

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 3
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

161
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-074968-00004-0000

Fecha: 2007-11-28 16:40:08 Dep: 2020 NUEVAS CREACIONES
Trá: 11 PATENTILYII Lvs: 378 FASE NACIONAL
Act: 538 PLICION Folios: 2

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 05.074.968
Asunto : Solicitud de Patente para **FORMULACIONES FARMACEUTICAS LIQUIDAS DE PALONOSETRON**
Solicitante : **HELSINN HEALTHCARE SA**
Clase : A61K 031/4747, A61P 001/008
Publicada en : La Gaceta No. 576 Del 31 de mayo de 2007
Fecha de Solicitud : 29 de julio de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo I del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$404.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 36155 de 28 de diciembre de 2006.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-14871-841-001-9
ASGU/GG/ID-113375/WPC14871
No. M-2007-113375/ASG

162

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-074968-00004-0000

FECHA DE EMISION: 28/11/2007
 VALOR: 49,592,000.00
 MONEDA: PESOS COLOMBIANOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 94,041
 FECHA : NOVIEMBRE 19 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48825375	19/11/2007	49,592,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	B5 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	404,000.00
TOTAL :			\$ 404,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

020:14891-841-001-9.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 05-74968

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 576 DE

FECHA 31 DE MAYO DE 2007 EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 31 DE AGOSTO DEL 2007

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 _____

NO ☒ X _____

and et al. (1990). Thus, oxygen-sensitive substances should be screened for with a range of antioxidants. It should also be noted that linopirite has a catalase hydrolase activity (p. Shaw et al. 1977).
To control stability and can interfere with the bulk drug, formulation excipients. The effect of metal ions on the auto-oxidation stability of indoprofen sodium (Thakur et al. 1993). In this case, the metal ions were able to provide, more or less, a suitable reaction pathway.
To control degradation (catalysis) or being involved in the production of radicals, especially in the presence of oxygen. The formation of these radicals by the action of light or heat, and propagate the reaction until they are removed by side reactions that break the chain (Scott 1988). Free radical oxygenated by formation methods in solution such that reactions can be initiated (potentials) or the auto-oxidation of dopamine by metal ions (Poirier

Ethylene Diamine (EDTA) and Chelating Agents

in the presence of metal ions in degradation reactions, the inclusion of a chelating agent. The most commonly used chelating agent are the various salts of 2,2-bis(hydroxyethyl)acetic acid (HEDTA), diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) and nitrilotriacetic acid (NTCA) have been assessed for their efficiency in metal reductions (Tennant et al. 1982).

values of $pK_1 = 2.0$, $pK_2 = 2.7$, $pK_3 = 6.2$ and $pK_4 = 10.4$ at 20°C. General EDTA with metal ions can be described by



where the dianion salt is used because of its greater solubility, hence



it is apparent that the dissociation (or equilibrium) will be sensitive to the pH, therefore, this will have implications for the formulation.

The complex formed by EDTA-metal ions is characterized by the stability constant, K . This is derived from the reaction equation and is given by

$$K = \frac{[MY^{(n-4)+}]}{[M^{n+}][Y^{4-}]} \quad (11)$$

(expressed as $\log K$) of some metal ion-EDTA complexes are shown in Table 6.3. An example of a metal ion-EDTA complex is shown in Figure 6.16.

assumes that the fully ionized form of EDTA⁴⁻ is present in solution, however, other species will be present, i.e., HEDTA³⁻, H₂EDTA²⁻ and H₃EDTA⁻ as well as H₄EDTA. Thus the stability constants become conditional upon pH.

can be calculated for the total uncombined EDTA (in all forms) to the form an apparent stability constant becomes K_{app} , such that

Table 6.3
Metal ion-EDTA stability constants.

