

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO
CARRERA 4
BOGOTÁ 8,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-123123-00008-0000

Fecha: 2010-04-19 16:52:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

171
173611
18650
14814
19660

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04123123
Asunto : Solicitud de Patente para : "NUEVAS
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN
FLIBANSERINA POLIMORFO A".
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Fecha Solicitud : 7 de Diciembre de 2004

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, D.C., identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, de acuerdo con la sustitución que me ha sido efectuado por el Doctor Emilio Ferrero, me refiero al Oficio No. 524 notificado por fijación en lista del 22 de Enero de 2010.

2. Mediante el Oficio No. 524 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

Su Despacho concluye que el nivel inventivo de la presente solicitud de patente, se ve afectado por los documentos EP0526434 (D1) y US3096248 (D2).

Su despacho enuncia:

- La diferencia de la solicitud con D1 es que señala específicamente a) la forma A de flibanserina como activo y b) dióxido de titanio y/o talco en la película de recubrimiento del núcleo.

CAVELIER

ABOGADOS

173
172

- El efecto técnico logrado por tal diferencia es que se obtiene una composición farmacéutica oral para tabletas recubiertas de flibanserina (forma cristalina A), que permite proteger este activo de la luz y enmascarar su sabor amargo.
- Para un experto en la materia no es inesperado que se pueda utilizar otra forma de flibanserina (por ej. forma cristalina A de flibanserina) diferente a la forma divulgada por D1 en una composición farmacéutica, puesto que las enseñanzas de D1 ya indican que compuestos de fórmula I en forma de base, análogos a la flibanserina, pueden estar en forma cristalina y que utilizar dióxido de titanio y/o la película de recubrimiento del núcleo tampoco concede ningún efecto técnico inesperado o ventaja, ya que D1 mencionaba que las tabletas de flibanserina podían ser recubiertas y D2 ya señalaba que el recubrimiento de tabletas puede ser hecho con diversos fines, entre estos mejorar el sabor y proteger los ingredientes de la tableta del deterioro y destrucción por la luz, mediante el uso de sustancias adecuadas como óxido de titanio y/o talco o colorantes en las películas de recubrimiento.

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

3.1 El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

"Artículo 18.- 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"

De conformidad con el anterior artículo, se expone a continuación el por qué la presente invención posee nivel inventivo frente a los documentos D1 y D2:

Inicialmente, se pone de presente a su Despacho lo que indica el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)". (Negrita fuera del texto).

De esta manera, es claro que para la evaluación de nivel inventivo los documentos citados deben revelar sugerencias y enseñanzas claras

CAVELIER

ABOGADOS

174
175

para el técnico en la materia que lo lleven a obtener la presente invención y que el examen de nivel inventivo está dirigido a determinar si la invención reivindicada había sido sugerida o enseñada en el estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un técnico medio en la materia. Adicionalmente, es claro que si los compuestos reivindicados presentan un efecto técnico inesperado, la materia reivindicada se debe tener como inventiva.

El Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión. Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que los documentos del estado del arte frente a los cuales se debe efectuar el examen de nivel inventivo son aquellos que dentro del mismo campo técnico estén dirigidos a solucionar el mismo problema. Lo anterior, por cuanto estos son los documentos que se presume debieron ser de conocimiento del inventor para a partir de ellos formular su invención. Así los documentos relacionados con otro campo técnico o dirigidos a solucionar cualquier otro problema no serían relevantes para estos efectos en la medida que no harían parte del grupo de documentos de los cuales el inventor hubiera podido derivar de manera obvia y evidente su invención.

Teniendo en cuenta lo anterior y por las siguientes razones, mi representada considera que las reivindicaciones de la presente solicitud son inventivas frente a los documentos D1 y D2 citados por su Despacho. Veamos:

Tal como se indicó en respuesta al oficio No. 10163 [el objeto de la presente solicitud es una composición farmacéutica para administración oral, que comprende un núcleo comprimido que contiene el polimorfo A de flibanserina como base libre, mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y un recubrimiento de película que envuelve dicho núcleo comprimido. En contraste, el documento D1 citado por su Despacho, se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen flibanserina en su forma de sal clorhidrato.] y en forma de base libre ✓

Adicionalmente, se aclara a su Despacho [que el polimorfo A de Flibanserina como base libre presenta propiedades relacionadas con la estabilidad superiores, sobre la flibanserina*HCL (sal clorhidrato de la flibanserina) revelada en D1, las cuales no fueron enseñadas ni sugeridas en D1 y por tanto las mismas no podían ser derivadas de manera obvia o evidente a partir de dicho documento] Dado lo anterior, mi representada respetuosamente [solicita a su Despacho tener nuevamente en cuenta las pruebas comparativas presentadas] en respuesta a la anterior Acción Oficial, que se encuentran anexas al presente ✓

175
124

memorial, en las cuales se demuestran las ventajas del compuesto acá reivindicado frente a D1.

En dichas pruebas se observa que:

a) El polimorfo A de flibanserina acá reivindicado no absorbe humedad a diferentes intervalos de temperatura para diferentes valores de humedad relativa (HR) a diferencia de la flibanserina *HCL revelada en D1 la cual es higroscópica. Particularmente, en el anexo 1 se puede observar que a temperatura ambiente para humedades relativas del 53%, 75% y 94% la flibanserina acá reivindicada a medida que transcurre el tiempo no absorbe humedad del ambiente. Sin embargo, en contraste se observa que la flibanserina*HCL almacenada a una HR del 93% absorbe humedad del medio ambiente a medida que transcurre el tiempo sin limite alguno (ver Anexo 1).

Dado lo anterior, a diferencia del polimorfo A de flibanserina acá reivindicado el cual puede ser empleado en la preparación de drogas, la flibanserina*HCL divulgada en D1 no es adecuada para el desarrollo de cápsulas o tabletas farmacéuticas, porque no es posible controlar el peso y/o los cambios en las propiedades físico químicas de la misma por ser higroscópica.

b) De acuerdo a su comportamiento térmico la flibanserina*HCL puede dar lugar a varios polimorfos, siendo así inadecuada en términos de estabilidad.

En efecto, el anexo 2 muestra el comportamiento térmico de la flibanserina*HCL obtenido a partir de un análisis DSC y en el mismo se observan diversos picos a diferentes temperaturas. A este respecto, se aclara a su Despacho que los picos que se presentan en el intervalo de 107-135°C están relacionados con la desorción de agua y demás solventes, los picos presentados a 153 y 190-194° son indicativos de las transiciones hacia un estado físico diferente, y el pico presentado a 226°C corresponde al punto de fusión.

Adicionalmente, los anexos 3 a 5 muestran un DSC obtenido para la flibanserina*HCL luego de estar almacenada a 40°C - 75% de HR, 70°C - 75% HR y temperatura ambiente - 90%HR respectivamente. Por tanto, dichas graficas muestran los diferentes comportamientos térmicos de la sal en función de las condiciones de almacenamiento, y por tanto cambios relevantes en propiedades físico-químicas.

Por otro lado, el anexo 6 muestra un comportamiento térmico del polimorfo A de flibanserina como base libre en la cual únicamente se observa un pico correspondiente al punto de fusión a 161°C. El mismo comportamiento se presenta cuando el compuesto es almacenado a 40°C - 75% HR, 70°C - 75%HR y temperatura ambiente- 90%HR respectivamente.

c) Una evaluación cualitativa de la solubilidad de acuerdo a la Farmacopea Europea condujo al hallazgo que el polimorfo A de

CAVELIER

ABOGADOS

176.
175

flibanserina como base libre y la flibanserina*HCL son igualmente insolubles en agua. El hallazgo que el polimorfo A de flibanserina como base libre de acuerdo con la invención presenta solubilidades iguales a la flibanserina*HCL es inesperado debido a que una persona versada esperaría que la sal (de adición ácida) fuera más soluble.

no reducción en ef. sólidos

d) Adicionalmente, a pesar de los comportamientos similares de solubilidad, es importante resaltar que la flibanserina*HCL no forma suspensiones homogéneas a diferencia del polimorfo A de flibanserina como base libre. Por tanto la flibanserina*HCL divulgada en D1 no es adecuada para preparar suspensiones para uso oral mientras que la flibanserina acá reivindicada es aplicable para este tipo de formulaciones.

Así entonces, debido a que el problema técnico planteado en la presente solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener una composición farmacéutica oral, de flibanserina como principio activo, que posea mejores propiedades de estabilidad a condiciones ambientales, y la flibanserina revelada en D1 no es adecuada para ser empleada en composiciones farmacéuticas orales por las razones mencionadas anteriormente, D1 no puede ser considerado una anterioridad válida al momento de evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud de patente.

f: 89
- sabor amargo
- Sensible a luz

En efecto, es importante resaltar {que a pesar de compartir una representación química común, es difícil imaginar obtener la composición farmacéutica del polimorfo A de flibanserina como principio activo acá reivindicada y las propiedades de la misma a partir de D1 donde no se menciona específicamente dicho polimorfo y/o se enseñan o sugieren las propiedades físicas y/o las ventajas que podría tener la misma. A este respecto, ponemos de presente que el salto tecnológico del cual se hace mención en la descripción de la patente, yace en la eficacia farmacéutica obtenida por una mayor estabilidad del ingrediente activo.

no combinado
el efecto o ventaja
- sobre el polimorfo A
- antes de D1

De modo que, aunque el documento D2 señale que el recubrimiento de las tabletas puede ser hecho con diversos fines, entre otros proteger los ingredientes de la tableta del deterioro y destrucción por la luz, mediante el uso de sustancias adecuadas como óxido de titanio y/o talco o colorantes en las películas de recubrimiento, tal como en el recubrimiento de la presente solicitud, la materia reivindicada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva toda vez que los documentos D1 y D2 citados por su Despacho por si solos o combinados no dan a lugar a la composición específica acá reivindicada, i.e. una composición conteniendo como principio activo el polimorfo A de flibanserina.

De hecho, debido a que los documentos D1 y D2 citados por si solos o combinados no divulgan específicamente los componentes de la composición acá reivindicada, y **además dicha composición presenta una estabilidad mejorada en comparación con composiciones similares**

con y sin recubrimiento?

