un agente bloqueador selectivo de los receptores beta (véase Patente de los Estados Unidos No: 3,998,790).

El metoprolol tiene la siguiente estructura:



La presente invención se refiere a micropartículas de metoprolol ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, a una composición farmacéutica que contiene micropartículas de metoprolol, métodos de preparación de tales micropartículas y composiciones de metoprolol, y métodos de uso de tales micropartículas para el tratamiento desórdenes cardiovasculares.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar micropartículas homogéneas de metoprolol, método que comprende:

suministro de un medio líquido de granulación que comprende un contenido de sólidos de metoprolol;

aspersión del medio líquido de granulación dentro de un lecho fluidizado; y selección de micropartículas que tengan una distribución de tamaño de menos de 250 μm , para obtener así micropartículas homogéneas secas que tienen por lo menos 80% en peso de metoprolol.

condiciones de operación del lecho.

2. Un método acorde con la reivindicación 1, en donde el medio líquido de granulación comprende adicionalmente un polímero y/o agente dispersante.

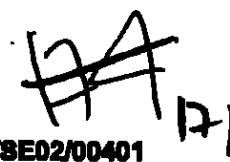
3. Un método acorde con la reivindicación 1, en donde el medio líquido de granulación comprende adicionalmente:

un polímero seleccionado del grupo conformado por un polímero soluble en agua ó uno insoluble en agua, en donde el polímero se encuentra por lo menos al 5% en peso con base en el contenido de sólidos;

y un líquido en el cual el polímero es soluble.

4. Un método acorde con la reivindicación 2, en donde el líquido en el cual el polímero es soluble se selecciona del grupo conformado por agua, alcohol butílico terciario, ciclohexano, cloruro de metileno, metanol, etanol y mezclas de éstos.

5. Un método acorde con las reivindicaciones precedentes en donde el porcentaje en peso de metoprolol se sitúa el rango entre 90-100%.



6. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaño deseada de las micropartículas se sitúa entre 50 μm y 100 μm .
7. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la distribución de tamaño deseada de las micropartículas se sitúa entre 100 y 200 μm .
8. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el contenido en sólidos del medio líquido de granulación va desde 15 hasta 60 % en peso.
9. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el contenido en sólidos del medio líquido de granulación va desde 20 hasta 50 % en peso.
10. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el medio líquido de granulación es una suspensión.
11. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el medio líquido de granulación es una solución.
12. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el medio líquido de granulación es una emulsión.
13. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el metoprolol está en forma de una sal y se selecciona del grupo conformado por succinato de metoprolol y fumarato de metoprolol.
14. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el método comprende adicionalmente el revestimiento de las micropartículas seleccionadas con un revestimiento de liberación controlada.

15. Las micropartículas preparadas en concordancia con el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14,

16. Un material en micropartículas homogéneas que comprende metoprolol, en donde dicho material en micropartículas comprende por lo menos 80% en peso, con base en el peso en seco de las micropartículas, de metoprolol, una sal de éste, uno de sus enantiómeros individuales, ó una sal de éste y que comprende una distribución de tamaño entre 50 – 200 μm .

17. Un material en micropartículas homogéneas acorde con la reivindicación 16, en donde el material en micropartículas comprende 85-100 % en peso de metoprolol.

18. Un material en micropartículas acorde con la reivindicación 16, el cual comprende una distribución de tamaño en el rango entre 50 y 100 μm .

19. Un material en micropartículas acorde con la reivindicación 16, el cual comprende una distribución de tamaño en el rango entre 100 y 200 μm .

20. Un material en micropartículas acorde con la reivindicación 16, el cual adicionalmente comprende un revestimiento de liberación controlada.

21. Un material en micropartículas acorde con la reivindicación 16, en donde el metoprolol está en la forma de una sal y se selecciona del grupo conformado por succinato de metoprolol y fumarato de metoprolol.

22. Una composición farmacéutica que comprende las micropartículas de la reivindicación 16.

176
173

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/072074 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/16,
31/138, A61P 9/00MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/00401

(22) International Filing Date: 6 March 2002 (06.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).(30) Priority Data:
0100824-2 9 March 2001 (09.03.2001) SE

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DJURLE, Alf
[SE/SE]; AstraZeneca Tablet Production, S-151 85
Södertälje (SE). HANSSON, Mikael [SE/SE]; As-
traZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
SÖDERBOM, Malin [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).(74) Agents: ASTRAZENECA AB et al.; Global Intellectual
Property, S-151 85 Södertälje (SE).

Published:

— with international search report

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHOD TO PREPARE MICROPARTICLES METOPROLOL THAT CONTAIN

(57) Abstract: A method for the preparation of homogenous microparticles containing metoprolol by a fluidized bed process. The microparticles have a size distribution of less than 250 µm and contain at least 80% by weight of metoprolol.

WO 02/072074 A1

177
174**CLAIMS**

1. A method of preparing a homogeneous microparticle of metoprolol the method comprising:

providing a granulation liquid medium comprising a solid content of metoprolol;

5 spraying the granulation liquid medium into a fluidized bed; and

selecting out a microparticle that has a size distribution of less than 250 μm , thereby obtaining a dry, homogeneous microparticle having at least 80% by weight of metoprolol.

2. A method according to claim 1 wherein the granulation liquid medium further
10 comprises a polymer and/or dispersing agent.

3. A method according to claim 1, wherein the granulation liquid medium further comprises:

15 a polymer selected from the group consisting of a water soluble or water insoluble polymer, wherein the polymer is at least 5% by weight based on the solid content; and a liquid in which the polymer is soluble.

4. A method according to claim 2 wherein the liquid in which the polymer is soluble is selected from the group consisting of water, tertiary butyl alcohol, cyclohexane, methylene
20 chloride, methanol, ethanol and mixtures thereof.

5. A method according to the preceding claims wherein the percentage weight of metoprolol is in the range from 90-100%.

25 6. A method according to any of the preceding claims wherein the desired size distribution of the microparticle is between 50 μm to 100 μm .

7. A method according to any of the preceding claims wherein the desired size distribution of the microparticle is between 100 to 200 μm .

- 178
175
8. A method according to any of the preceding claims wherein the solid content of the granulation liquid medium is from 15 to 60 weight %.
9. A method according to any of the preceding claims wherein the solid content of the granulation liquid medium is from 20 to 50 weight %.
10. A method according to any of the preceding claims wherein the granulation liquid medium is a suspension.
11. A method according to any of the preceding claims wherein the granulation liquid medium is a solution.
12. A method according to any of the preceding claims wherein the granulation liquid medium is an emulsion.
13. A method according to any of the preceding claims wherein metoprolol is in a salt form and is selected from the group consisting of metoprolol succinate and metoprolol fumarate.
14. A method according to any of the preceding claims wherein the method further comprises coating the selected microparticle with a controlled release coating.
15. A microparticle prepared according to the method of any of claims 1-14.
16. A homogeneous microparticle comprising metoprolol, wherein the microparticle comprises at least 80% by weight, based on the dry weight of the microparticle, of metoprolol, a salt thereof, one of its single enantiomers, or a salt thereof.
17. A homogenous microparticle according to claim 16, wherein the microparticle comprises 85-100 % by weight of metoprolol.

176
176

18. A microparticle according to claim 16 comprising a size distribution in the range from 50 to 100 μm .
19. A microparticle according to claim 16 comprising a size distribution in the range from
5 100 to 200 μm .
20. A microparticle according to claim 16 further comprising a controlled release coating.
- 10 21. A microparticle according to claim 16 wherein metoprolol is in a salt form and is selected from the group consisting of metoprolol succinate and metoprolol fumarate.
22. A pharmaceutical composition comprising the microparticle of claim 16.
- 15 23. A method for preventing or treating a cardiovascular disorder in a mammal comprising administering to the mammal an effective amount of the pharmaceutical composition of claim 16.
24. The use of a microparticle according to claim 16 for the preparation of a medicament
20 for the prophylaxis or treatment of a cardiovascular disorder.


177

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 03-78286

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
– PCT, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No
546, DE FECHA 30 DE NOVIEMBRE DE 2004, EL TERMINO HABIL SEÑALADO
POR LA LEY EXPIRA EL 24 DE FEBRERO DE 2005.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI **___ X ___**

NO **___ ___**

178 181

PERRY MANUAL DEL INGENIERO QUÍMICO

**Sexta edición
(Tercera edición en español)**

Tomo V

**Preparado por un equipo
de especialistas bajo la
dirección editorial de**

Robert H. Perry
Editor (fallecido)

Don W. Green
Editor
Conger-Gabel Professor of Chemical and
Petroleum Engineering
University of Kansas

James O. Maloney
Editor Asistente
Professor of Chemical Engineering
University of Kansas

McGRAW-HILL

**MÉXICO • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MADRID • NUEVA YORK
PANAMÁ • SAN JUAN • SANTAFÉ DE BOGOTÁ • SANTIAGO • SÃO PAULO
AUCKLAND • HAMBURGO • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • PARÍS
SAN FRANCISCO • SINGAPUR • ST. LOUIS • SIDNEY • TOKIO • TORONTO**

182
179

PERRY MANUAL DEL INGENIERO QUÍMICO

PERRY
MANUAL DEL INGENIERO QUÍMICO

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

DERECHOS RESERVADOS © 1992, respecto a la tercera edición en español por
McGraw-Hill/INTERAMERICANA DE MÉXICO, S.A. de C.V.
Asociados 400-001, Fracc. Ind. San Andrés Ajoto
32500 Naucapán de Juárez, Edo. de México
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial, Reg. Núm. 1890

ISBN 955-222-098-0 Obra Completa
ISBN 955-422-976-5 Tomo V

Traducción de la sexta edición en inglés de
PERRY'S CHEMICAL ENGINEERS' HANDBOOK
Copyright © (MCM) LXXXIV, by McGraw-Hill, Inc., U.S.A.
ISBN 0-07-049478-7

4367890123 LI-93 9087843215
Impreso en México Printed in Mexico

Esta obra se terminó de
imprimir en marzo de 1995 en
Programas Educativos, S.A. de C.V.
Calz. Chabacano Núm. 65-A
Col. Asturias
Delegación Cuauhtémoc
06950 México, D.F.

Se tiraron 1,400 ejemplares
CHABACANO 65-A V-31
CINCUENTA Y CINCO

183
180

DISPERSIÓN DE FASES

DISPERSIONES DE LÍQUIDO EN GAS

Resumen General: Para un análisis general de los procesos de dispersión gas-líquido, véase Bradshaw, *The Phenomena of Fluid Motions*, Addison-Wesley, Reading, Mass., 1967. Para un análisis de los dispositivos de dispersión y su operación, véase Dombrowski y Munday, *Biochemical and Biological Engineering Science*, vol. 2, Academic, London, 1968, p. 209; Marshall, *Chem. Eng. Prog. Monogr. Ser.*, 58(2), 1954; y Matusz, *Spray Drying*, 3d ed., Wiley, New York, 1973. Para un estudio general de la formación de la neblina, véase Amalia, *Theory of Fog Formation*, Israel Program for Scientific Translations, Jerusalem, 1967.

Hay tres dispersiones distintas de líquido en gas que tienen un interés peculiar en las industrias de proceso:

1. Aspersiones producidas por toberas y otros sistemas de atomización para la combustión, la transferencia de masa y calor o el recubrimiento de superficies.

2. El arrastre generado por el burbujeo de gas a través de un líquido, como en un reservidor de caldera o una torre de destilación.

3. Nieblas generadas de gases que están supersaturados.

Las dos primeras comparten la dependencia de la dispersión física. Esta división física, en la práctica, suele ser un proceso de combinación que incluye la producción y la desintegración de columnas de líquido, láminas y gotas. Sin embargo, para mayor claridad, los procesos de división para esas tres dispersiones se verán por separado en seguida.

Fraccionamiento en columna de líquido. Debido a la mayor probabilidad de los puntos de diámetro reducido, la columna de líquido es inherentemente inestable. De modo ideal, formará una serie de gotas

espeziadas uniformemente, como se muestra en la figura 18-83a. El espaciado de las gotas se establece naturalmente por la onda de crecimiento más rápido. En 1879, Rayleigh calculó que esto daría un espaciado de gotas de 4.5 veces el diámetro de la columna. Esto significa que el diámetro de las gotitas será de 1.89 veces el diámetro inicial del chorro. Como se muestra en la figura 18-83b y c, la dispersión o fraccionamiento de un líquido de baja viscosidad se acerca mucho a la predicción de Rayleigh; aunque se forman también gotas satélites más pequeñas (la frecuencia natural se puede superar mediante la alimentación de pulsaciones externas a la columna).