Ion	$\log K$	$\log K_f$	Ion	$\log K$	$\log K_f$	Ion	$\log K$	$\log K_f$
Ag ⁺	7.3	-4.2	Co ²⁺	15.0	4.3	Fe ²⁺	25.3	13.1
Li ⁺	5.8	-4.2	Ni ²⁺	18.6	6.5	Y ³⁺	11.2	6.2
Na ⁺	1.7	-10.3	Cu ²⁺	18.8	8.8	Cy ³⁺	24.0	12.0
Al ³⁺	8.7	-3.3	Zn ²⁺	16.7	4.7	Co ³⁺	15.9	5.9
Ca ²⁺	10.6	4	Co ³⁺	16.0	4.8	La ³⁺	15.7	5.7
Si ²⁺	5.9	-1.4	Ni ²⁺	21.8	9.9	Sc ³⁺	23.1	11.1
Ba ²⁺	7.8	-1.2	Fe ³⁺	17.0	6.0	Gd ³⁺	20.5	8.5
Mn ²⁺	13.8	1.8	Al ³⁺	16.3	4.3	Eu ³⁺	24.8	12.8
Fe ²⁺	14.3	1.9	Bi ³⁺	27.0	15.0	Th ⁴⁺	23.2	11.2

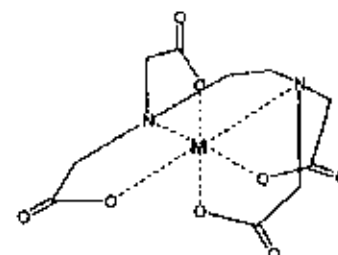
NOTE: $\log K_f$ values calculated for pH 7.5.

$$\alpha = \frac{[EDTA]_{unbound}}{[EDTA^{4-}]} \quad (12)$$

Thus

$$K_{app} = \frac{K}{\alpha} \text{ or } \log K_{app} = \log K - \log \alpha \quad (13)$$

Figure 6.16 Structure of metal-EDTA complex.



However, it is the reported stability constant, K_{stab} , and its values in the calculated form

$$\log K_{\text{stab}} = \log K_{\text{stab}}^{\text{calc}} + \log \left(\frac{1}{1 + \frac{K_{\text{stab}}^{\text{calc}}}{K_{\text{stab}}^{\text{calc}} + 1}} \right) + \log \left(\frac{1}{1 + \frac{K_{\text{stab}}^{\text{calc}}}{K_{\text{stab}}^{\text{calc}} + 1}} \right) + \dots \quad (14)$$

The calculated stability constants of some metal-EDTA complexes are given

EDTA ⁴⁻	10.65
EDTA ³⁻	10.45
EDTA ²⁻	10.34
EDTA ¹⁻	9.9
EDTA ⁰	9.1

in some and ternary complexes will exist, however, with barium, magnesium and bar-

ium will be complexed in it.

As well as EDTA, it is occasionally used and sometimes there are a number of re-

lating the absorption of drugs. It is also used in some cases as a complexing agent.

It is also used in some cases as a complexing agent. It is also used in some cases as a

complexing agent. It is also used in some cases as a complexing agent.

It is also used in some cases as a complexing agent. It is also used in some cases as a

complexing agent. It is also used in some cases as a complexing agent.

It is also used in some cases as a complexing agent. It is also used in some cases as a

complexing agent. It is also used in some cases as a complexing agent.

It is also used in some cases as a complexing agent. It is also used in some cases as a

complexing agent. It is also used in some cases as a complexing agent.

It is also used in some cases as a complexing agent. It is also used in some cases as a

complexing agent. It is also used in some cases as a complexing agent.

It is also used in some cases as a complexing agent. It is also used in some cases as a

complexing agent. It is also used in some cases as a complexing agent.

It is also used in some cases as a complexing agent. It is also used in some cases as a

complexing agent. It is also used in some cases as a complexing agent.

It is also used in some cases as a complexing agent. It is also used in some cases as a

complexing agent. It is also used in some cases as a complexing agent.

pH and Toxicity Requirements

pH Considerations

Clearly, a parenteral product should be formulated with a pH close to physiological, unless stability in stability considerations preclude this. Often the pH selected for the product is a compromise between the pH of maximum stability and physiological acceptability.