177
176

conocidas en el estado del arte, la materia reivindicada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva, ya que tal y como lo señala el Manual Andino de Patentes una composición tienen nivel inventivo cuando:

"- presenta un efecto inesperado, (es el caso más frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similarmente conocidos, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados".

Adicionalmente a los argumentos anteriores, respetuosamente solicito al Señor Examinador tener en cuenta el reporte de examen preliminar (IPER), correspondiente a la fase internacional de la presente solicitud y que se presentó junto con la misma, donde el Examinador considera que la materia reivindicada es novedosa e inventiva sobre los documentos del arte previo donde no se revelan las composiciones farmacéuticas que comprenden en particular el polimorfo A de flibanserina. ✓

3.2 En adición a lo anterior, es relevante poner de presente el fallo del Consejo de Estado proferido el 13 de agosto de 2009, en el cual se revisó la legalidad de una decisión tomada previamente por este Despacho sobre esta misma materia cambiando los criterios de patentabilidad previamente desarrollados al respecto por ese Despacho.

En efecto, el mencionado fallo fue proferido dentro del trámite de la acción de nulidad surtida ante ese Despacho contra las Resoluciones No.40909 de 30 de noviembre de 2001 y 059 de 14 de enero de 2003 mediante las cuales se negó por falta de nivel inventivo la patente solicitada para el invento denominado: "FORMA III CRISTALINA DE SAL DE CALCIO DE ÁCIDO (R-(R*,R*)) -2-(4-FLUOROFENIL)-B, &-DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL 4 ((FENILAMINO)CARBONIL)-1H-PIRROL-1-HEPTANÓICO, (2:1)".

En opinión de este Despacho, el mencionado invento carecía de nivel inventivo porque la forma cristalina reivindicada solo corresponde a una nueva presentación a nivel tridimensional de la molécula atorvastatina, la cual es conocida en el estado de la técnica. Adicionalmente, señala que el fenómeno del poliformismo es ampliamente conocido en las ciencias farmacéuticas y que el cristal en sí es debido a la propia naturaleza molecular del compuesto y su interacción con el medio al que esta expuesto.

Sin embargo, una vez surtida la etapa probatoria dentro del trámite de la acción de nulidad, el Consejo de Estado resolvió que la patente de invención cuestionada cumple con los requisitos de patentabilidad, por cuanto la materia reivindicada en dicha solicitud es patentable y demuestra un avance significativo sobre el estado de la técnica.

CAVELIER

ABOGADOS

778
177

De esta forma, el Consejo de Estado realiza un cambio sustancial en su jurisprudencia al reconocer la patentabilidad de las formas cristalinas en cuanto las mismas cumplen con las siguientes características: *La oficina no ha dicho lo contrario*

- Son nuevas por considerarse "...como una nueva composición de materia porque las condiciones dadas a las variables que intervienen en el proceso de cristalización primero son diferentes para generar un ambiente diferente al de las otras formas cristalinas de la atorvastatina lo cual lleva a las moléculas a ordenarse en forma diferente a las otras formas de atorvastatina".

- Son inventivas porque su obtención está determinada por la capacidad inventiva del investigador, gracias a que como consecuencia de su trabajo en el laboratorio, puede establecer las condiciones para su obtención, las cuales "...no son predecibles, ni son conocidas, ni se tienen en una forma preestablecida".

- Ofrecen ventajas fármaco-terapéuticas o biológicas respecto de las otras formas cristalinas conocidas del mismo compuesto.

- Su patentabilidad ha sido reconocida por Oficinas de Patentes de otros Países Miembros que aplican la misma legislación vigente en Colombia en materia de patentabilidad.

- No existe ninguna excepción de patentabilidad relacionada con las formas cristalinas.

Así entonces, revisando los criterios de fondo establecidos por el Consejo de estado para considerar que las formas cristalinas son patentables, encontramos que los mismos resultan aplicables en el presente caso por las siguientes razones:

→ No es el objeto en esta solicitud

La forma polimórfica reivindicada es el resultado de un estudio cuidadoso y amplio de una serie de factores y condiciones que en primer lugar, no pueden ser obviamente derivados a partir de los documentos D1 y D2 y que en segundo lugar, permiten la obtención de la forma A de flibanserina, que es bien definida y perfectamente reproducible (ver página 10 de la descripción) y que especialmente tiene valiosas características en términos de estabilidad. De esta manera, el inventor tuvo que escoger y ensayar:

- El solvente, a partir de los posibles solventes seleccionados de:

- o solventes polares,
- o solventes apolares,
- o solventes hidrófilos y
- o solventes hidrófobos

CAVELIER

ABOGADOS

179
178

- La temperatura, a partir de diferentes temperaturas,
- El rápido enfriamiento de soluciones,
- La opción adicional de un segundo solvente,
- El agitado vigoroso
- El calentamiento,
- La sublimación,
- El cambio rápido en el pH

Por lo tanto, no es suficiente saber que la cristalización es posible, dado que aún es necesario ensayar y escoger las condiciones a ser empleadas para dicho fin.

El(los) arreglo(s) cristalino(s) específico(s) y el número de arreglos posibles de un polimorfo no son predecibles. Aún cuando la persona medianamente versada en la materia predijera que el polimorfo de cierta sustancia existe, no hay una enseñanza o sugerencia general en el arte que permita predecir cómo obtener un polimorfo particular. Cabe anotar que aún en nuestros días no existe un método específico para realizar dicha tarea y tampoco para identificar y apreciar las propiedades y las características de un polimorfo particular antes de ser identificado.

El problema a ser resuelto por la invención es proporcionar una composición farmacéutica oral (tipo tableta) cuyo principio activo es la flibanserina, que permita proteger dicho fármaco sensible a la luz y en una forma que sea suficientemente estable para permitir su facilidad de formulación.

sln. x el
requisito

Finalmente, se tiene que ninguno de los documentos citados por el Examinador se encuentra dirigido a un problema técnico que sea comparable con el que se resuelve en la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que la manera en la que el Examinador ha combinado el arte previo demuestra claramente que su análisis se ha realizado en retrospectiva, por cuanto utiliza la solución reivindicada en la presente solicitud para interpretar el arte previo. Esto es inadmisibles, toda vez que el Examinador debe colocarse en el momento en el que se propuso la solución al problema técnico sin tomar la solución reivindicada como punto de partida. Los documentos que el Examinador debe considerar relevantes en el estudio de patentabilidad son aquellos que buscan resolver un problema técnico comparable, de manera que un inventor los hubiera tenido en cuenta al momento de buscar una solución al problema técnico.

4. Puesto que con los argumentos presentados a favor de la patentabilidad (nivel inventivo) de la presente solicitud de patente se han atendido a cabalidad las objeciones realizadas por su Despacho en su Examen de fondo, respetuosamente solicito que el Despacho tenga por cumplidos tal requisito y proceda con la concesión de la patente. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una aclaración adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. de la Decisión 486 de

CAVELIER

ABOGADOS

la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

5. Anexos.

- Copia autenticada del memorial de sustitución de poder del Doctor Emilio FERRERO a la Doctora Luz Clemencia de PAEZ.
- Anexos 1 a 6: pruebas comparativas entre flibanserina*HCL y polimorfo A de flibanserina como base libre.

Señora Directora,

Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. N° 35.456.344
T.P.A. No. 23.555

COLO-13736-841-049-4

07. MGM\MGM\ID-169338\WPC13736
No. M-2010-169338\MGM

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

Poder conferido el : 21/03/2003

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

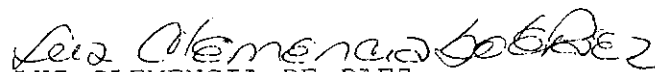


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

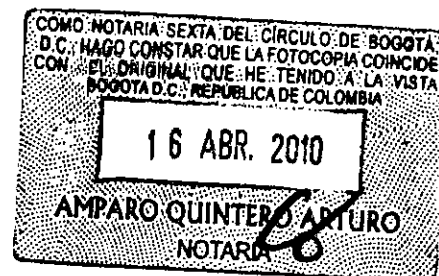
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



10

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Comparecido(s)

*Luz Clemencia
González de Pérez
Emilio Ferrero Williamson*

Identificación(s) es/son la(s) C.C.

CC + 438.019.717.31929.

CC + 35.456.341.784.23555

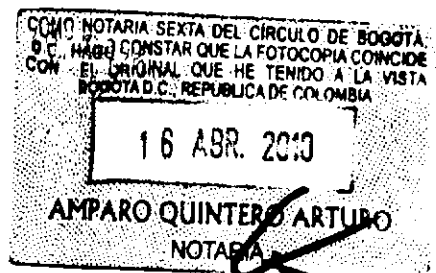
Declaró(s) que la(s) firma(s) que se hace(n)

en el presente documento es/son la(s) cuya(s) y

que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

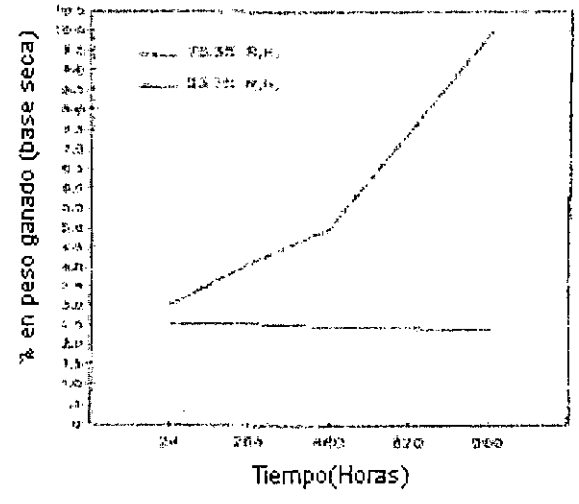
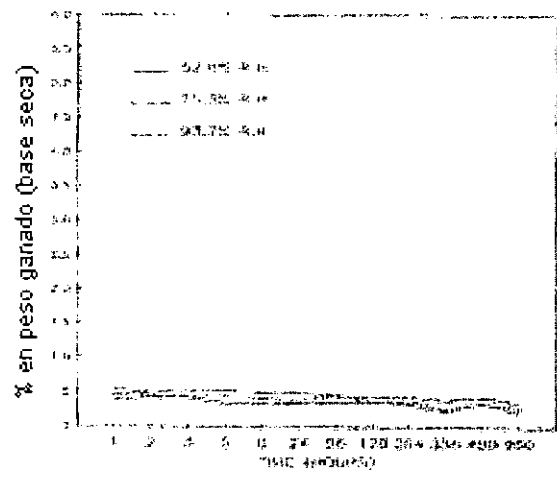
*Emilio Ferrero
Luz Clemencia González de Pérez*