Para líquidos de alta viscosidad, las gotas son mayores. Weber, en 1931, modificó la relación para líquidos de viscosidad más alta.

$$D = 1.89 D_j \left[1 + \frac{3 \mu_L}{(\sigma \rho_L D_j)^{1/2}} \right] \quad (18-100)$$

en donde D = diámetro de gotitas

D_j = diámetro del chorro

μ_L = viscosidad del líquido

ρ_L = densidad del líquido

σ = tensión superficial del líquido

(dimensionalmente congruente; se puede utilizar cualquier conjunto de unidades congruentes).

Este tipo de fraccionamiento se utiliza cuando se requiere una población de gotas de tamaño aproximadamente uniforme y en algunas torres de selección de minerales. Sin embargo, la principal importancia del mecanismo de fraccionamiento de Rayleigh-Weber es proceso secundario en otros tipos de atomizaciones.

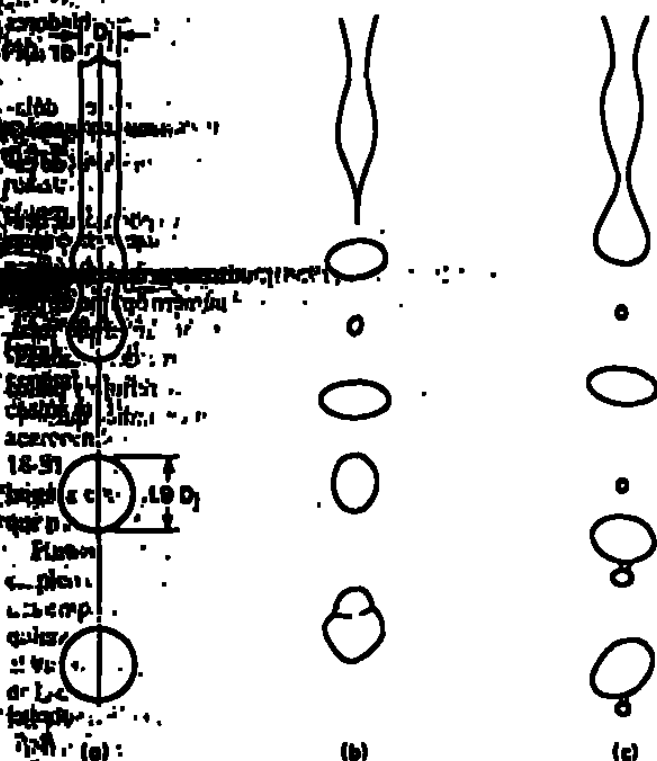


FIG. 18-83 a) Fraccionamiento idealizado del chorro, que sugiere un diámetro uniforme de las gotas, sin satélites. b) y c) Fraccionamiento real de un chorro de agua, según demuestran las fotografías tomadas a alta velocidad. [de W. R. Marshall, "Atomization and Spray Drying", *Chem. Eng. Prog. Monogr. Ser.*, número 2 (1954)].

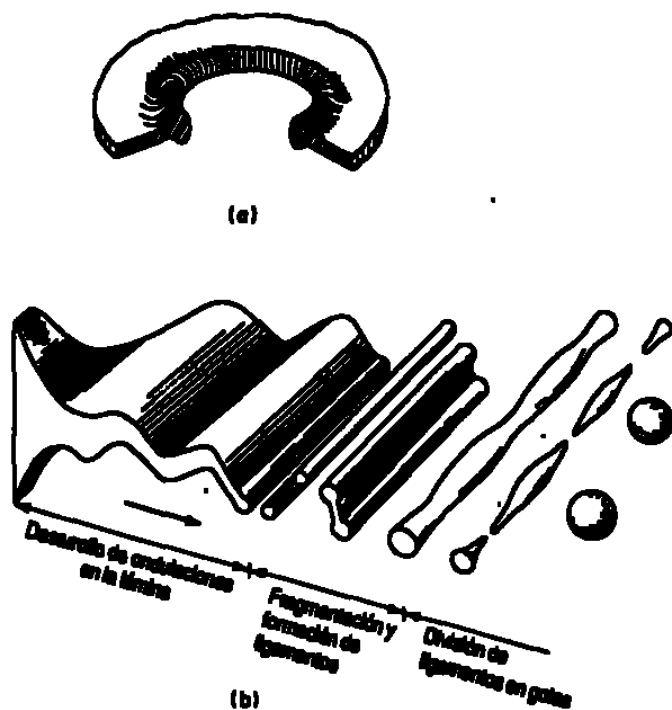


FIG. 18-84 Fraccionamiento de una lámina. a) Por perforación (según Froese y colaboradores, *Am. Inst. Chem. Eng. J.*, 8(5), 672 (1962)). b) Por crecimiento sinoidal de una onda (según Dombrowski y Johns, *Chem. Eng. Sci.*, 18, 203 (1963)).

Cuando aumenta la velocidad superficial de un chorro simple, cambia el proceso de fraccionamiento. La velocidad refuerza las ondas superficiales que existen, haciendo disminuir la presión en las crestas, a causa de una mayor velocidad local en las crestas que en los valles.

Debido al proceso complejo de fraccionamiento, no existen criterios simples sobre la longitud del fraccionamiento y el tamaño final de las gotas. Al hacer aumentar la velocidad de descarga, se han distinguido tres regiones características:

1. **Ondas débiles (ondas de Rayleigh)**: En este caso, el chorro se parece al de Rayleigh con crestas y protuberancias simétricas. El chorro no fracciona al aumentar la velocidad y las gotas se hacen más pequeñas y más uniformes.

2. **Simetría (ondas de Kelvin)**: El chorro se configura regularmente en una serie de "X". El chorro se hace más corto y las gotas más grandes.

3. **Asimetría**: El chorro se fracciona en pequeñas gotitas, que se inician por la acción a una distancia de 15 diámetros del chorro desde el orificio. El fraccionamiento es muy caótico y no se entiende del todo, pero el proceso probablemente parece ser la rotura de ligamentos de las crestas de las ondas. Los ligamentos rotos forman a continuación "gotas" que se describen mediante la ecuación (18-100). El fraccionamiento es de tipo normal y se emplea cuando se requiere un control preciso para la atomización. En 1936, Ottewill propuso una ecuación para la atomización:

$$\frac{D U^2}{\sigma} > 0.8 \times 10^4 \left[\frac{\mu}{(\sigma D)^{1/2}} \right]^{-0.25} \quad (18-101)$$

en donde U es la velocidad del chorro en relación con el gas circundante. Cualquier tipo de unidades congruentes puede ser utilizado.

El chorro mismo se utiliza raramente en aplicaciones de proceso, porque se puede obtener una atomización más fina con otros dispositivos con un consumo menor de energía. Tiene la ventaja de dar un ángulo de dispersión muy estrecho (5 a 20 grados) y una alta penetración. Como guía para el efecto de la velocidad relativa y las propiedades físicas sobre el tamaño de las gotas, se pueden utilizar los valores que se dan más adelante, bajo el encabezamiento de "Atomizadores de dos fluidos".

Se puede producir una explosión violenta de vapor dentro del chorro y, por tanto, una atomización más fina cuando se inyecta un líquido al sistema por debajo de su presión de vapor. Esto lo analizaron Brown y York [Am. Inst. Chem. Eng. J. 8, 149 (1962)].

Fraccionamiento en láminas de líquido: El principio básico de la mayor parte de los atomizadores es formar una lámina delgada que se puede fraccionar mediante una gran variedad de mecanismos, para formar hilos de líquido que, a su vez, producen cadenas de gotitas por el proceso que se describe mediante la ecuación (18-100). Por la naturaleza aleatoria de la formación de esos hilos, se obtiene como resultado un espectro amplio de tamaños de gotitas.

A diferencia de los chorros de líquidos, las láminas son básicamente estables. No obstante, el fraccionamiento se puede producir mediante cuatro mecanismos:

1. **Desintegración en el borde**: El borde libre de la lámina se contrae para formar un filamento que se fracciona a continuación de la superficie en forma de gotas mayores, seguidas por chorritos delgados de líquido. La posición del borde se fija mediante el balance de las fuerzas de tensión superficial y la energía cinética de la lámina en expansión.

2. **Desintegración de láminas perforadas**: El choque de gotas pequeñas o las depresiones debidas a la turbulencia perforan la lámina. Los orificios se amplían con rapidez y sus bordes se unen para formar chorritos que, a continuación, se fraccionan (véase la Fig. 18-84e).

3. **Desintegración de ondas**: El refuerzo de las ondas superficiales por fuerzas de arrastre se acumula hasta que la lámina se rompe en los nodos. De manera ideal, esto produce franjas de líquido paralelas al borde delantero. A su vez, esas franjas forman cilindros y gotitas despididas.

4. **Desintegración en láminas gruesas**: En este caso, las crestas de las ondas se desprenden como ligamentos, directamente de la lámi-

na. El proceso resulta estrechamente análogo a la atomización del chorro que se vio antes y al tipo de fraccionamiento en gotitas de "separación" que se analiza bajo "Fraccionamiento en gotitas", para el fraccionamiento de gotitas. El análisis de Mayer [ARS J., 31(12), 1783 (1963)] de la división de las láminas recomienda para velocidades elevadas (> 200 m/s):

$$D = 21.4 \left[\frac{\mu(\sigma/\rho)^{1/2}}{\rho U^2} \right]^{1/3} \quad (18-102)$$

(dimensionalmente congruentes) en donde U = velocidad del gas en relación con el líquido.

Fraccionamiento en gotitas: Las gotitas mismas se fraccionan en gotas más finas. La mayor parte de los estudios sobre fraccionamiento de gotitas se han centrado en la definición de las condiciones en que se fraccionará una gota (el tamaño mayor estable de las gotas). El criterio más importante de estabilidad es la relación de fuerzas aerodinámicas respecto a las fuerzas de tensión superficial que define el número de Weber (adimensional):

$$N_{We} = U^2 \rho D_{máx} / \sigma$$

Sin embargo, el número crítico de Weber N_{We-c} depende también del tiempo de contacto, la viscosidad del líquido y el historial de velocidades relativas.

Constantemente, el N_{We-c} (para fluidos de baja viscosidad) va de 10 a 20. Hince [Am. Inst. Chem. Eng. J., 1, 289-295 (1953)] sugiere que se aplique el número más bajo para un proceso de choque y, para una aceleración lenta, por ejemplo una gota en caída, el número más alto. La viscosidad del líquido, medida por medio de un grupo de viscosidad, incrementa también el número crítico de Weber. Brodkey (The Phenomena of Fluid Motions, Addison-Wesley, Reading, Mass., 1967) da una relación empírica que muestra este efecto.

$$N_{We-c} = (N_{We-c})_{N_v=0} + 14 N_v^{1/2} \quad (18-103)$$

en donde

$$N_v = \text{grupo de viscosidad} = \frac{\mu}{(\sigma \rho D_{máx})^{1/2}}$$

$$N_{We-c} = 10 \text{ a } 20, \text{ dependiendo del tiempo de contacto, como se vio antes,}$$

El fraccionamiento de por lo común un espectro amplio de tamaños de gotitas y una gran reducción del tamaño medio. En la figura 18-85 se muestra la distribución de gotitas en dos modalidades diferentes de contacto breve. El fraccionamiento "en bola" que se mencionó en la figura 18-85, se produce con una velocidad diferencial relativamente baja. En este caso, la gota se aplana primero y, luego, estalla como un globo que se hace inestable y revienta. Las gotas mayores de $1/3$ a $1/10$ del diámetro de la original, proceden del anillo circular que forma la base del globo. El fraccionamiento "de agotamiento" se produce con velocidades diferenciales más altas. Para el "agotamiento" el proceso se invierte esencialmente, se separan gotas finas de los bordes y no se inflan. Wolfe y Andersen (Proc. 5th Intern. Shock Tube Symp., abril de 1965, pp. 1145-1169) desarrollaron una ecuación teórica para esta modalidad "de agotamiento". La ecuación correlaciona sus datos para la mediana de diámetro-masa para las modalidades de fraccionamiento, tanto "de agotamiento" como "de bola".

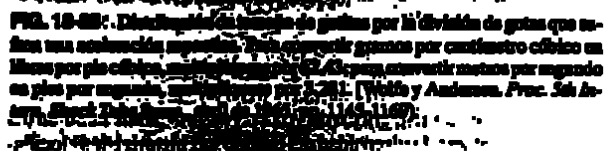
$$D_m = \left(\frac{136 \mu \rho^{1/2} D_l}{\sigma \rho^2 U^2} \right)^{1/3} \quad (18-104)$$

en donde D_m = mediana de diámetro de volumen de las gotitas

D_l = diámetro inicial de gotitas

U = velocidad relativa

La ecuación es dimensionalmente congruente.