The first step in selecting a suitable formulation pH will be the generation of pH

stability and pH-stability profiles. This type of information is often available in the prod-

uct data packages. The target pH for maximum physiological acceptability is approx-

imately pH 7.4. In practice, however, a reasonably wide pH range can be tolerated, particularly

when dosing is via the IV route, and dilution with blood is rapid. In these circumstances pHs

ranging from 2 to 12 can be tolerated although formulations at the extremes of this range are

not recommended. The dilution rate is slower when administration is via the intramuscular

route and decreases further when the subcutaneous route is used. For this reason, pH ranges

of 3 to 11 and 3 to 6, respectively, are recommended for these routes (Scribney, 1999). Relativ-

products are formulated at a slightly acidic pH because of solubility or stability considera-

tions, and the vast majority of heparin products have a pH between 3 and 9. A pH outside this

range should be avoided if possible, since a pH of greater than 9 can cause tissue necrosis.

Whereas a pH of less than 3 may cause pain and irritation (Jellin and Boylan, 1992). Never-

theless, products with extreme pH values are encountered. Vitamin B₁₂ injection (pharmacia-

solutions) is formulated at pH 1.2, whereas heparin sodium (glycopyrrate) is formulated at

pH 2-3. Both products are for intramuscular administration. When a pH at the extreme of the

range, it is advisable to conduct *in vivo* studies to assess the level of pain on injection (see the

route). It is also advisable to consider the level of irritation in the subcutaneous or intramuscular

acceptable ranges is necessary, and administration is via the subcutaneous or intramuscular

route. It is also advisable to consider the level of irritation in the subcutaneous or intramuscular

acceptable ranges is necessary, and administration is via the subcutaneous or intramuscular

route. It is also advisable to consider the level of irritation in the subcutaneous or intramuscular

acceptable ranges is necessary, and administration is via the subcutaneous or intramuscular

route. It is also advisable to consider the level of irritation in the subcutaneous or intramuscular

to the risk of forming an insoluble precipitate.

preferable to avoid the combination of anionic drugs with cationic buffers (or vice versa) due

to the risk of forming an insoluble precipitate. It is also advisable to avoid the combination of anionic drugs with cationic buffers (or vice versa) due

to the risk of forming an insoluble precipitate. It is also advisable to avoid the combination of anionic drugs with cationic buffers (or vice versa) due

to the risk of forming an insoluble precipitate. It is also advisable to avoid the combination of anionic drugs with cationic buffers (or vice versa) due

to the risk of forming an insoluble precipitate. It is also advisable to avoid the combination of anionic drugs with cationic buffers (or vice versa) due

to the risk of forming an insoluble precipitate. It is also advisable to avoid the combination of anionic drugs with cationic buffers (or vice versa) due

Table B.1
Buffers used in approved parenteral products.

Buffer	pH Range
Acetate	3.8–5.8
Ammonium	8.25–10.25
Aspartate	3.0–5.0
Benzoin	6.0–7.0
Bicarbonate	4.3–11.0
Citrate	2.1–6.2
Dibenzoylserine	8.0–10.0
Glycine	6.8–10.8
Lactate	2.1–4.1
Phosphate	3.0–8.0
Succinate	3.7–6.6
Tartrate	2.0–5.3
Tris(hydroxymethyl)aminomethane (THAM)	7.1–8.1

Source: Adapted from *Handbook of Parenteral Formulations*, 2nd ed., by J. H. T. (1988), P. (1988) and S. (1988).