182
181

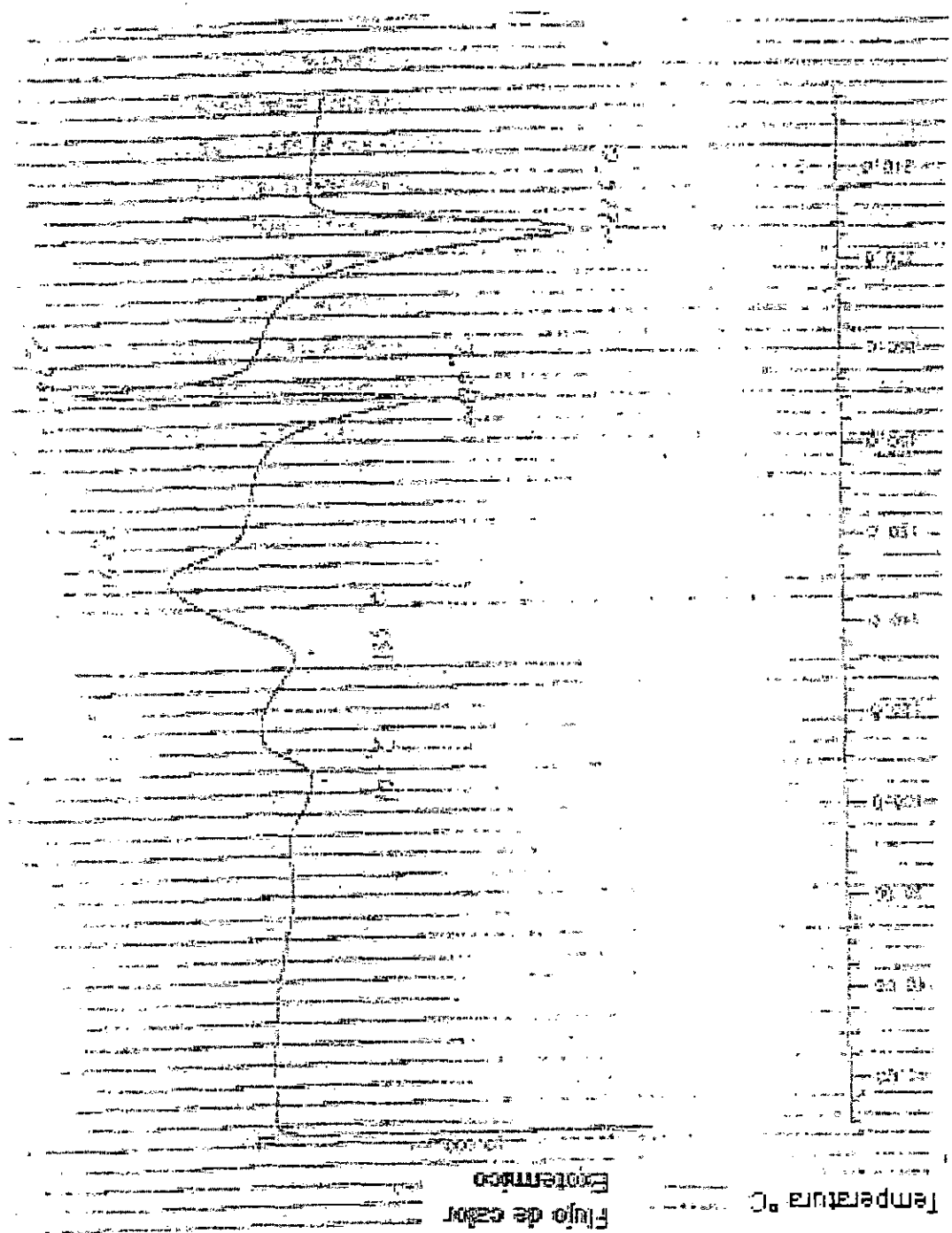
Anexo 1. Base vs clorhidrato: Estudios higroscopicos comparativos