$D_{max} = \left(\frac{0.7}{0.1} \right)^2 \cdot 1.48$

Se puede obtener otro tipo de fraccionamiento mediante el choque contra las paredes de las tuberías, como en los codos de las tuberías o las esquinas de los compresores. Whistman y Westerling [Chem. Eng. Sci., 21, 1047 (1966)] estudiaron el choque de gotitas de 2000 μm con paredes calientes. Encontraron dos modalidades de fraccionamiento para esas superficies no mojadas. Para números de Weber (definidos con ρ_f) de 30 a 80, las gotas al impactar al chocar y, a continuación, se vuelven a reunir debido a la tensión superficial; rebotando en forma cohesiva. En seguida, la misma gota sufre un fraccionamiento del tipo de Rayleigh y de dos a tres gotitas formadas de un N_{We} de aproximadamente 80, las gotas se reúnen al chocar. Harvey (Ph. D. thesis, McMaster University, 1967) observó fenómenos similares, pero con números más bajos de Weber para gotas de 500 μm . Virtualmente, no existen gotas cohesivas para los choques sobre superficies mojadas. En general, hay muchos fenómenos de ruptura en superficies mojadas; aunque Hobbs y Kowarsky [Science, 155, 112 (1967)] demostraron que esto puede constituir de todos modos una fuente importante de aerosoles. [Una gota de agua de 3000 μm que cae 46 cm (18 in), salpica 10 partículas de nicotina; la mayor altura da aumentos proporcionales del número de partículas nicotina.]

Como se muestra en la tabla 18-13a, la mayor parte de las tobernas caen en una de tres categorías: 0 a 20°.

- $$\frac{D_{\text{max, design}}}{D_{\text{max, max}}} = \left(\frac{C_{\text{design}}}{75} \right)^{0.5} \left(\frac{\mu_f}{1.0} \right)^{0.5} \left(\frac{1.0}{\sigma_f} \right)^{0.5} \quad (18-106)$$

Las dependencias exponenciales en la ecuación (18-106) representan simplemente promedios de valores señalados en cierto número de estudios. Esta ecuación tiene como fin servir sólo como una apro-

TABLA 18-13a Resumen de atomizadores

Tipos de atomizadores	Características de diseño	Ventajas	Desventajas
Presión	Flujo $\propto (AP/ps)^{1/2}$. La única fuente de energía procede del fluido que se atomiza	Resistencia y bajo costo	Tolerancia limitada para los líquidos viscosos. Los líquidos con viscosidad alta requieren presiones elevadas para obtener atomización (por ejemplo, 1000 psig para un orificio de 0.015 in).
1. Cono hueco	El líquido sale como lámina cónica, debido al movimiento centrífugo del líquido. El núcleo de aire se extiende al interior de la tobera.	Alta eficiencia de atomización	Puede conseguirse un espesor en los bordes del cono
a) Cámara de turbulencia (véase la Fig. 18-86a)	Movimiento centrífugo desarrollado por la entrada tangencial a la cámara, corriente arriba del orificio.	Probabilidades mínimas de atomización	
b) Núcleo resurdo	Movimiento centrífugo desarrollado por las inserciones que hay en la cámara.	Ángulo de expansión menor que 1 y capacidad para manejar flujos menores que los de la	
2. Cono sólido (véase la Fig. 18-86b)	Similar al cono hueco, pero con inserciones para proporcionar una distribución uniforme.	Patrón espacial más uniforme que el cono hueco	Gotas más gruesas para flujos y corrientes de presión comparables. No produce el mismo patrón que flujos distintos.
3. Aspersión en abanico (plano)	El líquido sale como lámina plana o alipen aplastada.	El patrón plano es útil para cubrir superficies y para la inyección a la corriente.	
a) Orificio ovalado o rectangular (véase la Fig. 18-86c). Existen muchas variantes en lo que se refiere a la cavidad y las ranuras.	La combinación de cavidad y orificio produce dos corrientes que chocan dentro de la tobera.		Chorro muy grueso que produce un patrón de dispersión que no es uniforme.
b) Deflector (véase la Fig. 18-86d)	El líquido procedente del orificio circular plano choca con el deflector curvo.	Atrascamiento mínimo	Gotas más gruesas.
c) Chorros de impacto (véase la Fig. 18-86e)	Dos chorros chocan fuera de la tobera y producen una lámina perpendicular a su plano.	Se atomizan los líquidos diferentes hasta que se mezclan fuera del orificio. Pueden producir una lámina circular plana cuando los chorros chocan a 180 grados.	Se necesitan un gran caudal para atomizar los chorros.
4. Toberas de regulación con intervalo más amplio			
a) De difusión (diversión) (véase la Fig. 18-86f)	Una porción del líquido vuelve a circular, después de pasar por la cámara de agitación.	Logra un patrón uniforme de atomización de cono hueco con una relación muy alta (50 a 1).	Desperdicio de energía en la corriente de diversión (50-90%). Se requieren toberas para el flujo de lámina.
b) De disco con movimiento vertical (véase la Fig. 18-86g)	Se desarrolla una lámina cónica por el flujo entre el orificio y la válvula. La mayor presión hace que la válvula se retire y aumenta el área de flujo.	Tiene el control más amplio para el intervalo más amplio.	El control de la lámina cónica es muy difícil.
c) Orificio doble	Dos orificios concéntricos, cada uno de ellos con su propio sistema de suministro de líquido. Las láminas cónicas chocan de modo que la corriente a alta velocidad proporciona energía de atomización.	Ángulo uniforme de expansión en todo el intervalo.	Pueden producirse para el flujo. Falta de uniformidad en las transiciones.
De dos fluidos (véase la Fig. 18-86h)	Un gas choca con el flujo interior de líquido (coaxial) y proporciona energía para la división.	Se pueden alcanzar velocidades más altas a presiones más bajas, porque la corriente de alta velocidad es la del gas. Los pasajes para el flujo de líquido pueden ser grandes y, en consecuencia, se puede reducir al mínimo el atomizamiento.	Puede que los líquidos no atomice el gas, la eficiencia es relativamente baja. Los gases de alta velocidad dispersan los líquidos.
Sónico	El gas genera un intenso campo de sonido dentro del cual el líquido es dirigido.	Similar al de dos fluidos, pero con una tolerancia mayor para sólidos.	Similar al de dos fluidos.
Bombas giratorias (véase la Fig. 18-86i), discos y tazas	Se atomiza líquido a una superficie giratoria y se dispersa en una película uniforme. Se utilizan discos planos, discos con alitas y copas en forma de tazas. El líquido sale a 90 grados en relación con el eje.	La velocidad que determina el tamaño de las gotas es independiente del flujo. Por tanto, pueden manejar un intervalo amplio de velocidades. También pueden tomar materiales muy viscosos y lechosos. Pueden lograr gran capacidad en una sola unidad; no requiere una bomba de alta presión.	Complejidad mecánica de los equipos giratorios. Dificultad de mantenimiento.

rimada, puesto que las relaciones exponenciales simples, como las de la ecuación (18-106) no definen la realidad. Por ejemplo, Ford y Furmidge [Brit. J. Appl. Phys., 18, 335 (1967)] muestran que en la tobera

de ventilador hay cuatro regiones en que la dispersión ocurre de diferentes maneras. De modo similar, aunque todas las correlaciones muestran que el tamaño de las gotas aumenta con la velocidad de flujo, en efecto

184-187

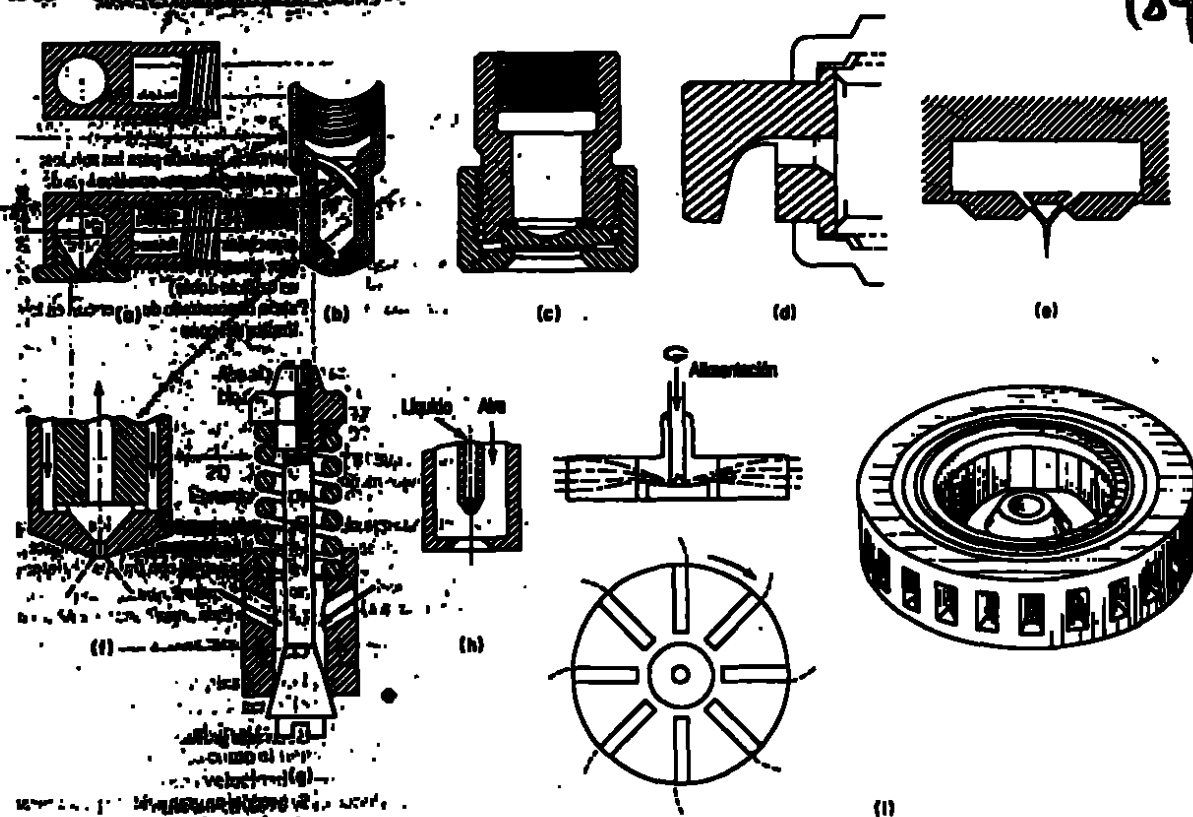


FIG. 18-88. Tipos de bocanillas de neblina. a) Cono lineal de cámara de remolino. b) Cono sólido. c) Ventilador de orificio ovalado. d) Chorro deflector. e) Chorro de impacto. f) Distribución de paleta. g) Cabezales. h) De dos fluidos. i) Disco rotatorio con paletas. j), k), l) De Dombrowski y Mundy. *Biochem. Biol. Eng. Sci.*, 1981. d) y g) De la Dorr Corporation. c) De la S. C. Johnson & Son, Inc. e) De la Dombrowski y Mundy, *Biochem. Biol. Eng. Sci.*, 1981.

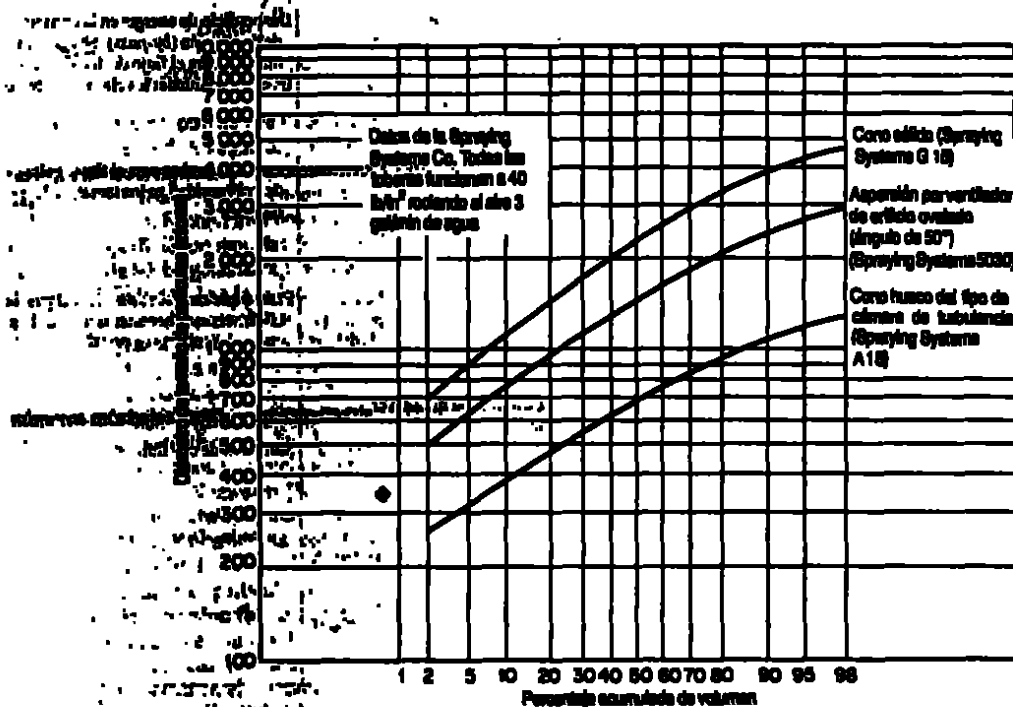


FIG. 18-87. Distribución de tamaños de gotas para tres tipos diferentes de bocanillas. Para convertir litros por pulgada cuadrada en gotas por pulgada cuadrada, multiplíquese por 6.89; para convertir galones por minuto en metros cúbicos por hora, multiplíquese por 0.227. (Spraying Systems Inc.)

no es el
la forma
se la de
las gota
alredor
En la
todas la
(18-10)
ejempli
dad del
de un fi
superfi
En a
normal
que se
dad.
Efec
Para u
medio
(calda

Par
creme
la ecu

El e
bién e
milar

Estu
Inm. (y Wei
Est
meno
se del
de Di

Ángu
Dm.1

TAB
009

Wein
Inge
May
Adel
Naki
Jani
El-S
Rink
Kim
Tate
Hino

185 + 18

no es simple. Se opone a la deformación de una lámina, pero ayuda a la formación de gotas (las gotas se rompen). Al incrementar la velocidad del flujo, se puede aumentar o disminuir el tamaño de las gotas, dependiendo del régimen de operación. Debido a esta incertidumbre, se sugiere el uso de la ecuación (18-106).