±) No comparables : debe ser $\frac{S}{base}$ con $\frac{P_i}{base}$



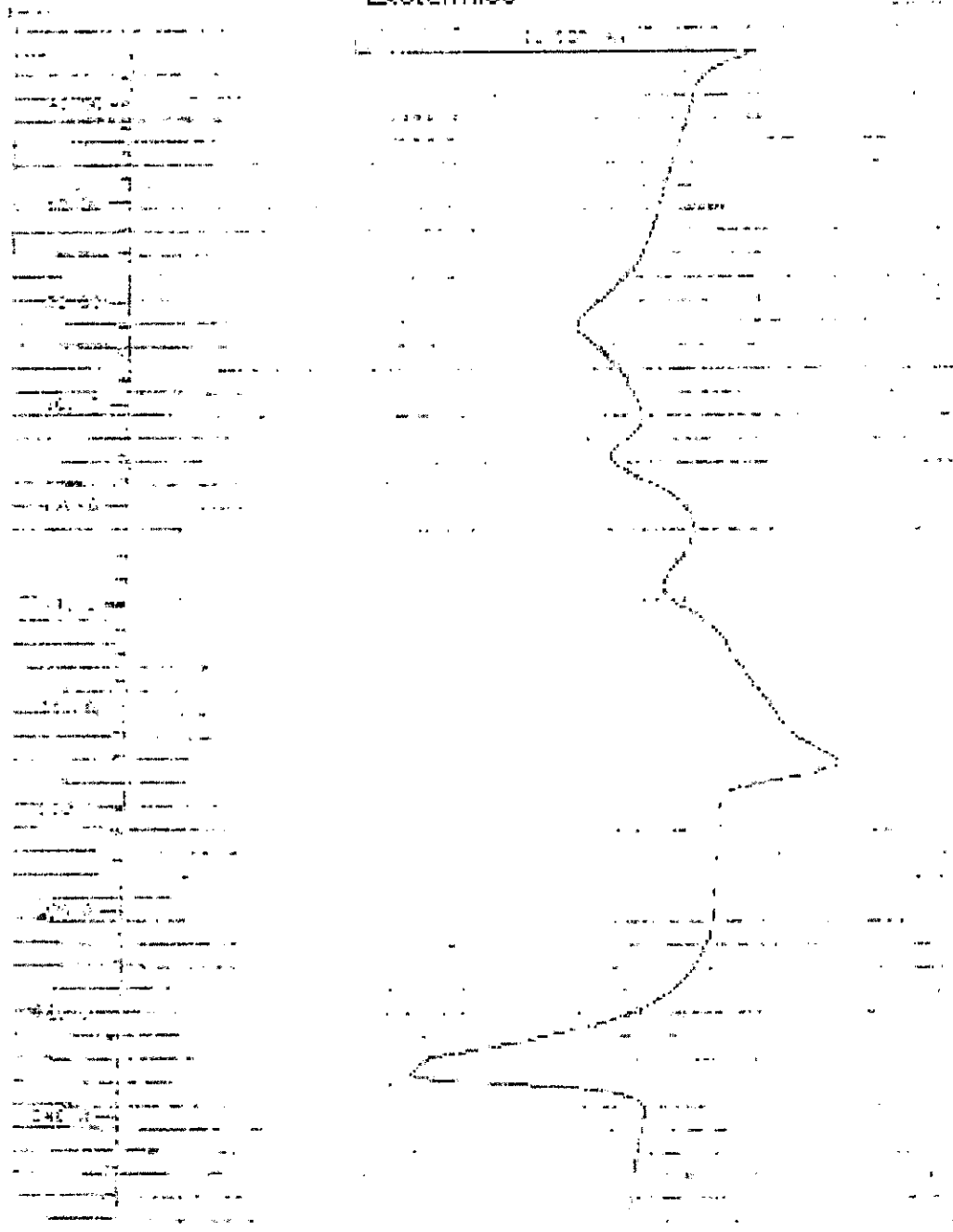
Anexo 2 DSC Flibanserina*HCL

185'
182



Temperatura °C

Flujo de calor
Exotermico

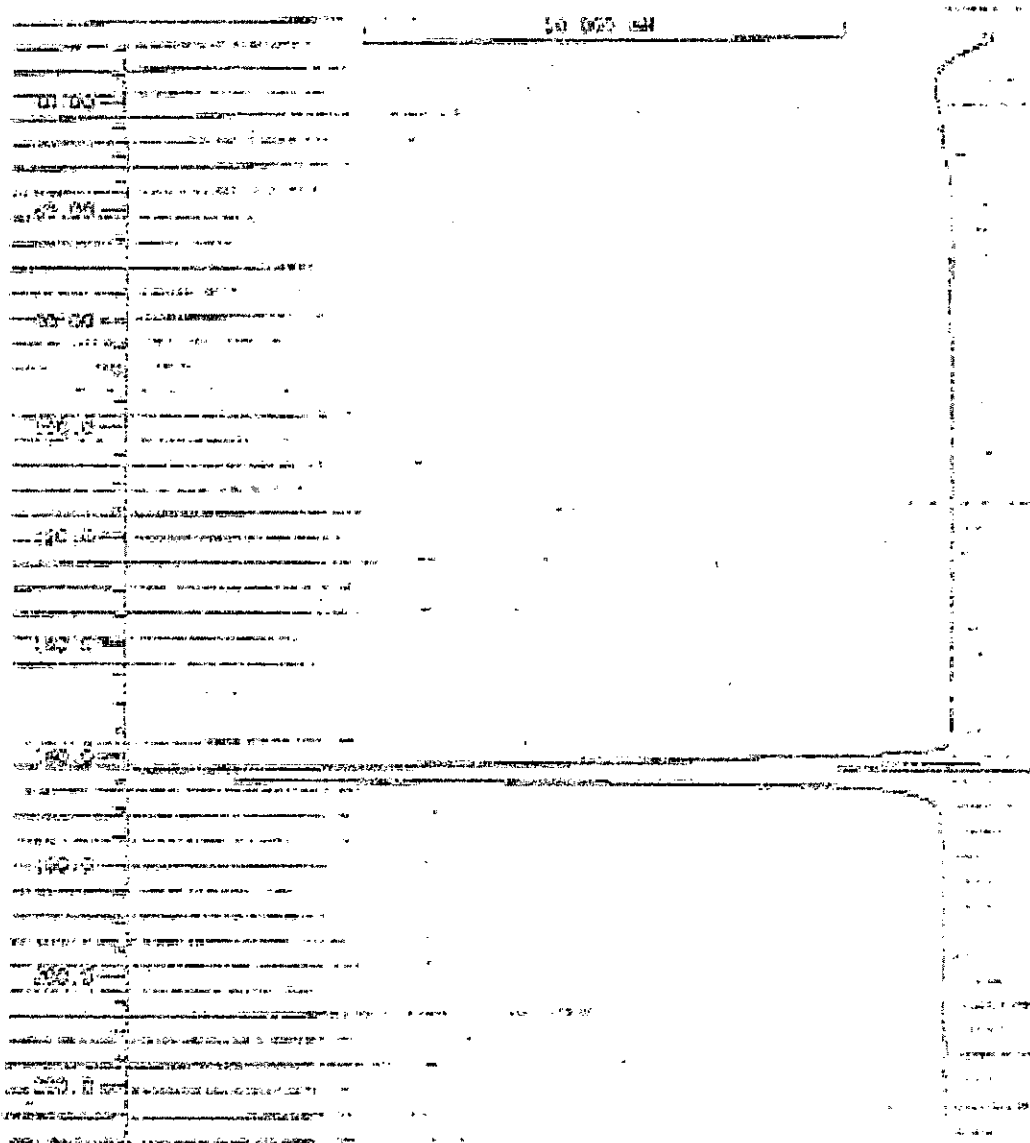


Anexo 3 DSC Filbansenina*HCL a 40°C y 75 % HR

181

Temperatura °C

Flujo de calor
Exotermico



Anexo 6: DSC Polimorfo A tilbansefina como base libre

186

187

Título del original en inglés

REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17ª ed.

© 1985. The Philadelphia College of Pharmacy and Science.

Publicado en su 165º aniversario e impreso por

Mack Publishing Company - Easton - Pennsylvania

1ª edición, 1886	5ª edición, 1907	9ª edición, 1948	13ª edición, 1965
2ª edición, 1889	6ª edición, 1917	10ª edición, 1951	14ª edición, 1970
3ª edición, 1897	7ª edición, 1926	11ª edición, 1956	15ª edición, 1975
4ª edición, 1905	8ª edición, 1936	12ª edición, 1961	16ª edición, 1980

Traducción de

EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

efectuado por el

Dr. MARIO ARNALDO MARINO

y la Dra. LUCÍA BARCELONA DE GUERRERO

Supervisión a cargo del

Dr. RAÚL ALBERTO PORTA

Profesor adjunto interino de la Cátedra

de Farmacotecnia III de la

Facultad de Farmacia y Bioquímica

de la Universidad Nacional

de Buenos Aires

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 contexto 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 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 fuerza, calidad, pureza, embalaje o rotulación de las drogas y sus representaciones aquí, prevalecerán el contexto y el propósito de los compendios oficiales.

ISBN 950-06-1845-1 (Tomo I)

950-06-1846-X (Tomo 2)

950-06-5019-3 (Obra 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 sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras,

grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo

de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

Junín 831, 1º piso - Buenos Aires

Esta edición se terminó de imprimir

en el mes de julio de 1987

en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.

San José 831, Buenos Aires

el aire adsorbido en la superficie de las partículas de la droga puede impedir que ésta sea mojada por el líquido circundante y la aglomeración de partículas finas inducida eléctricamente puede reducir la exposición de la superficie de la droga al medio disolvente circundante. Estos efectos son pasos que limitan la velocidad de disolución porque reducen a un mínimo el contacto entre la superficie de la droga y el líquido.

El crecimiento de los cristales también está en función del tamaño de las partículas. Las más finas tienden a disolverse primero y a recrystalizar y adherirse a las más grandes después. Este fenómeno se conoce como *maduración de Ostwald*. Para suprimir esta nucleación pueden emplearse sistemas coloidales protectores. Los preformuladores pueden generar una información sobre la eficacia de los distintos coloides que reviste una importancia extraordinaria para el formulador cuando se le encomienda preparar una forma posológica en suspensión.

La reducción del tamaño de las partículas puede ser nociva en el caso de algunas drogas. El aumento de la superficie total mediante molienda u otros métodos puede conducir a la rápida degradación de un compuesto y, además, durante el proceso de molienda las drogas pueden sufrir una transformación polimórfica. El preformulador siempre debe estar atento ante estos problemas potenciales y siempre que decide reducir el tamaño de las partículas debe controlar las condiciones y evaluar el perfil de estabilidad. Si se presenta un problema, el preformulador tiene la responsabilidad de detectarlo y de resolverlo antes de pasar la sustancia al farmacéutico formulador.

La absorción gastrointestinal de una droga poco soluble puede ser influida 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 misma velocidad de absorción, el tamaño de las partículas de la droga es muy importante. Las partículas más pequeñas deben acelerar la disolución y producir así una absorción gastrointestinal más rápida. Una de las primeras observaciones de este fenómeno se hizo con la sulfadiazina. Al determinar los niveles sanguíneos se comprobó que la droga en suspensión que contenía partículas de 1 a 3 μ se absorbía más pronto y con mayor eficiencia que la suspensión que contenía partículas 7 veces más grandes. Los niveles sanguíneos máximos fueron un 40% más altos y ocurrieron 2 horas antes. También se observó una mayor biodisponibilidad con partículas más pequeñas en la griseofulvina. El grado de absorción de una dosis oral aumentó 2,5 veces al aumentar el área superficial unas 6 veces. La griseofulvina micronizada permite reducir la dosis en un 50% para obtener una respuesta clínica satisfactoria.

En cambio, se comprobó que con la nitrofurantoína existe un tamaño de partículas óptimo medio que reduce los efectos colaterales sin influir sobre la respuesta terapéutica. En efecto, existe un producto que contiene partículas grandes. En el cloranfenicol el tamaño de las partículas prácticamente no influye sobre la absorción total pero sí afecta mucho el tiempo de aparición de concentraciones sanguíneas máximas de

la droga. Tras la administración de partículas de 50 μ así como de partículas de 200 μ , ocurrieron niveles máximos en una hora, con partículas de 400 μ en 2 horas y con partículas de 800 μ en 3 horas. Los cuatro preparados tuvieron la misma disponibilidad fisiológica, lo cual significa que la absorción del cloranfenicol es uniforme en una gran porción del tracto intestinal.

La reducción del tamaño de las partículas también puede originar respuestas adversas. Por ejemplo, las partículas finas de la prodroga carbonato de tricloroetilto fueron más tóxicas en ratones que las partículas regulares y gruesas.⁷ El aumento de la superficie total para las drogas hidrosolubles y quizá para las drogas básicas débiles sería de escasa utilidad. La absorción de las bases débiles suele ser limitada por el tiempo de vaciamiento gástrico y no por su disolución. Como mencionamos antes, el tamaño de las partículas sólo es importante cuando la velocidad de absorción es limitada por la velocidad de disolución en los líquidos gastrointestinales.

Nos hemos ocupado del 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 atención. En los casos en que importa el tamaño de las partículas es necesario evaluar todos los componentes que se utilizan para preparar la forma posológica y formular alguna recomendación sobre su control antes de emprender el desarrollo en gran escala de una forma posológica. Es muy recomendable determinar, optimizar, monitorear y controlar el tamaño de las partículas y su distribución, siempre que sea posible, en particular durante los primeros estudios de preformulación al decidir la forma posológica apropiada. Los métodos más comunes para determinar el tamaño de las partículas de los polvos que se emplean en la industria farmacéutica comprenden tamizado, microscopia, sedimentación y rastreo de corriente.

Tamizado. El tamizado sería uno de los métodos más antiguos para medir partículas y todavía se emplea comúnmente para determinar la distribución de tamaño de los polvos del tamaño de la malla 325 (44 μ) y más. Estos datos suelen ser una guía aproximada para evaluar materiales nuevos en lo tocante a la necesidad de molerlos. Las desventajas básicas del análisis del tamizado son el gran tamaño que debe tener la muestra y la tendencia a que los tamices se bloqueen por cargas estáticas u oclusión mecánica. Las ventajas, en cambio, son simplicidad, bajo costo y poca pericia necesaria para hacerlo.

Microscopia. La microscopia es el método más aceptado y directo para determinar la distribución del tamaño de las partículas de los polvos de tamaño subtamizable. El método es tedioso e insume mucho tiempo. Es importante la preparación del portaobjeto para contar las partículas porque la muestra debe representar la distribución del tamaño de las partículas de la muestra a granel. Óbrese con extrema precaución para conseguir una muestra representativa auténtica de la sustancia a granel. Con la técnica del cono y el fraccionamiento en cuartos se suele conseguir una muestra aceptable. La muestra debe suspenderse, dispersarse y mezclarse muy bien en un líquido que tenga

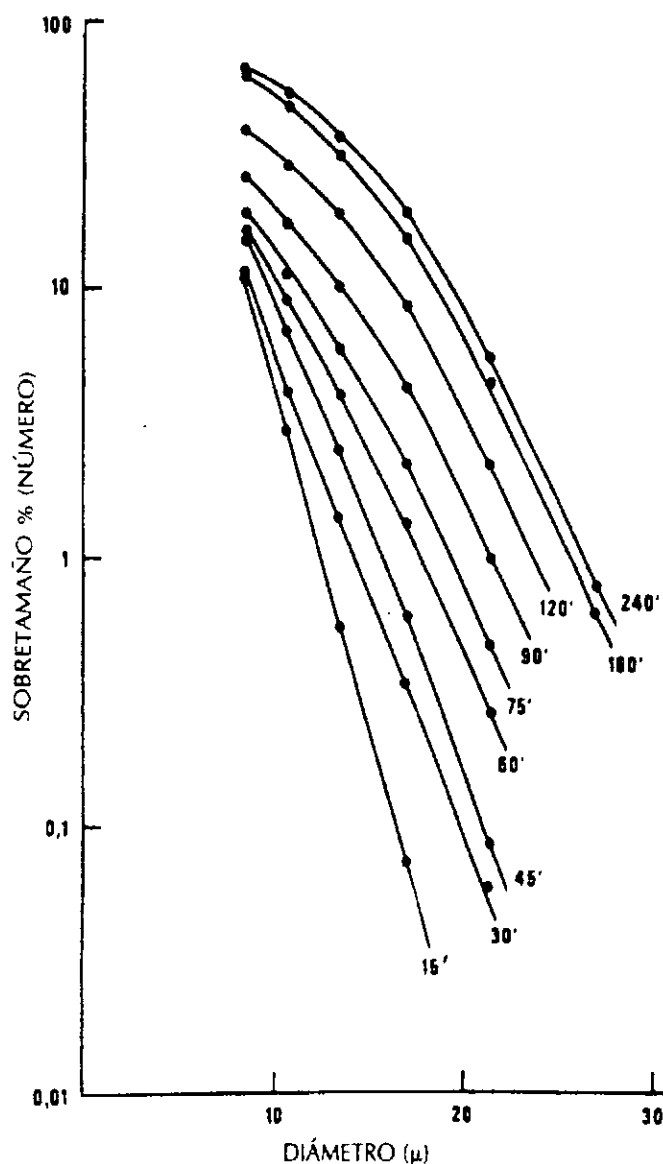


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

(Véase cap. 37 sobre *Absorción, acción y destino de las drogas*).