El efecto de la viscosidad sobre el efecto más importante entre todas las propiedades físicas es el efecto del bajo exponente de la ecuación (18-106) donde puede variar dentro de un intervalo más amplio. Por ejemplo, en el caso de la tobera que tenga mil veces la viscosidad del agua, el efecto de la viscosidad sobre el tamaño de las gotas es de un factor de 2 de la velocidad del agua y un factor de 3 de la tensión superficial.

En algunos casos, las toberas de presión no desarrollan su patrón normal, sino que forman gotas y se convierten en corrientes sólidas. El flujo que se produce por debajo de la tobera normal aumenta con la viscosidad.

El efecto de la presión y el diámetro del orificio. Para toberas de tipo normal, el volumen del diámetro de la tobera puede calcularse como sigue al incrementar la ΔP (ecuación (18-107)).

$$D_{\text{gota}} \propto \left(\frac{\Delta P}{\sigma} \right)^{1/3} \quad (18-107)$$

Para toberas simples y ΔP constante, el diámetro de la gota se incrementa a medida que aumenta el diámetro de la tobera, como indica la ecuación (18-108).

$$D_{\text{gota}} \propto D_{\text{tobera}} \quad (18-108)$$

El efecto de la ΔP y el diámetro del orificio se puede calcular también en términos del flujo y la velocidad volumétrica. Para toberas normales, el efecto de la velocidad volumétrica sobre el tamaño de las gotas es de un factor de 2 de la velocidad del agua y un factor de 3 de la tensión superficial.

$$D_{\text{gota}} \propto \left(\frac{Q_v}{v} \right)^{1/3} \quad (18-109)$$

Estas relaciones se apoyan en las relaciones de Dietrich (Proc. 1st Int. Conf. Liq. Atomization Spray Syst., Tokyo, 1978) y Dombrowski y Weissen (Trans. Inst. Chem. Eng., 50, 259 (1972)).

Efecto del ángulo de rocío. El cambio a una tobera con un ángulo menor da gotas ligeramente más grandes, para un tipo dado de tobera, se debe a la velocidad relativa de la película a adelgazarse. Los datos de Dietrich para los modelos con ventilador muestran lo siguiente:

Ángulo	25°	30°	65°	80°	95°
D_{gota} , μm	1149	1226	988	808	771

Tabla 18-14. Dependencia del diámetro de la gota sobre diferentes parámetros en la atomización de dos fluidos, según los cálculos de varios estudios, exponentes eficaces de las ecuaciones simplificadas

	Velocidad relativa	Tensión superficial	Viscosidad del líquido	Densidad del gas
Weiss y Woraham (choque en un chorro grande)	-1.33	0.41	0.33	-0.7 para -1.0
Ingebo (choque en flujo convergente, simplificado para el caso de no atomización)	-1.6	0.66	-0.1	-0.3
Mayer (choque para flujo convergente)	-1.33	0.33	0.67	-0.67
Adelberg (choque para flujo convergente)	-1.33 para -0.67	0.17 para 0.33	0.33 para 0.67	-0.67 para -0.33
Nakayama y Tanaka (choque para toberas pequeñas)	-1	0.5	0	0
Jamali (simplificado para toberas pequeñas)	-0.9	0.45	0	-0.45
El-Dabbas y Leffler (simplificado para toberas pequeñas)	-1.2	0.6	0	-0.7
Rickabaugh y Leffler (simplificado para toberas pequeñas)	-1.0	0.5	0	-1.0
Kim y Marshall (simplificado para toberas pequeñas)	-1.14	0.41	0.33	-0.57
Tanaka, Dabbas y Hamada (choque en toberas)	-0.9	0.5	0	-0.4
Hamada (choque en toberas)	-1.2	0.6	0	-0.6

El ángulo de rocío en sí puede ser importante. Los ángulos citados en las toberas se reducen bruscamente a medida que se incrementa la viscosidad del líquido y, en menor grado, a medida que se incrementa la densidad del gas. Además, el arrastre de gas hace que el ángulo de rocío se cierre a medida que se incrementa la distancia de la tobera.

Atomizadores giratorios. Para ruedas giratorias, discos sin paletas y tazas hay tres regímenes de funcionamiento. A flujos bajos, el líquido se desprende directamente en forma de gotas procedentes de los bordes. A flujos intermedios, el líquido sale de los bordes como hilos y al finjo más alto (condición normal de operación), el líquido se extiende desde el borde como lámina delgada que se divide hacia abajo en forma similar a un ventilador o a una tobera de aspersión de cono hueco.

Para la transición a la formación de láminas, Dombrowski (Biochem. Biol. Eng. Sci., 2, 209 (1968)) da

$$\frac{(\sin \alpha)^{1/3} \rho^{0.22} n^{0.27} Q_v^{1/3} \sigma^{0.19}}{D_{\text{tobera}}^{0.81}} < 0.286 \quad (18-110)$$

(adimensional), en donde Q_v es el flujo volumétrico de líquido; n la velocidad de rotación; α el ángulo del labio al eje, y D_{tobera} el diámetro de la taza. El efecto de las propiedades físicas sobre los tamaños de las gotas formadas a partir de esas láminas no es muy evidente. Pueden ser menos sensibles a la tensión superficial y la viscosidad que lo que indica la ecuación (18-106).

Para el atomizador de volante con aletas, Masten y Moeller (Proc. 1st Int. Conf. Liq. Atomization Spray Syst., Tokyo, agosto 1978) sugiere

$$D_{\text{gota}} \propto \frac{Q_v}{n^{0.24} (\text{diámetro del volante})^{0.24}}$$

donde el exponente a disminuye de 0.24 a 0.12 a medida que la velocidad en el borde se incrementa a 150 m/s (490 ft/s). Los discos o cubetas sin aletas dan un rocío más grueso que los volantes para un conjunto determinado de condiciones.

Atomizadores de dos fluidos. Esta categoría general incluye aplicaciones diversas, como las de atomizadores venturi y sistemas de enfriamiento de efuente de reactor, además de las toberas de aspersión de dos fluidos. Dependiendo del modo en que se reúnan los dos fluidos, se pueden aplicar varios de los mecanismos de división que se vieron antes. El proceso de división es una combinación de rotura de ligamentos, inflado de fragmentos y, hasta cierto punto, rotura turbulenta de alto nivel. La característica común de esta categoría es la dependencia de la elevada velocidad relativa de gas para proporcionar energía de atomización. Conceptualmente, este tipo de división se acerca a la del chorro de líquido.

En su forma más simple, un gas choca contra un chorro sólido de líquido. Se han hecho muchos estudios experimentales de este sistema, como los de Weiss y Woraham (ARS J., 29, 252 (1959)) e Ingebo

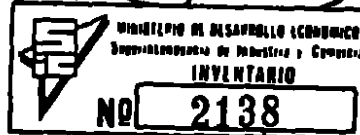
189 186

Remington

FARMACIA

TOMO 1

DOS (2) TAMOS



19ª edición

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



3204

Alfonso R. Gennaro

Presidente del Comité Editorial y Director
Profesor de Química del Philadelphia College of Pharmacy and Science



EDITORIAL MEDICA
panamericana

MARCELO T. DE ALVEAR 2145 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO

190 187

Date

Titulo del original en inglés
KEMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 19th ed.
© 1995, Philadelphia College of Pharmacy and Science
Publicado en su 175^o aniversario e impreso por
Mark Publishing Company - Easton - Pennsylvania

1 ^a edición, 1895	6 ^a edición, 1917	11 ^a edición, 1936	15 ^a edición, 1975
2 ^a edición, 1899	7 ^a edición, 1926	12 ^a edición, 1961	16 ^a edición, 1980
3 ^a edición, 1897	8 ^a edición, 1936	13 ^a edición, 1965	17 ^a edición, 1985
4 ^a edición, 1905	9 ^a edición, 1948	14 ^a edición, 1970	18 ^a edición, 1993
5 ^a edición, 1907	10 ^a edición, 1951		

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

efectuado por los D^{os}.
OCTAVIO A. GIOVANNIELLO, DIANA S. KLAJN, NORA G. MEROFF, KAREN MIKKELSEN,
ADRIANA A. MORANDO, EDUARDO G. MURMIS, UBALDO PATRONE

Supervisión a cargo de la
D^a. ESTER FILINGER

Profesora Asociada de Farmacia Clínica de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Directora del Centro de Información de Medicamentos
(CINUMED) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de la Carrera de Investigador Científico del
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Doctora en Farmacología Experimental

Con la colaboración de los D^{os}.

SONIA BLANCO
ESTELA IZQUIERDO
ELIANA SANDRI
CLAUDIO RODRÍGUEZ

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el U.S.A. y el USP Dictionary of Drug Names se hace con autorización de la Convención
USP. La Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del
examen de partes del contenido original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopoeia (USP) y/o de la National Formulary (NF), ni
debe ser considerado como tal. En caso de que surja alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales corrientes de la USP o de
la NF sobre potencia, calidad, pureza, empaque o rotulación de las drogas y sus representaciones aquí, prevalecerá el contexto y el propó-
sito de las correspondencias oficiales.

ISBN 950-06-1839-1 (Tomo I)
950-06-5034-7 (Obras completas)
84-7903-425-4 (Tomo I)
84-7903-427-0 (Obras completas)

IMPRESO EN LA ARGENTINA



Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.

Todas las derechos reservados.

Este libro o cualquiera de sus partes
no podrán ser reproducidas ni archivadas en sistemas recuperables,
ni transmitidas en ninguna forma o por ningún medio,
ya sea mecánico o electrónico, fotocopiado, grabaciones
o cualquier otro, sin el permiso previo de
Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1998, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Marcelo T. de Alvear 2145 - Buenos Aires, Argentina
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Alonso Alcazar 24 - Madrid, España

Esta edición se terminó de imprimir
en el mes de febrero de 1998
en las talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.
Av. Américo Alcazar 1695, Buenos Aires

Primer
Segun
Tercer
Cuart

Quinta
Sexta

Séptim

Direct
E. I.
Ch

Octav

Direct
E. I.
Ch

Noven
Décim

Undéc

Direct
Eric
E. I.

Duodéc

Direct
Eric
E. I.
Ant
Lin
Cla

Décim

Direct
Er
Direct
Gi
Hq
Ri
Alf
Ste

188 191

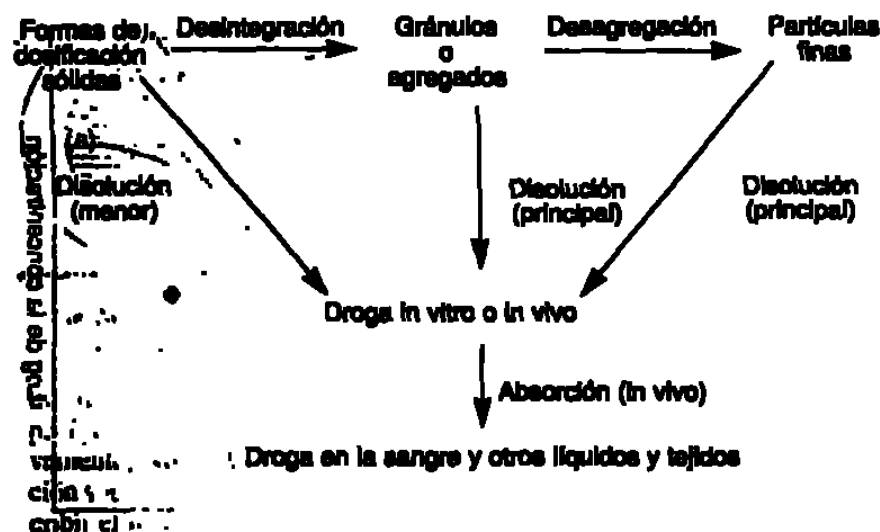


Fig. 34-3. Diagrama esquemático de Wagner que ilustra las etapas involucradas en la disolución de preparados sólidos.

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 desagregación. Los lubricantes hidrofóbicos, como el talco y el estearato de magnesio, muy a menudo empleados en la preparación de comprimidos y cápsulas, enlentecen la velocidad de penetración y por lo tanto el proceso de desagregación. 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 desagregación 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 penetración. En la figura 34-4 se presenta gráficamente el modelo propuesto por Carstensen.

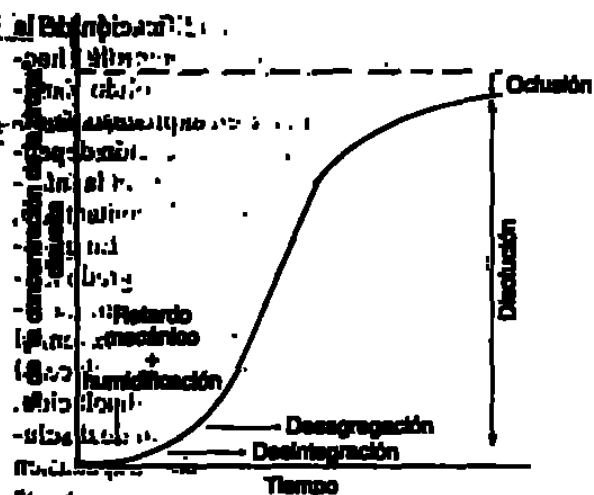


Fig. 34-4. Curva de disolución con forma de S de formas de dosificación sólidas.

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 turbulencia aplicada 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 físicoquímicas de la droga

Efecto de la solubilidad sobre la disolución. Las propiedades físicoquímicas 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 34-1, 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 grosero 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 est-

189
192

do cristalización, el polimerismo y el estado de hidratación; la adsorción, la formación de complejos, así como las sustancias tensioactivas y otros aditivos (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 flocculación, floculación y aglomeración. También se ha hallado que las características de absorción de las drogas afectan significativamente sobre la disolución de las mismas.

El efecto del tamaño de las partículas sobre la disolución de la ecuación 3 muestra una relación directa entre el área superficial de la droga y su velocidad de disolución, es decir, que el área de superficie aumenta con la disminución del tamaño de las partículas, pueden obtenerse 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 algunas 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 cloramfenicol, las tetraciclinas, la sulfadiazina y el acetato de noretisterona. En el caso del cloramfenicol los estudios demostraron que los preparados que contenían partículas más pequeñas (50 a 200 μ m) eran absorbidos más rápidamente que los preparados con partículas más grandes (400 a 800 μ m). 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 afecta en forma indirecta al área de superficie efectiva por modificación de la velocidad de desplazamiento 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_s). Debe señalarse que la ecuación 3 tiene una limitación inherente por cuanto da por cierto que c_s es independiente del tamaño de las partículas. En realidad, la c_s y el área de superficie pueden corre-

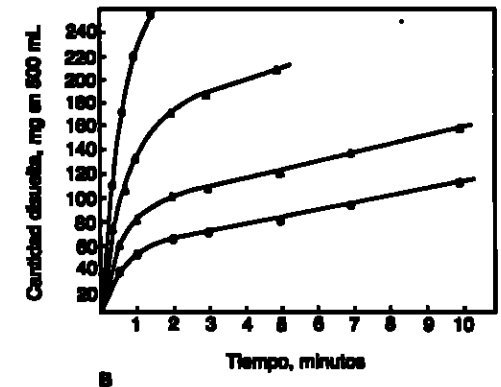
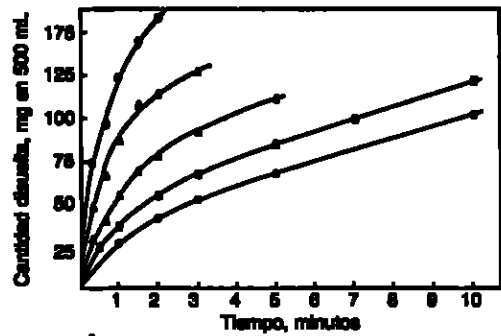


Fig. 34-5. Efecto del tamaño de las partículas sobre la velocidad de disolución de drogas de preparados sólidos. A. Clave: (fenacetina) $\circ$ tamaño de las partículas: 0.11-0.15 mm; Δ tamaño de las partículas: 0.15-0.21 mm; $\square$ tamaño de las partículas: 0.21-0.30 mm; $\bullet$ tamaño de las partículas: 0.30-0.50 mm. B. Clave: fenobarbital $\circ$ tamaño de las partículas: 0.07-0.15 mm; Δ tamaño de las partículas: 0.15-0.25 mm; $\square$ tamaño de las partículas: 0.25-0.42 mm; $\bullet$ tamaño de las partículas: 0.42-0.71 mm.

lacionarse por medio de la ecuación de Ostwald-Freundlich

$$\ln S = \frac{2M\gamma}{pRT} \cdot \frac{1}{r} = \frac{\alpha}{r} \quad (10)$$

donde M es el peso molecular, p 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

$$S = S_\infty \cdot e^{\frac{\alpha}{r}} \quad (11)$$

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

190
A3

Remington



TOMO 2

19ª edición

Alfonso R. Gennaro

Presidente del Comité Editorial y Director
Profesor de Química del Philadelphia College of Pharmacy and Science

EDITORIAL MEDICA
panamericana

MARCELO T. DE ALVEAR 2145 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO

Título del original en inglés
REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 19th ed.
 © 1995, Philadelphia College of Pharmacy and Science
 Publicado en su 173^a aniversario e impreso por
 Mack Publishing Company, Easton - Pennsylvania

1 ^a edición, 1886	6 ^a edición, 1917	11 ^a edición, 1956	16 ^a edición, 1980
2 ^a edición, 1889	7 ^a edición, 1926	12 ^a edición, 1961	17 ^a edición, 1983
3 ^a edición, 1897	8 ^a edición, 1936	13 ^a edición, 1965	18 ^a edición, 1990
4 ^a edición, 1903	9 ^a edición, 1948	14 ^a edición, 1970	19 ^a edición, 1995
5 ^a edición, 1907	10 ^a edición, 1951	15 ^a edición, 1975	

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

Elaborada por los D^{os}.
OCTAVIO A. GIOVANNELLO, DIANA S. KLAJN, NORA G. MERROFF, KAREN MIKKELSEN,
ADRIANA A. MOLANDO, UBALDO PATRONE

Supervisión a cargo de la
 Dra. **ESTER J. FILINGER**

Profesora Adjunta de Farmacia Clínica de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Directora del Centro de Información de Medicamentos (CINMED) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de la Carrera de Investigador Científico del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Doctora en Farmacología Experimental

Con la colaboración de los D^{os}.

DANIEL RICCHIONE
RICARDO SAXTON
MATÍAS LOEWY
PATRICIA KANENQUIER
ANA FLAM FIANDRO
LAURA ALGAZE

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USAN y el USP Dictionary of Drug Names se hace con autorización de la Convención USP. La Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del extracto de partes del contenido original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopeia (USP) y/o del National Formulary (NF), ni debe ser considerado como tal. En caso de que surja aquí alguna diferencia o discrepancia entre las ediciones oficiales corrientes de la USP o del NF sobre potencia, calidad, pureza, empaque o rotulación de las drogas y sus representaciones, prevalecerá el contexto y el propósito de las compañías mencionadas.

ISBN 950-05-1880-5 (Tomo 2)
 950-05-3034-7 (Otra completa)
 84-7903-426-2 (Tomo 2)
 84-7903-427-0 (Otra completa)

IMPRESO EN LA ARGENTINA



Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.
 Todos los derechos reservados.
 Este libro o cualquiera de sus partes
 no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,
 ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,
 ya sea mecánica o electrónica, fotocopiadora, grabaciones
 o cualquier otra, sin el permiso previo
 de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1998. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
 Marcelo T. de Alvear 2145 - Buenos Aires, Argentina
 EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
 Alberto Alcocer 24 - Madrid, España

Esta edición se terminó de imprimir
 en el mes de abril de 1998
 en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.
 Av. Avenida Alvear 1695, Buenos Aires

94 191

Datos h

19

Primera edición
 Segunda edición
 Tercera edición
 Cuarta edición

Quinta edición
 Sexta edición

Séptima edición

Directores
 E. Fullerton
 Charles H. I.

Octava edición

Directores
 E. Fullerton
 Charles H. I.

Novena edición
 Décima edición

Undécima edición

Directores
 Eric W. Martin
 E. Fullerton

Duodécima edición

Directores
 Eric W. Martin
 E. Fullerton
 E. Emerson I.
 Arthur Osol
 Linwood F. T.
 Clarence T. A.

Decimotercera edición

Director jefe
 Eric W. Martin
 Directores
 Gratton D. C.
 Herald R. C.
 Richard A. D.
 Alfonso R. G.
 Stewart C. H.

192/95

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

Tamaño de las partículas

Los usos de los productos farmacéuticos en la forma de sólidos finamente divididos son diversos. Aparte del conocimiento del tamaño de las partículas, algunas drogas como la griseofulvina, la nitrofurantoina, la isipronolactona, la penicilina-procaína y el ácido salicílico, fueron formulados para optimizar su actividad. Otras drogas, formuladas en suspensión o en solución, en aerosoles para inhalación 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 sutiles 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 baja 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 concentradas las partículas de mayor tamaño se aso-

cian 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. 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 $9 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{seg}$ y $50 \times 10^{-4} \text{ cm}$ 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-tricloroetil, que demuestran que la velocidad de disolución y, a su vez, la biodisponibilidad, eran afectadas por el tamaño de las par-

193
76

En las suspensiones, la cantidad final de la droga en solución puede 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 determinado (menor de 10 μm) puede ser desaconsejable en el caso de algunas sustancias químicas. El aire adsorbido en la superficie de estas partículas o las cargas eléctricas de superficie a veces confiere propiedades indeseables a la droga. Por ejemplo, el aire adsorbido a nivel de la superficie de una 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 recrystalizar y adherir a partículas de mayor tamaño. Este fenómeno se conoce con el nombre de *maduración de Oswald*. 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 peligrosa 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 μm 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 μm así como de partículas de 200 μm se observaron niveles sanguíneos máximos en el curso de 1 hora; con partículas de 400 μm los niveles máximos se observaron en 2 horas; con partículas de 800 μm 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 prodroga carbonato triclороctilo 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

194
197

FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA

TOMO IV

Dr. José Helman

CIA. EDITORIAL CONTINENTAL, S. A. DE C. V., MEXICO

DISTRIBUIDORES:

ESPAÑA-ARGENTINA-CHILE-VENEZUELA-COLOMBIA-PERU

Bolivia — Brasil — Costa Rica — Dominicana — Ecuador — El Salvador
Estados Unidos — Guatemala — Honduras — Nicaragua — Panamá — Paraguay
Portugal — Puerto Rico — Uruguay

Reproducción autorizada bajo contrato con el autor

195
198

Tercera impresión:
noviembre de 1982

ISBN 968-26-0189-4
ISBN 968-26-0204-1

Derechos Reservados © en Lengua Española-1981, Primera Publicación

CIA. EDITORIAL CONTINENTAL. S. A. DE C. V.
CALZ. DE TIALPAN NÚM. 4620, MÉXICO 22, D. F.