Conociendo el efecto de partición y la constante de disociación se puede estimar el sitio de absorción de una nueva entidad química. Presumiendo que en el estómago el pH es 1 a 3 y en el intestino delgado 5 a 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a 3) se absorberán más pronto en el estómago y las más básicas (pK_a 8) lo harán más pronto en el tracto intestinal, pero existen excepciones porque algunas drogas tienen bajos coeficientes de partición y/o se ionizan mucho en toda la gama de pH fisiológicos, aunque siempre despliegan una buena biodisponibilidad a pesar de esto.

Polimorfismo

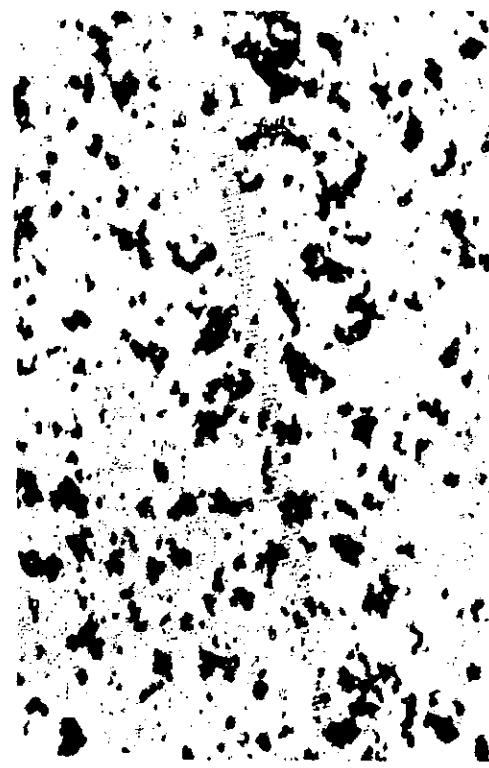
El polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se debe a que pueden ocurrir por lo menos dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula misma

puede ser de distinta forma en los polimorfos pero esto no es necesario y, en efecto, ciertos cambios de forma entrañan la formación de moléculas distintas y, por ende, no constituyen polimorfismo. A los isómeros geométricos o tautómeros, aunque sean interconvertibles y lo hagan en forma reversible, no se los puede denominar polimorfos, si bien pueden comportarse de manera confusamente similar.

Un criterio seguro para clasificar como polimórfico a un sistema es el siguiente: dos polimorfos serán de estructura cristalina distinta pero idénticos en el estado líquido o de vapor. Los isómeros dinámicos funden a temperaturas distintas, lo mismo que los polimorfos, pero los productos fundidos son de composición distinta. Con el tiempo cada uno de estos productos fundidos se convierte en una mezcla equilibrada de los dos isómeros y sus composiciones son termodependientes. Es indudable que algunos casos publicados de polimorfismo son isomerismos dinámicos porque los dos se comportan de manera muy similar.

Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemen-

un-
en-
eri-



FORMA I
SUSPENSIÓN INICIAL



FORMA I
SUSPENSIÓN A LAS 6 HORAS

Fig. 76-4. Microfotografías del cambio de tamaño de los cristales en una suspensión de la forma I de una droga experimental.

to o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbono, que en el diamante cristaliza en el sistema cúbico y en el grafito en el sistema hexagonal. En general, los distintos polimorfos de un compuesto dado tienen una estructura y propiedades tan distintas como los cristales de dos compuestos diferentes. Así, la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma de los cristales, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general, se tendría que poder obtener cristales de formas distintas de una droga y modificar así las propiedades de desempeño de ese compuesto. Para hacer esto hay que conocer el comportamiento de los polimorfos. Se han publicado muchas reseñas sobre el tema del polimorfismo. Además en la bibliografía aparecen muchas indicaciones de la importancia del polimorfismo en productos farmacéuticos. Los trabajos de Kuhnert-Brandstatter y col., con esteroides, barbitúricos y antihistamínicos representarían el estudio más intensivo que se ha hecho sobre polimorfismo y drogas. En Inglaterra, Mesley y col., valiéndose de la espectroscopia infrarroja, describieron el polimorfismo de esteroides, barbitúricos y sulfonamidas. Los estudios de preformulación suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en drogas nuevas a las cuales se prepara para hacer investigaciones preliminares en animales de experimenta-

ción. Entre los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vídrioso, la estabilización de formas metaestables, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación.

El cometido inicial del preformulador es determinar si la droga que está evaluando existe en más de una forma cristalina. Por lo general para producir la cristalización de una forma metaestable se siguen los siguientes procedimientos:³

- a) Fúndase por completo una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjeto y obsérvese la solidificación entre polares cruzados. Si luego de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o si se puede inducir ésta mediante sembrado o raspado, es probable que existan por lo menos dos formas polimórficas del compuesto. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. El superenfriamiento puede inducirse con una muestra pequeña, manteniendo el trozo fundido unos 30 segundos unos 10° por encima del punto de fusión, dejando cuidadosamente el compuesto de lado sin sacudidas físicas antes de observarlo y mediante enfriamiento rápido del compuesto.
- b) Calientese una muestra del compuesto sobre una placa

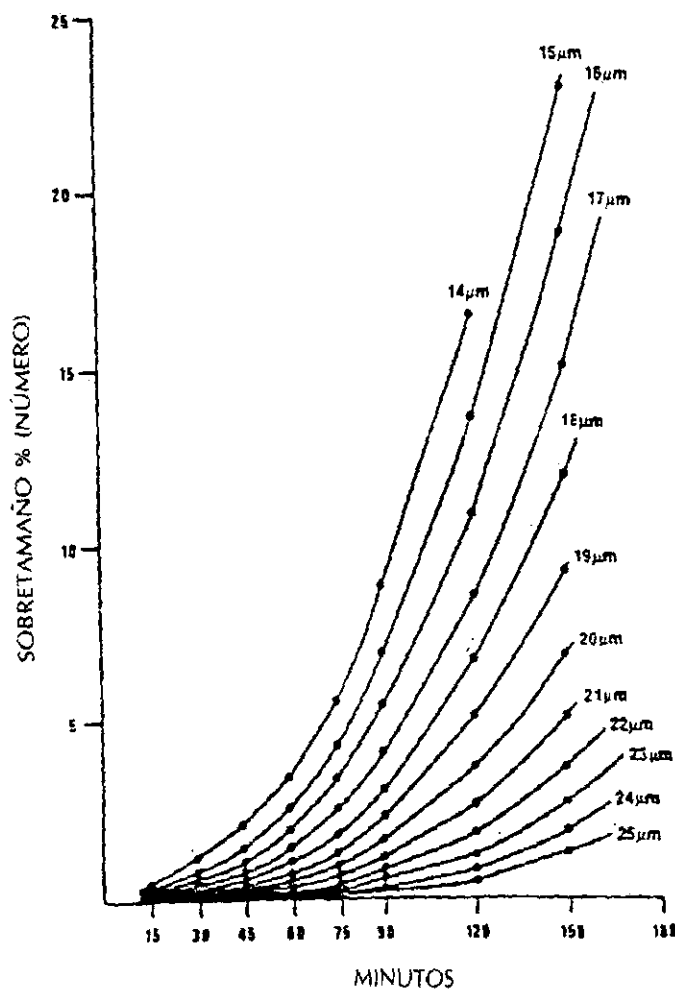


Fig. 76-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

caliente y obsérvese si ocurre una transformación sólido-sólido durante el calentamiento.

c) Súblímese una pequeña cantidad del compuesto y procúrese inducir una transformación entre el sublimado y la muestra original mezclando ambos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si los dos son polimorfos, el más estable será más insoluble y habrá de crecer a expensas de la

forma metaestable más soluble. Este proceso proseguirá hasta que la forma metaestable se haya transformado por completo en la forma estable. Si las muestras no son polimorfos, una puede disolverse pero la otra no crecerá. Si ambas son formas idénticas, no pasa nada.

d) Manténgase un exceso del compuesto en una pequeña cantidad de disolvente mantenido cerca del punto de fisión

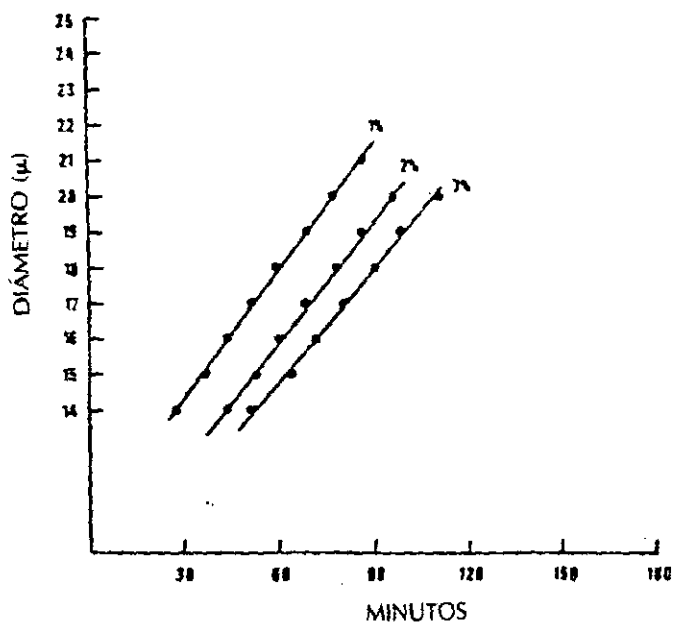


Fig. 76-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

del compuesto. Áslese el sólido suspendido. Tómese la precaución de mantener la temperatura mientras se realiza este paso. Ensáyese el material aislado con una muestra original utilizando el procedimiento que se delinea en c).

e) Recritalícese el compuesto a partir de la solución mediante enfriamiento rápido y obsérvese una porción del material precipitado suspendido en una gota del líquido madre. Luego se puede sembrar la gota con el compuesto original para verificar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo distinto, tiene que tener lugar una transformación de fase en la solución.

Una vez que se ha establecido que ocurre polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en formas posológicas.

Habiéndose comprobado que un compuesto existe en más de una forma cristalina, existen varias técnicas para identificar sus distintas fases polimórficas. Cada una de estas técnicas podría servir para identificar la fase, pero adoptando una combinación de métodos se puede aislar e identificar cada modificación cristalina. A los efectos de confirmar la presencia de más de una

forma cristalina de un compuesto, conviene identificar las modificaciones con más de un método porque a veces si se usa un solo método para confirmar los polimorfismos pueden ocurrir equívocos.

Microscopia. Para identificar polimorfos se usa la cristalografía óptica. En su reseña sobre cristalografía, Biles comenta esta aplicación. Los cristales existen en formas isotrópicas y anisotrópicas. En presencia de cristales isotrópicos la velocidad de la luz es la misma en todas direcciones, en tanto que los cristales anisotrópicos tienen dos o tres velocidades luminosas o índices de refracción. Este método requiere los servicios de un cristalógrafo avezado.

Métodos de etapa caliente. El microscopio polarizante dotado de una platina caliente o fría es muy útil para investigar polimorfos. El microscopista experimentado sabe en seguida si existen polimorfos, el grado de estabilidad de las formas metaestables, las temperaturas de transición y los puntos de fusión, los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas y si se debe aprovechar el polimorfismo como recurso para mejorar una forma posológica. Kodlers y MCrone hacen un comentario detallado de estos métodos.

Difracción de rayos X en polvos. Los materiales cristali-

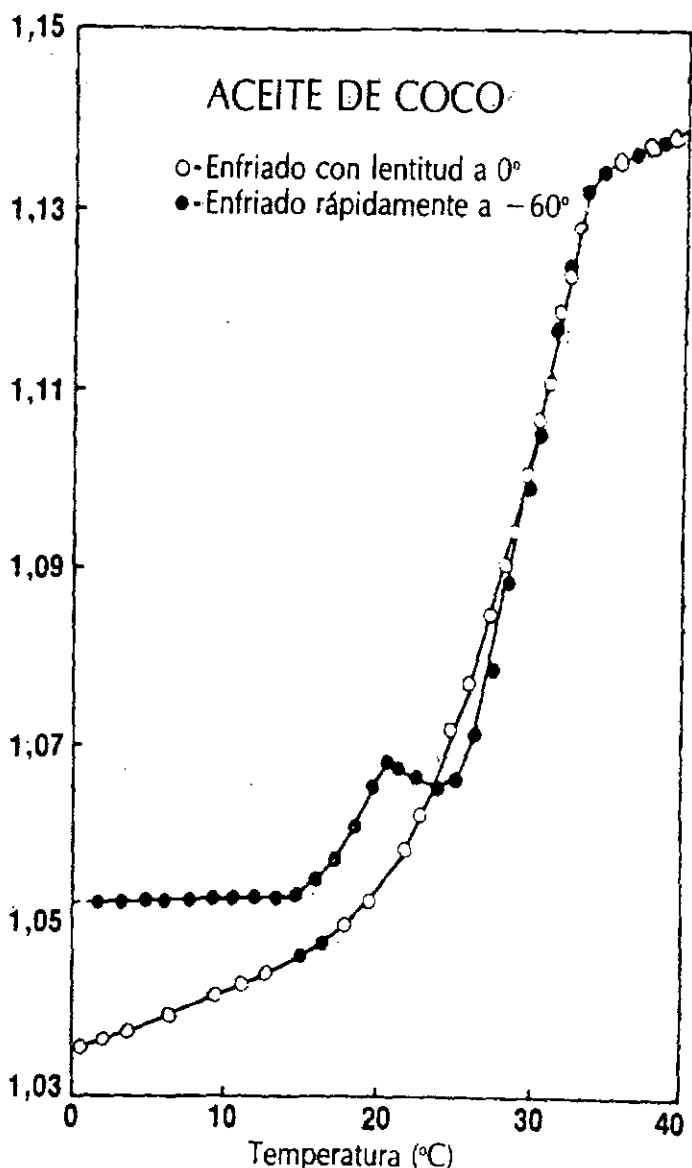


Fig. 76-7. Curvas dilatométricas, aceite de coco (teobroma) enfriado con lentitud y con rapidez.

nos pulverizados producen imágenes de difracción de rayos X características que consisten en picos en determinadas posiciones y de intensidades variables. Cada trazado del retículo cristalino es característica de un determinado polimorfo. Este método tiene la ventaja, sobre otras técnicas de identificación, en que se examina la muestra tal como se presenta. Hay que poner cierto cuidado para reducir y mantener el control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el método no es destructivo. Varios investigadores han hecho difracción de rayos X para identificar polimorfos en productos farmacéuticos.

Espectroscopia infrarroja. Este procedimiento es útil para identificar polimorfos. Deben usarse muestras sólidas porque los polimorfos de un compuesto tienen espectros idénticos cuando están en solución. La técnica se puede emplear para hacer identificaciones cualitativas y cuantitativas.

Métodos térmicos. La calorimetría de rastreo diferencial y el análisis térmico diferencial se han usado extensamente para identificar polimorfos. En ambos métodos la pérdida o ganancia calórica debida a los cambios físicos o químicos que ocurren en una muestra, se registra en función de la temperatura al calentar la sustancia a un ritmo uniforme. Las transiciones de fase producen cambios entálpicos endotérmicos y exotérmicos. Por ejemplo, la fusión, sublimación, transición sólido-sólido y la pérdida de agua suelen producir efectos endotérmicos, en tanto que la cristalización produce efectos exotérmicos. El análisis térmico permite calcular los parámetros termodinámicos para los sistemas que se evalúan. Guillory obtuvo el calor de fusión del sulfatiazol y de la metilprednisolona. Ravin y col. utilizaron la calorimetría de rastreo diferencial para seguir el índice de conversión de los polimorfos del sulfatiazol.

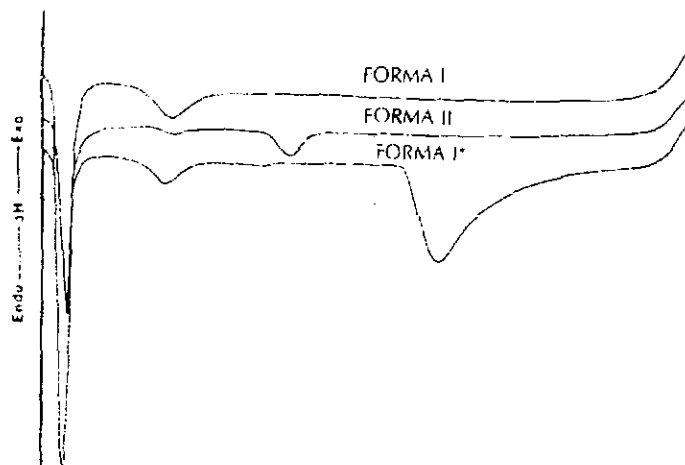
Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin e Higuchi⁴ emplearon dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de cacao midiendo el volumen específico de este aceite enfriado rápidamente y con lentitud en función del aumento de la temperatura. La presencia de una forma metaestable se manifestó por una contracción en la gama térmica de 20 a 24° (fig. 76-7). La dilatometría es de gran exactitud, pero es muy tediosa e insume mucho tiempo. No se la usa mucho.

Para estudiar el polimorfismo se usa a veces la resonancia magnética polar, la resonancia magnética nuclear y la microscopia electrónica.

Los polimorfos pueden clasificarse en dos tipos: 1) enantiotrópicos, en que una forma polimórfica puede convertirse de manera reversible en la otra modificando la temperatura o la presión, como el azufre, y 2) monotrópica, en que una forma polimórfica es inestable a todas las temperaturas y presiones, como los estearatos de glicerilo. A una temperatura y presión dadas sólo una forma polimórfica es termodinámicamente estable, pero pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables habrán de pasar a las formas de retículo estable con el correr del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacéutico se notó con la novobiocina. La droga amorfa se absorbía bien, pero al formularla en suspensión ocurría una reversión de la forma metaestable a otra cristalina más estable, de modo que se absorbía mal.

Habiéndose determinado que una droga existe en más de una forma cristalina, se deben establecer las condiciones en que se puede producir cada una de ellas. De este modo se pueden mantener las condiciones de cristalización apropiadas de flóte en flóte para asegurar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de la recristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden hacer que predomine una forma de cristal. En esta investigación preliminar, para establecer estas condiciones hay que monitorear las formas preparadas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se hizo calorimetría de rastreo diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polimorfos y que se los podría preparar satisfactoriamente. En las figuras 76-8 a 76-10 aparecen los datos respectivos para llegar a esta conclusión. Cuando se demuestra que hay polimorfos se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacéutico o biológico.

Al principio se pueden hacer pruebas de disolución para detectar diferencias en las solubilidades de equilibrio aparentes, siempre que se utilice un sistema de



$$\Delta G_t = RT \ln \frac{C_s \text{ Polimorfo A}}{C_s \text{ Polimorfo B}}$$

Esta ecuación relaciona a la solubilidad C_s de las formas polimórficas a una temperatura dada T , con las diferencias de energía libre ΔG_t . El cuadro 76-1 también contiene las diferencias de energía libre calculadas para los polimorfos. También se pueden determinar los cambios de entalpía para las diversas transiciones restando el calor de solución obtenido para la forma estable del correspondiente a la forma metaestable. Además, a cualquier temperatura en particular T , la entropía para la transición de polimorfos se puede evaluar con la siguiente relación:

$$\Delta S_t = \frac{\Delta H_{B \rightarrow A} - \Delta G_t}{T}$$

En el cuadro 76-1 también se incluyen los valores calculados para las transiciones. A la temperatura de transición el ΔG_t es igual a cero y la entropía se puede calcular despreciando el término de la energía libre en la ecuación precedente.