MIEMBRO DE LA CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA EDITORIAL
Registro Núm. 43

DISTRIBUIDORES PRINCIPALES EN:

CAVANILLES NÚM. 52, MADRID 7, ESPAÑA
AV. CANNING NÚMS. 96, 98 Y 100, ESQ. PADILLA,
1414 BUENOS AIRES, ARGENTINA

MIRAFLORES NÚM. 354, SANTIAGO DE CHILE, CHILE
VEN-LEE, C. A., AV. FUERZAS ARMADAS, ESQ. SAN MIGUEL

EDIFICIO RODRIMER, PISO 6, CARACAS, VENEZUELA
CALLE 11 NÚM. 2-58, BOGOTÁ, COLOMBIA

AV. REP. DE PANAMÁ NÚM. 2199, LA VICTORIA-LIMA 13, PERÚ

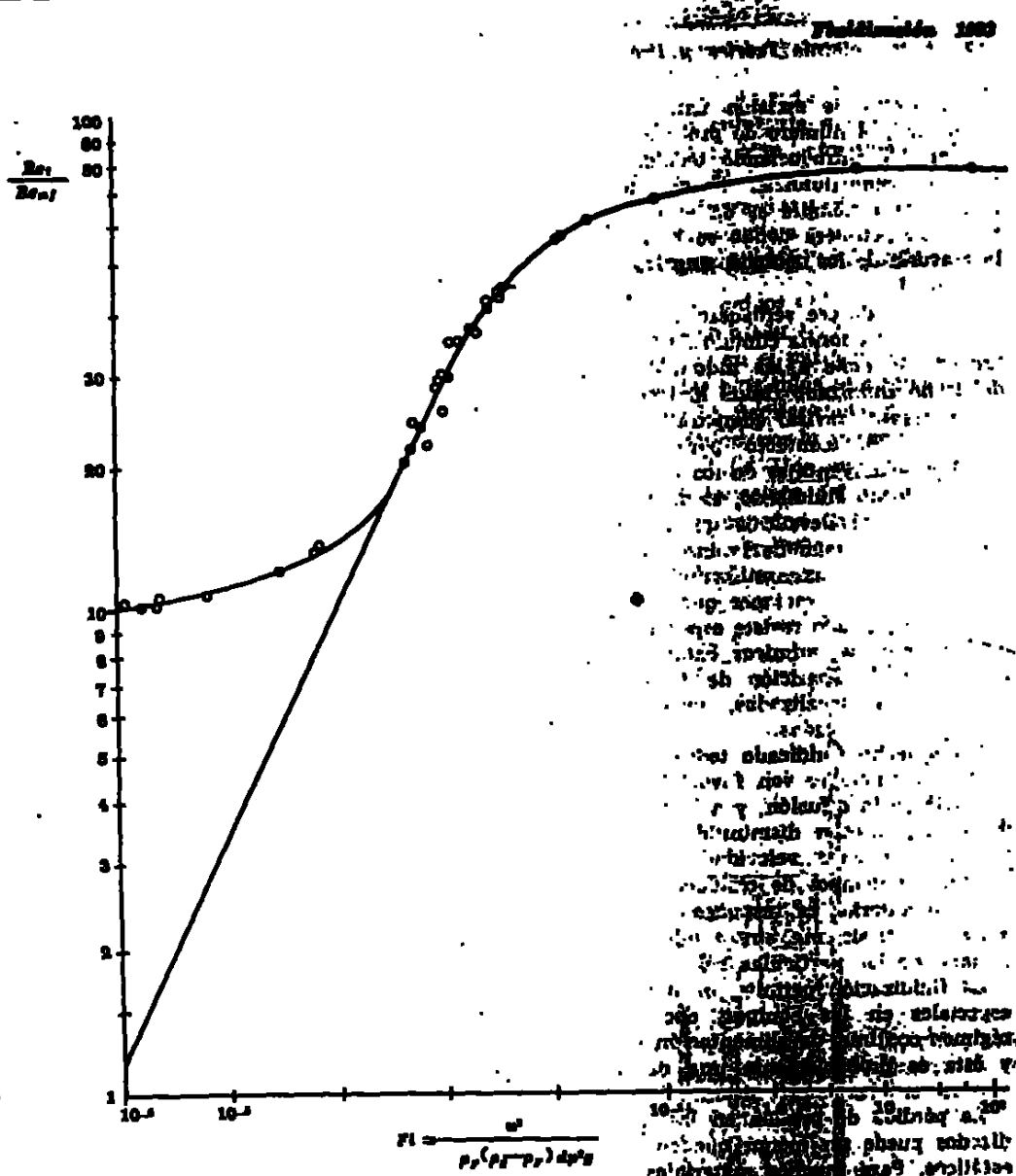
IMPRESO EN MÉXICO

PRINTED IN MEXICO

dispo-
altura,
sencia
de la

PRE
al va-
para
encon-
a qu
ar m
sólidas
ntado
or del
idiza-
velo-
te del
zación

[28]



Esa expresión es

$$\frac{Re_p}{Re_{mf}} = \frac{-8.21Fl + (38 + \frac{3}{2}Fl)^{1/2}}{0.000731/Fl} \quad [29]$$

La Fig. 29.24 muestra los valores experimentales y la curva que resulta de representar la Ec. [29]. Los apartamientos corresponden a partículas no esféricas. La Ec. [29] ha mostrado en sus aplicaciones una buena concordancia y es la herramienta más valiosa

de que se dispone para evaluar arrastres notables de partículas sólidas en un fluido.

29.11. UTILIZACIÓN INDUSTRIAL DE LA FLUIDIZACIÓN

Los primeros equipos industriales que utilizaron lechos fluidizados datan de 1940-47. fueron el resultado de las esfuerzos de las grandes compañías petroleras por mejorar sus procesos de refinación.

los procesos de oxidación catalítica. En la actualidad el número de procesos a los que se han ido introduciendo técnicas de contacto en lecho fluidizado ha crecido enormemente, pero siempre es en el campo de la industria petrolera donde se hallan no sólo la mayoría de los equipos, sino los de mayor capacidad.

La razón de ese verdadero alud de aplicaciones y del enorme cúmulo de trabajos pertenecientes se debe a las indudables ventajas del lecho fluidizado frente al lecho estático. Es interesante revisar comparativamente ambos tipos de contacto para señalar las ventajas y desventajas de los mismos.

En el lecho fluidizado, el contacto de las corrientes está llevado a un alto grado de eficiencia en razón de la intensa agitación. Se consigue así una uniformidad de temperaturas y concentraciones que no existe en un lecho fijo. Esto reviste especial importancia en procesos químicos catalizados o no, en los que la aparición de zonas de altas temperaturas localizadas, puede llevar a reacciones indeseadas.

En el lecho fluidizado todos los procesos de transferencia se ven favorecidos. Las resistencias a la difusión, y a la transferencia de calor aparecen disminuidas y, por ello, se alcanzan altas velocidades, permitiendo acortar los tiempos de residencia.

De lo anterior es responsable no sólo la agitación del sistema, sino también el menor tamaño de las partículas sólidas.

La fluidización permite, mediante diseños especiales en los equipos, operaciones en régimen continuo de alimentación y descarga y ésta es probablemente una de las principales ventajas de este sistema de contacto.

La pérdida de presión en los lechos fluidizados puede ser menor que en los lechos estáticos. Para muchos materiales se puede eliminar la necesidad de espedigonar las partículas y constituir el lecho directamente con ellas en su estado actual, lo que representa una importante economía.

Se pueden mencionar algunas desventajas de la fluidización. En general, salvo que se recurre a equipos de varios compartimentos, el contacto de las fases es en cocorriente lo que supone gradientes impulsores decrecientes y velocidades de transferencia también decrecientes.

La intensa agitación del lecho lleva implícito un proceso de desgaste de las partículas con formación de polvos que van a ser

arrastrados por la corriente fluida. Para materiales valiosos, como ciertos catalizadores, esa pérdida puede ser significativa.

La fluidización implica la necesidad de acoplar sistemas de recuperación de finos (ciclones) y su costo debe tenerse siempre en cuenta.

Los procesos conducidos en lechos fluidizados son más sensibles a las variables operativas (velocidades) que los correspondientes en lecho fijo.

El desgaste de equipo es más serio en lechos fluidizados que en lechos fijos y puede obligar a diseños especiales.

Por último, debe considerarse que no todos los materiales granulares van a presentar condiciones aptas para ser fluidizados y en todos los casos se deberá recurrir a ensayos para verificar si se da o no esa posibilidad.

Las aplicaciones industriales de la fluidización pueden dividirse en dos grandes campos. Primero, aquellos procesos que suponen reacciones químicas con o sin catalizadores, y segundo, los procesos puramente físicos y mecánicos.

Evidentemente los primeros son los de mayor significación económica. Basta considerar la cifra impresionante de barriles de derivados del petróleo que hora a hora se obtienen en todo el mundo a partir de lechos catalíticos fluidizados (cracking).

Sin embargo, en la industria farmacéutica interesan más los equipos que entran en la segunda categoría. Ellos pueden estar destinados a realizar alguna de las siguientes operaciones: Cobertura, Granulado, Secado (21).

Cobertura. Pionero en encontrar la manera de aplicar fluidización al recubrimiento de comprimidos, Wuster (28) patentó determinados diseños con tal fin en 1953. Su equipo y las variantes posteriores para mejorar el diseño original, se basan en mantener en suspensión en una corriente de aire caliente, los comprimidos, al mismo tiempo que la solución cubriente es atomizada dentro de la columna que contiene el lecho. En la parte superior de la columna, una sección ensanchada provoca una caída de velocidad en el fluido ascendente de manera de precipitar toda gota líquida llevada por éste. Las partículas crecen en tamaño mientras permanecen en el lecho y la dependencia entre peso de partícula y tiempo, es lineal (véase Fig. 29.25).

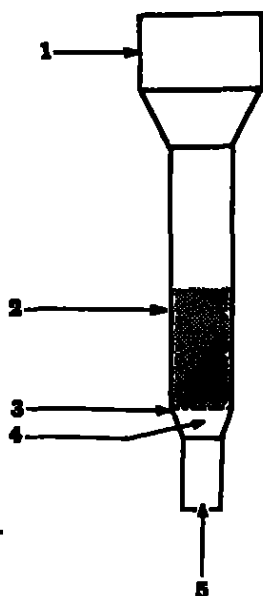


Fig. 29.25. Esquema de un equipo usado para cobertura de comprimidos (1). 1, sección de decantación; 2, sección de trabajo; 3, soporte de lecho; 4, abismador del material cubriente a posición variable; 5, aire.

Una variante al esquema de Wuster la idearon Singiser y Lowenthal (29) que utilizaron fluidización en canal central o surtidor (spouted bed), técnica bastante reciente de fluidización. En ella, el aire entra al aparato a través de una abertura en el ápice de un cono inferior y lo hace tan abruptamente, que no alcanza a distribuirse en forma lateral, por lo que forma un canal central a todo lo largo del lecho hasta alcanzar la superficie libre de éste. En su recorrido el aire va tomando sólido, pero de modo fundamental lo hace en la parte cónica inferior. A lo largo del canal se va incrementando la concentración de sólidos y se van desdibujando las paredes del mismo. Al llegar a la superficie libre, el sólido es arrojado a los costados como un surtidor y va cayendo hacia abajo, constituyendo lo que se denomina un lecho flojo en descenso. Hay así un esquema neto de movimiento para el sólido que asciende por el canal y cae por la periferia, contra las paredes de la cámara. En ciertos aspectos, este comportamiento pareciera recordar el caso de los lechos fraccionados y la pérdida de presión así lo confirma (Fig. 29.26).

En la sección de entrada del aire se atomiza la solución cubriente que, moja a las partículas sólidas no bien se incorporan al canal ascendente. El secado se produce al ir subiendo y, si fuera necesario, se prolonga el tiempo de permanencia para terminar de secar sin agregar solución cubriente.

Granulado. Los equipos utilizados para granular materiales se basan en esquemas semejantes a los vistos en el párrafo anterior. El crecimiento de las partículas es también función del tiempo de permanencia y al crecer toman forma esférica, por lo que mejoran sus condiciones de flujo. Una variable crítica es la humedad de salida del grano, ya que valores muy bajos suponen un material muy seco, con tendencia a disgregarse y formar polvos. Humedad en exceso favorece la formación de aglomerados y coqueados, una

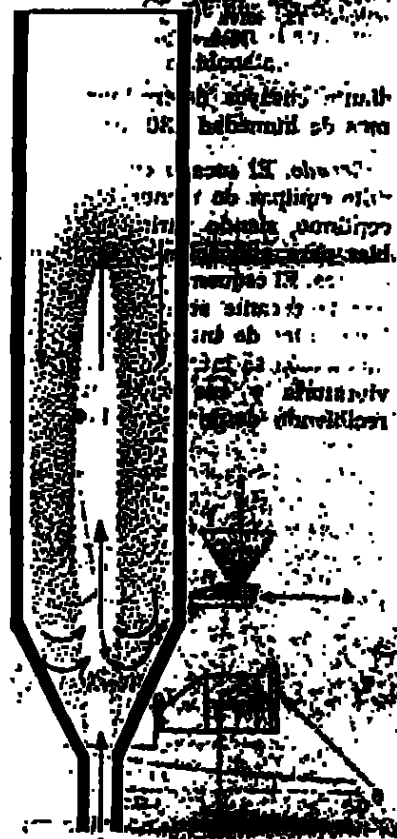


Fig. 29.26. Esquema de un lecho de fluidización en canal central. 1, entrada de aire; 2, salida de aire.