Las relaciones termodinámicas que acabamos de comentar se basan en la presunción de que se cumple la Ley de Henry. El conocimiento de estas relaciones termodinámicas permite que el preformulador elija de manera más racional la forma polimórfica más energética de la droga que se investiga para estudios farmacológicos adicionales y también tenga una estimación preliminar de su probable estabilidad.

Cuando un grupo de preformulación investiga de manera inadecuada las formas polimórficas de las drogas pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El crecimiento de cristales en las suspensiones, con la consiguiente falta de uniformidad, mal aspecto, mala biodisponibilidad, transformaciones que ocurren durante la molienda o granulaciones que alteran las características físicas y biológicas, respuesta farmacológica inadecuada y mala estabilidad química, son problemas típicos que se ponen de manifiesto después.

Solubilidad

Al trabajar con drogas nuevas es de extraordinaria importancia conocer algo acerca de sus características

de solubilidad, en especial en sistemas acuosos, porque deben poseer alguna solubilidad limitada en medios acuosos para suscitar una respuesta terapéutica. Si una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/ml en la gama de pH fisiológico (1 a 7) puede plantearse un problema de biodisponibilidad y hay que emprender estudios de preformulación para mejorar el problema. La solubilidad de equilibrio de la droga se debe determinar en un disolvente o sistema disolvente que no surta ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Esto se hace colocando un exceso de droga en un frasco ampolla con el disolvente. Se agita el frasco a temperatura constante y se determina periódicamente la cantidad de droga analizando el líquido sobrenadante. No se alcanza el equilibrio hasta que por lo menos dos muestras sucesivas arrojan el mismo resultado. La experiencia con determinaciones de la solubilidad indicaría que se suele alcanzar el equilibrio agitando de un día para otro (unas 24 horas). Las determinaciones de solubilidad se pueden hacer a varias temperaturas porque los productos resultantes de la droga en última instancia estarán sujetos a amplias variaciones térmicas.

Si la solubilidad de la droga es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada, hay que tomar medidas para mejorar su solubilidad. El enfoque que se adopte suele depender de la índole química de la droga y del tipo de producto que se desea preparar con ella. Si la droga es ácida o básica, su solubilidad puede ser influida por el pH. Mediante la aplicación de la ley de acción de masas se puede prever con bastante exactitud la solubilidad de las drogas que son ácidos o bases débiles en función del pH empleando las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles.

$$\begin{array}{ll} \text{Ácido débil} & \text{Base débil} \\ S_t = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) & S_t = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \end{array}$$

Existen muchas drogas que no se disuelven aunque se ajuste el pH. Las drogas que son ácidos o bases muy débiles pueden requerir un pH que está fuera de los límites fisiológicos tolerables o causar problemas de estabilidad con los componentes de la fórmula. Por ejemplo, un indol experimental tiene una solubilidad de equilibrio de unos 50 mg/ml a pH 1,2 pero al aumentar el pH de este sistema a cerca de 2, la solubi-

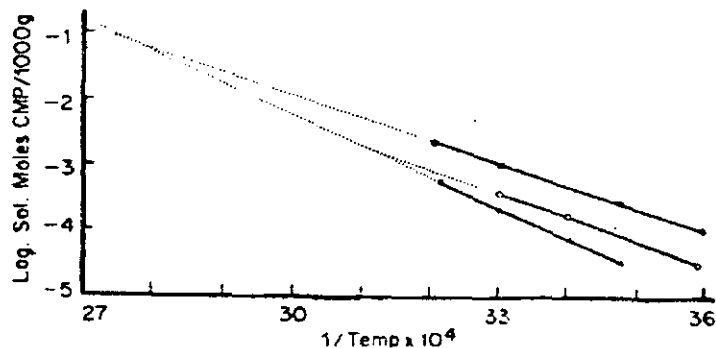


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C de palmitato de cloranfenicol. Clave: Polimorfos A —●—; B —○— y C —●—.

194

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04-123123
Clasificación Internacional (IPC): A61K9/20, A61K9/28, A61K9/36,
A61K31/496, A61P25/16, A61P25/28.
Concepto Técnico No. 4572

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP03/05226
Fecha de Presentación Internal. 19-05-2003

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 74-93 y 96	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 94-95	como se radicó inicialmente
	Folios 133-137	como se radicó el 24-06-2008
Prioridad:	Folio 1	122-05-2002, EP, 02011224.9
Respuesta del solicitante:	Folios 123-131	como se radicó el 24-06-2008
	Folios 154-159	como se radicó el 15-12-2008
	Folios 172-180	como se radicó el 19-04-2010

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: NUEVAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN FLIBANSERINA POLIMORFO A.

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otra composición farmacéutica oral tipo tableta de flibanserina, donde este agente activo sea estable en las composiciones finales, pueda ser protegido de su sensibilidad a la luz y pueda ser enmascarado su sabor amargo (folios 74-75, 89; pág. 1-2, 16).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en:

Reivindicaciones 1-23: una composición farmacéutica para administración oral, que comprende un núcleo comprimido que contiene el polimorfo A de flibanserina, mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde dicho núcleo tiene un recubrimiento de película que contiene dióxido de titanio y/o talco.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K9/20, A61K9/28, A61K9/36, A61K31/496, A61P25/16, A61P25/28.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 22-05-2002, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0526434	Benzimidazolone derivatives as 5-HT _{1A} and 5-HT ₂ antagonists.	03-02-1993
D2	US 3096248	Method of making an encapsulated tablet.	02-07-1963

Anterioridad D1 en folios 103-107 y 166, D2 en folios 108-114 y 166.

D1 se refiere a derivados de benzimidazolona activos farmacológicamente como antagonistas de receptores 5-HT_{1A} y 5HT₂ usados en el tratamiento del SNC, su proceso de preparación y las composiciones farmacéuticas que las contienen (folio 103; portada).

D2 se refiere a tabletas comprimidas teniendo un recubrimiento de material protector y los métodos para hacerlas (folio 108; col 1).

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente solicitud de patente busca protección en las reivindicaciones 1-23 para una composición farmacéutica de administración oral que comprende un núcleo comprimido que contiene el polimorfo A de flibanserina mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y un recubrimiento de película del núcleo que contiene dióxido de titanio y/o talco.

El estado de la técnica más cercano es D1 que divulga composiciones farmacéuticas solidas, tipo tabletas recubiertas, que contienen un compuesto de formula I como la flibanserina base libre (compuesto 3, folio 104, 105; pág. 10, 13) ó una sal fisiológicamente aceptable de éste, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (como talco, lactosa, estearato de magnesio, almidón de maíz, vehículos acuosos o no acuosos, polivinilpirrolidona, fosfato de sodio, manitol, sorbitol, polímeros hidrosolubles, PVP, PEG 4000-20000, entre otros) (folio 105; pág. 13).

Así, la diferencia de la solicitud con D1 es que señala específicamente a) la forma A de flibanserina como activo y b) dióxido de titanio y/o talco en la película de recubrimiento del núcleo.

Y el efecto técnico logrado por tal diferencia es que se obtiene una composición farmacéutica oral de flibanserina (forma cristalina A) para tabletas recubiertas, que permiten proteger este activo de la luz y enmascarar su sabor amargo.

De manera tal, que el Problema Técnico Objetivo de la solicitud está relacionado con

obtener una composición farmacéutica oral de flibanserina para tabletas, que permita proteger este activo de la luz y enmascarar su sabor amargo.

No obstante, se aclara primero que para un experto en la materia es de rutina común entre los parámetros de investigación preliminar de un compuesto: la detección de polimorfismo, la cantidad y tipo de polimorfos, el grado relativo de estabilidad de los mismos, sus solubilidades, puntos de fusión, efectos e interacciones con excipientes de composiciones farmacéuticas, entre otros; asimismo, es de rutina preliminar para establecer las condiciones apropiadas de preparación (solvente de cristalización, temperatura, agitación, etc.) de cada una de las formas cristalinas encontradas, monitorearlas mediante ensayos de identificación por cristalografía, difracción de rayos X, calorimetría diferencial, solubilidad, etc. que aseguren uniformidad y repetitividad en la forma cristalina obtenida con un proceso dado (Farmacia Remington 2; 17ª Edición; 1985; Pág. 1913, 1915-1916; folios 191, 193-195).

Segundo, por lo anterior y dado que D1 ya enseña que compuestos de fórmula I (incluida la flibanserina en base libre) pueden estar en forma cristalina (ej. 1 compuesto 1; folio 166; pág. 16) y ser útiles en composiciones farmacéuticas (folio 105; pág. 13), se aclara:

- a) Que para un experto en la materia no es inesperado que se pueda utilizar en composiciones farmacéuticas otra forma de flibanserina en base libre (por ej. forma cristalina A de flibanserina) diferente a la forma divulgada por D1 (compuesto 3, folio 104, 105; pág. 10, 13) y
- b) Que utilizar un recubrimiento del núcleo con dióxido de titanio y/o talco en la película para proteger un agente activo de la luz y enmascarar su sabor amargo es reconocido por un experto en la materia como lo divulga D2 al señalar que el recubrimiento de tabletas se hace con diversos fines como mejorar su textura, olor y sabor; y proteger los ingredientes de la tableta del deterioro y destrucción por la humedad, luz, aire, etc., mediante el uso de diversas sustancias adecuadas protectoras de la luz como óxido de titanio y/o talco ó colorantes en las películas de recubrimiento (folio 108-111; col. 1-5, 8).

Por consiguiente, para un experto en la materia, y acorde con las divulgaciones de D1 y D2 una composición farmacéutica oral para tabletas recubiertas que contenga otra forma de flibanserina en base libre (forma cristalina A de flibanserina) y una película de recubrimiento del núcleo con dióxido de titanio y/o talco, no tiene nivel inventivo.

Adicionalmente, teniendo en cuenta las graficas anexas sobre higroscopicidad (folio 160) y comportamiento térmico (161-165) de la forma cristalina A de flibanserina respecto a la flibanserina.HCl, se encuentra que esta información no es conducente a exponer un efecto inesperado ó ventaja de la materia reclamada (composición) respecto al estado de la técnica mas cercano, dado que:

- ° La flibanserina.HCl (sal de clorhidrato de flibanserina) no es un patrón de comparación adecuado para reconocer que la forma cristalina A de flibanserina (en base libre) en la composición reclamada genera un efecto inesperado respecto al estado de la técnica más cercano que es la flibanserina en base libre y sus composiciones farmacéuticas de D1 (compuesto 3, folio 104, pág. 10 y folio 105, pág. 13).

- ° La solicitud estaba encaminada a resolver un problema relacionado con la necesidad de obtener otra composición farmacéutica oral sólida tipo tableta de flibanserina, donde este agente activo sea estable en las composiciones finales, pueda ser protegido de su sensibilidad a la luz y pueda ser enmascarado su sabor amargo (folios 74-75, 89; pág. 1-2, 16); y no con un problema de higroscopicidad de la flibanserina en formas farmacéuticas sólidas tipo tableta.

5. Respuesta al solicitante

El solicitante no anexa un nuevo capítulo reivindicatorio, por tanto, para la evaluación se ha tenido en cuenta el último capítulo presentado (folios 133-137).

En relación con el nivel inventivo, el solicitante declara:

- Que el objeto de la solicitud es una composición farmacéutica que comprende un núcleo que contiene el polimorfo A de flibanserina como base libre en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y un recubrimiento que envuelve el núcleo, mientras que D1 se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen flibanserina clorhidrato (folio 174; pág. 3 de respuesta).

A la anterior observación, se reitera lo señalado en la anterior respuesta (folio 169), que D1 no sólo se refiere a composiciones que contienen flibanserina clorhidrato sino también a composiciones farmacéuticas de tabletas recubiertas que contienen la flibanserina en base libre junto con excipientes farmacéuticamente aceptables (compuesto 3, folio 104, pág. 10 y folio 105, pág. 13).

- Que el polimorfo A de flibanserina como base libre presenta propiedades de estabilidad superiores a las de la flibanserina clorhidrato revelada en D1, que no fueron enseñadas ni sugeridas en D1 y por tanto no podían ser derivadas de manera obvia o evidente a partir de dicho documento; solicita que se tengan en cuentas las pruebas comparativas (*higroscopicidad, comportamiento térmico*) presentadas que demuestran las ventajas del compuesto acá reivindicado frente a D1 (folio 174-175; pág. 3-4 de respuesta)... y establece que la flibanserina de D1 no es adecuada para ser empleada en composiciones farmacéuticas orales y que D1 no puede ser considerada para evaluar el nivel inventivo de la solicitud (folio 176; pág. 5 de respuesta).

Al respecto, y como se señaló en la anterior respuesta (folio 169), se reitera:

- ° Que el objeto de la solicitud es una composición farmacéutica no un compuesto (polimorfo A de flibanserina como base libre), señalando que la patentabilidad de dicha forma cristalina específica y composiciones farmacéuticas que la contienen se encuentra en trámite bajo la solicitud CO04-16766 (WO0314079) y que dichas pruebas comparativas (de compuestos y no de composiciones) no permiten reconocer un efecto inesperado con la composición reclamada respecto al estado de la técnica más cercano.
- ° Asimismo, se aclara que la flibanserina.HCl (sal de clorhidrato de flibanserina) no es un patrón de comparación adecuado para reconocer que la forma cristalina A de flibanserina (en base libre) en la composición reclamada genera o conduce a un efecto inesperado respecto al estado de la técnica más cercano que es la flibanserina en base libre y sus composiciones farmacéuticas de D1 (compuesto 3, folio 104, pág. 10 y folio 105, pág. 13).

198

- ° Por tanto, dado que D1 indica que composiciones farmacéuticas solidas, tipo tabletas recubierta que contienen un compuesto de formula I como la flibanserina base libre (compuesto 3, folio 104, 105; pág. 10, 13) ó una sal fisiológicamente aceptable de éste junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, debe considerarse D1 en la evaluación de nivel inventivo de la solicitud.
- Que a pesar de compartir una representación química común, es difícil imaginar obtener la composición farmacéutica del polimorfo A de flibanserina reivindicada y las propiedades de la misma a partir de D1 donde no se menciona específicamente dicho polimorfo y/o se enseñan o sugieren las propiedades físicas y/o ventajas que podría tener la misma... y que el salto tecnológico yace en la eficacia farmacéutica obtenida por una mayor estabilidad del ingrediente activo (folio 176; pág. 5 de respuesta).

En referencia a lo anterior, es necesario precisar primero que tal como se explica en el numeral de nivel inventivo, dado que D1 ya enseña que compuestos de formula I (incluida la flibanserina en base libre) pueden estar en forma cristalina (ej. 1 compuesto 1; folio 166; pág. 16) y ser útiles en composiciones farmacéuticas (folio 105; pág. 13), se aclara que para un experto en la materia no es inesperado que se pueda utilizar en una composición farmacéutica otra forma de flibanserina en base libre (por ej. forma cristalina A de flibanserina) diferente a la forma divulgada por D1 (compuesto 3, folio 104, 105; pág. 10, 13).

Segundo, reiterar que la flibanserina.HCl (sal de clorhidrato de flibanserina) no es un patrón de comparación adecuado para reconocer que la forma cristalina A de flibanserina (en base libre) en la composición reclamada genera o conduce a un efecto inesperado respecto al estado de la técnica más cercano que es la flibanserina en base libre y sus composiciones farmacéuticas de D1 (compuesto 3, folio 104, pág. 10 y folio 105, pág. 13).

Tercero, señalar que en la primera respuesta el solicitante reconoció que el efecto técnico estaba generado por el recubrimiento, dado que la estabilidad de la flibanserina mejoró al adicionar una significativa cantidad de dióxido de titanio y/o talco a la mezcla de recubrimiento, por lo que consideraba que la composición reclamada tenía nivel inventivo (folio 128); no obstante, la oficina encontró que este efecto técnico no es inesperado de acuerdo con la evaluación de nivel inventivo.

- Que aunque D2 señale el recubrimiento de tabletas con diversos fines como proteger los ingredientes del deterioro y la luz, mediante el uso de sustancias como oxido de titanio y/o talco o colorantes en las películas de recubrimiento, tal como el recubrimiento de la solicitud, la materia reclamada se debe tener como inventiva toda vez que D1 y D2 por si solos o combinados no dan lugar a la composición específica reivindicada, i.e. una composición conteniendo como principio activo el polimorfo A de flibanserina... de hecho D1 y D2 no divulgan específicamente los componentes de la composición reivindicada y además dicha composición presenta una estabilidad mejorada en comparación con composiciones similares del estado del arte (folio 176; pág. 5 de respuesta).

Frente a estas observaciones, se aclara primero que tal como se explica en el numeral de nivel inventivo, dado que D1 ya enseña que compuestos de formula I (incluida la flibanserina en base libre) pueden estar en forma cristalina (ej. 1

compuesto 1; folio 166; pág. 16) y ser útiles en composiciones farmacéuticas (folio 105; pág. 13), se aclara:

- a) Que para un experto en la materia no es inesperado que se pueda utilizar en una composición farmacéutica otra forma de flibanserina en base libre (por ej. forma cristalina A de flibanserina) diferente a la forma divulgada por D1 (compuesto 3, folio 104, 105; pág. 10, 13) y
- b) Que utilizar un recubrimiento del núcleo con dióxido de titanio y/o talco para proteger un agente activo de la luz y enmascarar su sabor amargo es reconocido por un experto en la materia como lo divulga D2 (folio 108-111; col. 1-5, 8).

En consecuencia, para un experto en la materia y acorde con las divulgaciones de D1 y D2 una composición farmacéutica oral para tabletas recubiertas que contenga otra forma de flibanserina en base libre (forma cristalina A de flibanserina) y una película de recubrimiento del núcleo con dióxido de titanio y/o talco, no tiene nivel inventivo.

Segundo, que en la solicitud e información anexa no existe información relacionada con que la composición reclamada presente una estabilidad mejorada en comparación con composiciones similares del estado del arte; puesto que la información anexa es referida a graficas de higroscopicidad (folio 160) y comportamiento térmico (161-165) de la forma cristalina A de flibanserina respecto a la flibanserina.HCl, pero se encuentra que esta información no es conducente a exponer un efecto inesperado o ventaja de la materia reclamada respecto al estado de la técnica más cercano, dado que:

- ° La flibanserina.HCl (sal de clorhidrato de flibanserina) no es un patrón de comparación adecuado para reconocer que la forma cristalina A de flibanserina (en base libre) en la composición reclamada genera o conduce a un efecto inesperado respecto al estado de la técnica más cercano que es la flibanserina en base libre y sus composiciones farmacéuticas de D1 (compuesto 3, folio 104, pág. 10 y folio 105, pág. 13).
 - ° Además, la solicitud estaba encaminada a resolver un problema relacionado con la necesidad de obtener otra composición farmacéutica oral sólida tipo tableta de flibanserina, donde este agente activo sea estable en las composiciones finales, pueda ser protegido de su sensibilidad a la luz y pueda ser enmascarado su sabor amargo (folios 74-75, 89; pág. 1-2, 16); y no con un problema de higroscopicidad de la flibanserina en formas farmacéuticas sólidas tipo tableta.
- Que solicita tener en cuenta que la solicitud se consideró novedosa e inventiva en el reporte de examen preliminar (IPER) (folio 177; pág. 6 de respuesta).

Al respecto, se reitera que cada Oficina tiene plena autonomía para analizar y evaluar el contenido de los documentos citados en la búsqueda internacional, así como las conclusiones del reporte de examen preliminar (IPER), con fin de realizar objetivamente el análisis de patentabilidad de la invención. Cabe la pena mencionar que el documento D1 también ha sido considerado relevante durante la evaluación de la solicitud en las Oficinas de Europa y de Estados Unidos.

200

6. Conclusión

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1-23 (folio 133-137).

Bogotá, D.C.

CONCEPTO TECNICO No. 4572	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--