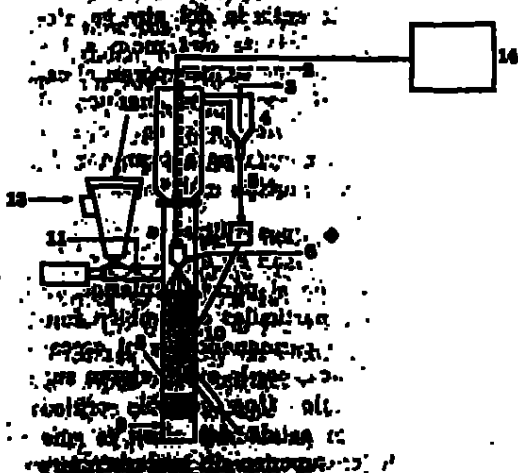


Fig. 29.27. Esquema de un equipo para granulación. 1, tolva para polvo; 2, tolva para polvo; 3, tolva para polvo; 4, tolva para polvo; 5, tolva para polvo; 6, tolva para polvo; 7, tolva para polvo; 8, tolva para polvo; 9, tolva para polvo; 10, tolva para polvo; 11, tolva para polvo; 12, tolva para polvo; 13, tolva para polvo; 14, tolva para polvo.

Se determinan los valores óptimos de humedad (30, 31, 32) (Fig. 29.27).

Secado. El secado en lecho fluidizado permite equipos de menor tamaño y de trabajo continuo, siendo varios los modelos disponibles para aplicación en la Industria Farmacéutica. El esquema básico es el mismo. Como agente secante se utiliza aire que es calentado antes de introducirlo al equipo. La alimentación se introduce a través de una tolva vibratoria y cae sobre una placa porosa, recibiendo desde abajo la corriente de aire

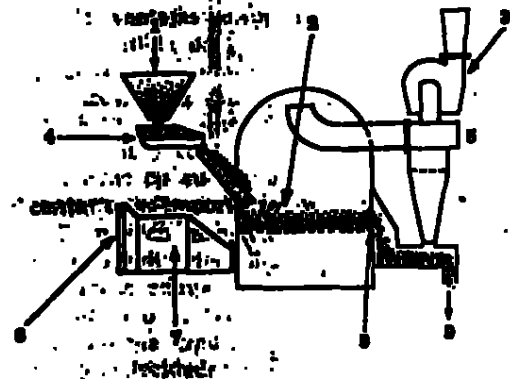


Fig. 29.28. Esquema de equipo para secar en lecho fluidizado (1). 1, alimentación; 2, lecho fluidizado; 3, ventilador; 4, alimentación por cinta vibratoria; 5, dispositivo ciclónico; 6, filtro de aire; 7, calentador; 8, ventilador; 9, producto seco.

caliente. Un vertedero permite regular la descarga del sólido hacia una boca de salida. El aire humedecido es tomado por ciclones que le separan los finos que pueda haber arrastrado. Estos equipos se construyen en varios tamaños y, de ser necesario, pueden incluir etapas de enfriamiento del sólido. Para aplicaciones en condiciones de esterilidad se proveen equipos de tamaño reducido que trabajan en forma discontinua (Figs. 29.28 y 29.29). Las Figs. 29.30 muestran dos modelos utilizados en industria farmacéutica.

Tiempo de residencia. Como en todo proceso de tipo continuo, interesa poder controlar el tiempo de permanencia dentro del equipo, de las partículas individuales. Es claro que el reactor ideal sería aquel que nos diera el mismo valor de tiempo de residencia para todas las partículas. Esto no sucede en los lechos fluidizados, ya que la velocidad de las partículas no es la misma para todas ellas. Sólo podremos hablar de valores integrados o, aproximadamente, de valores medios.

Para un equipo en régimen de alimentación continua, conociendo la capacidad del mismo y la cantidad alimentada por hora, podremos deducir el valor medio de permanencia del material. Conociendo la longitud de equipo que debe recorrer nuestra partícula antes de abandonarlo, de acuerdo al valor medio de permanencia antes obtenido, podremos estimar la velocidad media de cada partícula. Sin embargo, la velocidad verdadera de una partícula determinada muy difícilmente coincide con aquel valor medio. Habrá una fracción de la carga que aban-

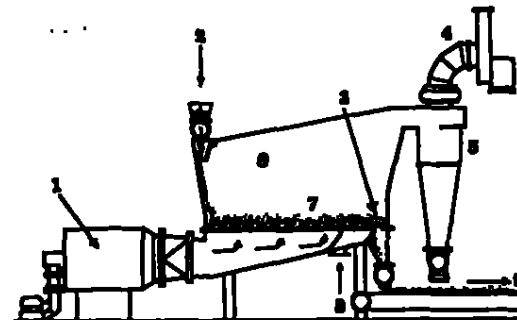


Fig. 29.29. Esquema de otro aparato de secado de mayor capacidad (1). 1, secadero de aire; 2, entrada; 3, vertedero; 4, ventilador; 5, dispositivo ciclónico; 6, lecho fluidizado; 7, zona de secado; 8, aire frío; 9, producto seco.

203

700

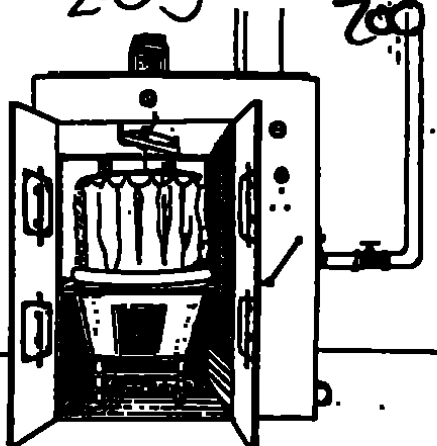
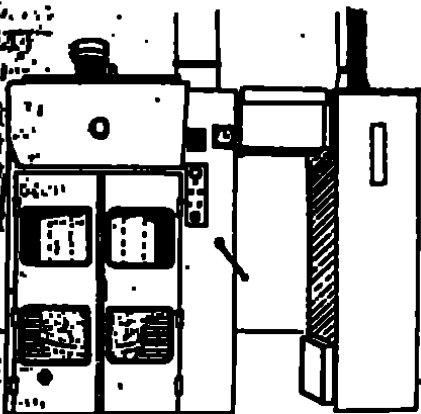


Fig. 22.30. Dos modelos de aparato para secar el leche fluidizado (Industrias Círm S. A., Buenos Aires, con licencia de Werner Glatt).

demorará el equipo antes del tiempo medio estimado y también habrá otras partículas que permanecerán más tiempo del necesario sin ser retiradas.

Este problema lo abordó Reboux (33) quien propuso la siguiente expresión

$$X = e^{-s/s_0} \quad [30]$$

siendo X la probabilidad de que una partícula tenga un tiempo de residencia s en el equipo; s_0 es el tiempo medio de residencia.

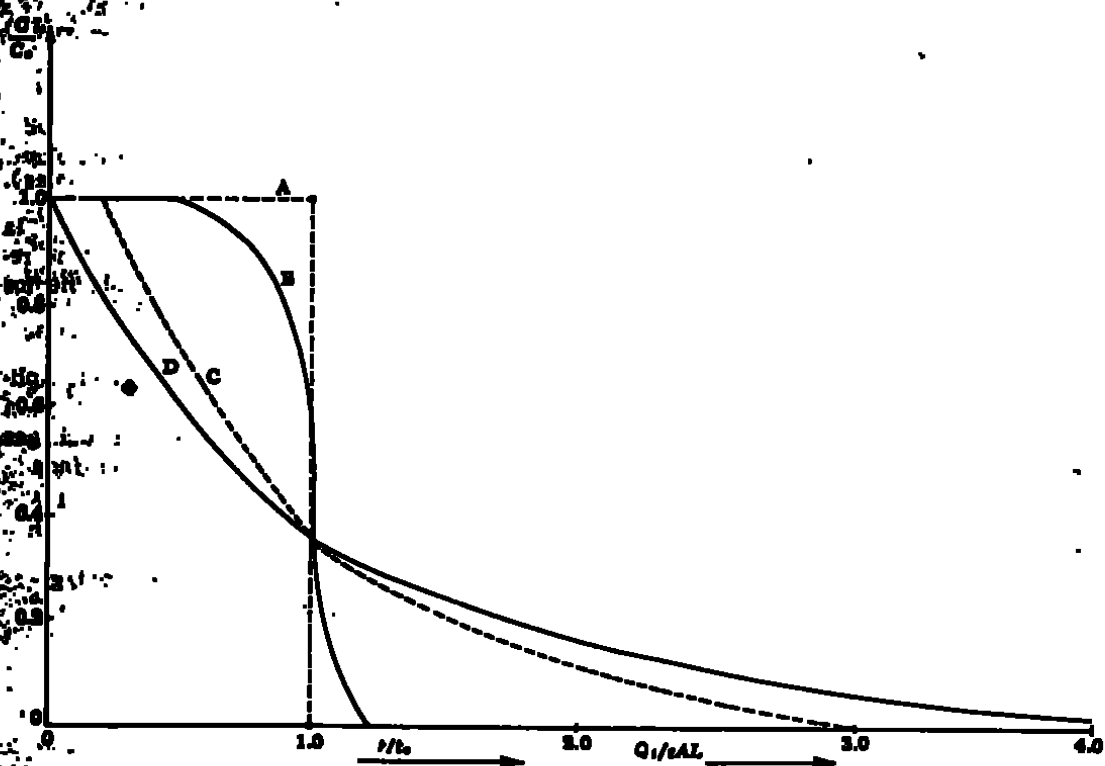


Fig. 22.31. Comparación de tiempos de residencia (s). A, flujo pistón; B, lecho fijo; C, lecho fluidizado; D, mezcla completa. (Reproducido con autorización de Ind. Eng. Chem. Copyright de American Chemical Society.)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

Oficio N°
4349

REFERENCIA	Radicación	03 78286
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	007

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 03 78286, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

- El petitorio de la solicitud nacional en donde se hace mención al documento de prioridad reivindicado SE0100824-2 de fecha 09/03/2001.
- El reporte de búsqueda internacional junto con su traducción correspondiente en los folios 11 a 24.
- El petitorio de la publicación internacional PCT junto con su traducción que se encuentra en los folios 25 y 26.
- El reporte del examen preliminar internacional junto con su traducción que consta de 6 páginas y se encuentra en los folios 27 a 39.
- La traducción de la solicitud internacional que consta de un resumen y un capítulo descriptivo y se encuentra en los folios 40 a 56.
- Los ejemplos que ilustran la invención en los folios 57 a 59.
- El capítulo reivindicatorio conformado por las cláusulas 1 a 24 tal como fue presentado en la solicitud original en fase internacional que se encuentra en los folios 60 a 63.
- El primer examen de forma realizado a la solicitud en fase nacional de oficio No. 9539, que se encuentra en el folio 65.
- El memorial de respuesta al requerimiento técnico allegado en la fecha 14/11/2003 y que se encuentra en los folios 66 a 69.
- El memorial de fecha 31/08/2004 mediante el cual se acredita el cambio de representante legal que se encuentra en los folios 70 a 75.
- La oposición interpuesta por la sociedad PROCAPS S.A. mediante memorial de fecha 07/02/2005 que se encuentra en los folios 79 a 148.
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente, allegada mediante memorial de fecha 11/05/2005, que se encuentra en los folios 150 a 152.
- El memorial de respuesta a la oposición interpuesta allegado por el apoderado de la sociedad solicitante en la fecha 17/05/2005 y que además contiene un nuevo capítulo reivindicatorio que modifica en su totalidad el anteriormente presentado y se encuentra en los folios 173 a 179.

2. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Mediante memorial de fecha 07/02/2005, la sociedad PROCAPS S.A. presenta oposición fundamentada frente a la solicitud de patente 03-78286 en trámite ante esta Superintendencia, basándose en la afectación de los requisitos de patentabilidad de novedad y nivel inventivo ocasionada por las publicaciones de patente EP0220143, US5883047 y US4946654.

Esta Dependencia se permite señalar que si bien los documentos relacionados afectan la patentabilidad de la materia reivindicada, sólo precisan la derivación evidente del objeto definido a partir del estado de la técnica – ver nuevas cláusulas 1 a 22 de los folios 173 a 175 - y en este orden de ideas solo se encontrará afectado el requisito de Nivel Inventivo como a continuación se esgrime en el concepto técnico emitido por esta Superintendencia.

3. OBJETO DE LA INVENCION:

La solicitud hace referencia a un ***"Método para preparar micropartículas que contienen metoprolol"***

- **Reivindicaciones 1 a 14:**

Se reivindica un método para preparar micropartículas homogéneas de metoprolol que comprende:

- Suministrar un medio líquido de granulación que comprende un contenido de sólidos de metoprolol
- Aspersión del medio líquido de granulación dentro de un lecho fluidizado; y selección de micropartículas que tengan una distribución de tamaño de 250µm, para obtener así micropartículas homogéneas secas que tienen por lo menos 80% en peso de metoprolol.

En particular se reivindica el método en donde el medio líquido de granulación comprende adicionalmente un polímero y/o agente dispersante. El polímero es soluble o insoluble en agua y se encuentra al 5% en peso con base en el contenido de sólidos y un líquido en el cual el polímero es soluble como agua, alcohol butílico, ciclohexano, cloruro de metileno, metanol, etanol y mezclas de éstos.

El porcentaje en peso de metoprolol se encuentra en el rango entre 90 – 100%, la distribución de tamaño deseada de las micropartículas se sitúa entre 100 y 200µm y el contenido en sólidos del medio líquido de granulación va desde 20 a 50% en peso.

El medio líquido de granulación corresponde a una suspensión, una solución o una emulsión y el metoprolol se encuentra en forma de sal tal es el caso de succinato y fumarato de metoprolol.

Adicionalmente se reivindica el método que comprende el revestimiento de las micropartículas seleccionadas con un revestimiento de liberación controlada.

- **Reivindicación 15:**

Se reivindican las micropartículas preparadas en concordancia con el método descrito en las cláusulas 1 a 14.

• **Reivindicaciones 16 a 21:**

Se reivindica un material en micropartículas homogéneas que comprende metoprolol en donde dicho material en micropartículas comprende por lo menos 80% en peso, con base en el peso en seco de las micropartículas de metoprolol, una sal de éste, uno de sus enantiómeros individuales ó una sal de éste y que comprende una distribución de tamaño entre 50 - 200µm.

En particular se reivindica el material en micropartículas homogéneas en donde el material comprende de 85 – 100% en peso de metoprolol y la distribución de tamaño de partícula se encuentra en el rango entre 50 y 100µm o en el rango entre 100 y 200µm. Y adicionalmente presenta un revestimiento de liberación controlada.

De igual forma el material microparticulado contiene metoprolol en la forma de una sal seleccionada del grupo que comprende succinato de metoprolol y fumarato de metoprolol.

• **Reivindicación 22:**

Se reivindica una composición farmacéutica que comprende las micropartículas de la cláusula 16.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ³¹/₁₃₈** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

4. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 09.03.2001-, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0220143	"New pharmaceutical preparation with controlled release of metoprolol, a method for the manufacture thereof and the use of the new preparation"	29/04/1987
D2	US4946654	"Process for preparing granulates"	07/08/1990
D3	US5883047	"Granules of hygroscopic water-soluble products"	16/03/1999

Anterioridades D1, D2 y D3 de los folios 99 a 148.

5. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

5.1 Evaluación de NIVEL INVENTIVO:

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

Teniendo en cuenta que el objeto de la invención y la materia descrita en las anterioridades D1, D2, D3 junto con las enseñanzas que la bibliografía técnica correspondiente ya enseñaban la formulación de gránulos de metoprolol, al momento de la presentación de la solicitud en estudio, esta Dependencia se permite señalar que existe afectación del requisito de nivel inventivo, teniendo en cuenta que gran parte de las características esenciales reclamadas por la solicitud en estudio en la cláusula (1) se encuentran ampliamente divulgadas en las publicaciones en comento y la solución al problema técnico planteado ya había sido objeto de aplicación para mejorar las características biofarmacéuticas de un activo.

La solicitud en estudio reclama protección para un método para la elaboración de partículas de metoprolol. De acuerdo con el aparte descriptivo, *"a pesar de la existencia de muchas técnicas diferentes, no hay ninguna técnica que produzca tanto i) micropartículas pequeñas de menos de 250µm que contengan metoprolol y ii) micropartículas de un tamaño más uniforme. Las pequeñas partículas de tamaño uniforme alivian la variabilidad en cuanto a la segregación y la dosificación durante el posterior procesamiento en cápsulas o tabletas. Adicionalmente, las técnicas existentes no incorporan varios aspectos deseables tales como la posibilidad de producir micropartículas esféricas de un rango de tamaño pequeño que sean homogéneas, la posibilidad de portar un alto contenido de metoprolol y suficiente resistencia mecánica (v.g., para soportar los procesos de revestimiento) en una única técnica."*

No obstante lo anterior, la anterioridad D1 ya enseñaba sobre la formulación de partículas de metoprolol de liberación controlada – componente principal de carácter soluble – que se encuentran recubiertas por una membrana polimérica. Las partículas presentan un tamaño entre 0.25 y 2 mm (250 y 2000µm) y preferiblemente entre 0.35 y 1.00mm (350 y 1000µm).

La anterioridad señala que se prefieren las sales de metoprolol que presentan solubilidad menor a 600mg/ml en agua a 25°C, tal es el caso de succinato, fumarato y benzoato. Y dentro de la amplia gama de materiales poliméricos que emplea la anterioridad para recubrir las partículas se citan etil-celulosa o una mezcla de etil-celulosa con hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa entre otras marcas comerciales.

La publicación también hace alusión a un proceso para fabricar preparaciones de liberación controlada el cual consiste en el recubrimiento de gotas previamente formadas de metoprolol con un material o capa polimérica. El material polimérico se encuentra disuelto en un solvente orgánico como metanol, alcohol isopropílico y/o cloruro de metileno. La atomización puede llevarse a cabo en una paila de

recubrimiento, pero preferiblemente se lleva a cabo en un lecho fluidizado. El recubrimiento de etil-celulosa puede aplicarse en una dispersión acuosa (latex) (ver folio 105).

De esta forma, como gran parte de las características esenciales definidas en la cláusula (1) y sus dependientes ya se encontraban divulgadas en el estado de la técnica a la fecha de presentación de la solicitud en estudio y presentan una solución a un problema técnico que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica, existe afectación del requisito de Nivel Inventivo.

Es importante señalar que en ningún aparte del capítulo reivindicatorio se señala cómo se efectúa el control del tamaño de partícula de los gránulos, característica esta que de acuerdo con la respuesta del Interesado, constituye parte esencial de la invención. No obstante nunca se define con claridad y precisión cómo se efectúa la selección de las partículas, por esta razón documentos como D1 afectan el nivel inventivo de la solicitud porque la materia reclamada se deriva evidentemente del estado de la técnica tanto en la metodología para la fabricación de las partículas como en el material microparticulado que reclama.

El tamaño de las partículas que permite obtener el método revelado por la anterioridad D1 oscila entre 250 y 2000µm particularmente entre 350 y 1000µm, en contraposición al tamaño de partícula que señala el Interesado permite obtener el método reivindicado, no obstante se está definiendo un método por el resultado a obtener y no por la secuencia lógica de etapas que permite seleccionar el tamaño de partícula.

En este punto, esta Dependencia se permite hacer claridad en el sentido de: si la característica esencial estriba en el tamaño de las micropartículas, al reivindicar un método en términos del suministro de un medio líquido y la aspersión del medio líquido de granulación no se está especificando la etapa del método que permite controlar el tamaño de las partículas. Por el contrario la reivindicación del método, en términos de las etapas que se precisan, demuestra que la solución propuesta se deriva de manera evidente del estado de la técnica y es producto de la aplicación de mecanismos previamente utilizados para mejorar la biodisponibilidad¹ de los productos farmacéuticos, mecanismo que consiste en el control de la dispersión de las gotas (de soluciones, suspensiones o emulsiones) mediante la utilización de boquillas de salida con diferentes configuraciones en el lecho fluidizado para de esta manera lograr un control efectivo del tamaño de las partículas (ver folios 184 a 187 de la bibliografía técnica).

Por ello se remite al interesado a la bibliografía técnica - "Perry Manual del Ingeniero Químico"² -, en la que se establece que un producto sometido a tratamiento a través de un lecho fluidizado puede ser objeto de un control minucioso de su tamaño de partícula porque el fraccionamiento de líquidos o sistemas heterodispersos como emulsiones o suspensiones da por lo común un espectro amplio de tamaños de gota

¹ Gennaro Alfonso R. "Remington Farmacia". Décimo novena edición. Editorial Panamericana. Tomo I. Factores que afectan la velocidad de disolución. Argentina. 1995. Páginas 870 y 871. (Ver folios 189 a 192) *"La micronización aumenta el área de superficie expuesta al medio de disolución y por ende mejora la velocidad de disolución"*.

Tomo II. Páginas 2222 y 2223. (Ver folios 193 a 196). *"La velocidad de disolución de las partículas pequeñas por lo general es mayor que la de las partículas de mayor tamaño debido a que éste parámetro depende del área de superficie en contacto con el medio líquido"*.

² Perry Robert H., Green Don W., Maloney James O. "Perry Manual del Ingeniero químico". Sexta edición, tercera edición en español. Editorial Mc Graw Hill. Tomo V. Marzo 1995. Páginas 18-52 a 1857. (Ver folios 181 a 188).

y por consiguiente una gran reducción del tamaño medio.

Así las cosas, la solución al problema técnico aportada por el interesado resulta a todas luces obvia y derivada del estado de la técnica como también se puede entender del alcance de la anterioridad D2, publicación en la que se establece un proceso para preparar gránulos basado en a) la aspersión de un producto granulado en una forma líquida en un lecho fluidizado, b) la separación de proporciones definidas de materiales sólidos gracias a la introducción de gases que facilitan la formación de los gránulos, c) el ajuste del flujo de aire para predeterminar el tamaño de las partículas, y c) la remoción del sólido granulado que ha sido previamente clasificado en atención a su peso y por la fuerza de gravedad.

De esta forma queda claro para cualquier persona versada en el arte, que la aplicación de un método para reducir el tamaño de partícula con el ánimo de controlar las variables que afectan la biodisponibilidad de un producto farmacéutico, basado en la metodología del lecho fluidizado, se deriva evidentemente del estado de la técnica ³ como se corroboró bajo el estudio de las anterioridades D1 y D2, las cuales permiten, al combinar sus enseñanzas, diseñar una metodología para preparar materiales microparticulados que contengan metoprolol.

En síntesis, existe una derivación evidente de la materia reivindicada del estado de la técnica y una definición del método (ver cláusula 1) por el resultado a obtener, es decir en términos del tamaño de partícula del granulado de metoprolol y no en términos de la secuencia lógica de etapas requeridas para obtener dicho resultado.

De otro lado, aquellas cláusulas que corresponden al material microparticulado – cláusulas 16 a 21 – no pueden ser objeto de reclamación de manera independiente porque las características esenciales que les definen se derivan de manera directa de las condiciones del proceso o metodología y en consecuencia no pueden existir sin que se haga alusión al proceso que garantiza dicho resultado, más porque a partir de la materia revelada por la anterioridad D3 se hace evidente que el control del tamaño de un microparticulado puede efectuarse a través de diversos métodos y uno de ellos es la dispersión en lecho fluidizado en el que se trabaja la granulación y asperjado de soluciones, suspensiones o emulsiones para lograr tamaños de partícula de 200µm. Y aunque la anterioridad no se relaciona directamente con el fármaco metoprolol si es un indicio serio de la aplicación de dicha metodología para el control del tamaño de partícula.

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP0220143	1 a 22	Nivel Inventivo

³ Helman José. "Farmacotécnica teórica y práctica". Tomo IV. Capítulo 29: Fluidización. Tercera impresión 1981. México. Páginas 1093 a 1097. (Ver folios 197 a 203).

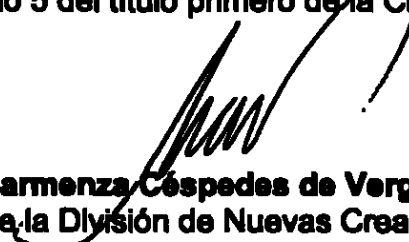
"Cobertura. Pionero en encontrar la manera de aplicar la fluidización al recubrimiento de comprimidos, Wuster(28) patentó determinados diseños con tal fin en 1953. Su equipo y las variantes posteriores para mejorar el diseño original, se basan en mantener en suspensión en una corriente de aire caliente, los comprimidos, al mismo tiempo que la solución cubriente es atomizada dentro de la columna que contiene el lecho. En la parte superior de la columna, una sección ensanchada provoca una caída de velocidad en el fluido ascendente de manera que precipita toda gota líquida llevada por éste."

210-207

D2	US4946654	1 a 22	Nivel Inventivo
D3	US5883047	1 a 22	Nivel Inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

13 ABR 2007

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

CONCEPTO TÉCNICO Número 0547	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
--	--

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	03-78286 Solicitud PCT Cap II	Fecha de presentación	08/09/2003
Nº Prioridad	SE0100824-2	Fecha de Prioridad	09/03/2001

Palabras clave	METOPROLOL	LECHO FLUIDIZADO
----------------	------------	---------------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K9/18

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	WO02072074

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
ESPAENET	EPOLINE

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
EP0220143	Nivel inventivo	1 a 22
US4946654	Nivel Inventivo	1 a 22
US5883047	Nivel Inventivo	1 a 22

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Refv. Afectadas

Observaciones

Fecha del examen	30/03/2007