Parenteral products should be isotonic; typically, osmolarities between 280 and 320 mOsm/L are tolerated during formulation. Tonicity is essential for IVPs, but again, tonicity can be tolerated in SVPs, since either rapid dilution with blood or the product itself will be diluted with an LVP prior to administration. Hypertonic solutions are preferable to hypotonic solutions because of the risk of hemolysis with the latter. Fortunately, hypotonic formulations can be easily adjusted with excipients, often sodium chloride, to raise osmolarity. Mannitol, dextrose, and glycerol can also be used for this purpose and may be preferable if the use of sodium chloride is likely to have an adverse effect on the formulation. Gupta et al. (1988) found that the presence of 0.9 percent w/w sodium chloride reduced the release rate of a drug (Abbott-72517.HCl) by a factor of 3. Tonicity adjusters also function to increase the stability of lyophilized formulations.

CHOICE OF EXCIPIENTS

When selecting excipients for parenteral products, the most important “rule” to bear in mind when formulating is the “keep it simple” principle. Wherever possible, formulations should be composed of excipients which have an established use in parenteral products administered to humans. Both the excipient concentration, rate

FIFTH EDITION
REVISED

CRC PRESS
PHARMACY
EDUCATION
SERIES

Strauss's
**FEDERAL
DRUG LAWS
and
EXAMINATION
REVIEW**

Steven Strauss, Ph.D., R.Ph.



CRC PRESS

Strauss's Federal Drug Laws and Examination Review, Fifth Edition (revised)

de Steven Strauss - 2000 - 442 páginas

This revised fifth edition maintains and enhances the features that made the previous four best-selling and highly acclaimed editions (formerly entitled Strauss...

labeling does not bear dosage limitations. The FDA recognized that many human OTC drug products are safe and suitable for frequent and often prolonged use. Such drug products are marketed without dosage limitations and typically the contents of the retail package are used in a relatively short time. Examples of such human OTC drug products are: medicated shampoos and topical lotions, creams, ointments, fluoride toothpaste, and rubbing alcohol. The FDA Commissioner believed that given the high market volume of these types of preparations, their safety and their quick rate of consumption, the advantage of expiration dating to the consumer may not be worth the added costs, ultimately borne by the consumer.

The agency also concluded that a few products ordinarily consumed as human foods, but also marketed as drugs, would be more appropriately regulated under good manufacturing practice regulations for foods. Examples of products that the agency believed would be covered by the proposed exemption are: (1) candy cough drops that are formulated entirely of ingredients ordinarily consumed as human foods or ingredients of human food products; and (2) sodium bicarbonate labeled for use as an antacid, but ordinarily used as an ingredient of human foods under the more common "baking soda" label.

Prescription Labels

Of interest to practicing pharmacists is the requirement that expiration dating does not extend to drugs dispensed pursuant to a medication order or prescription from a prescriber. While a number of pharmacists voluntarily indicate an expiration date on the prescription label of a drug container given to a patient, such information is not required by federal law. The regulation of pharmacists' practice rests with the states by virtue of their "police power."

In one interesting case, the Pharmaceutical Society of the State of New York (PSSNY) objected to a proposed New York state law which would have required the inclusion of an expiration date on drugs dispensed there (17). In their opinion, a valid expiration date cannot be determined for a drug once it has been removed from the manufacturer's container. The nature of the drug, moisture content, environment, temperature and other factors affect the stability of a drug after it has left the pharmacy. Expiration dates determined by the manufacturer at the time of packaging are not valid after a stock bottle has been opened for dispensing prescriptions. This is substantiated by the current edition of the United States Pharmacopoeia, which states that "The manufacturer can guarantee the quality of a product up to the time designated as its expiration date only if the product has been stored in the original container under recommended storage conditions" (18). The PSSNY also claimed that there is no need to place expiration dates on prescription labels because patients are instructed not to store medications for reuse. With an expiration date on a prescription label, the patient might be misled into taking leftover medication without professional advice. In the rules for GMP implementation dated September 29, 1978 (1), however, the agency sup-

ported legislative proposals to provide expiration dating on all prescription drugs dispensed to consumers.

Storage Conditions

Expiration dates are related to the storage conditions as stated in the labeling which, in turn, is determined by stability studies. The same is true for products reconstituted at the time of dispensing. Labeling must bear information for both the reconstituted and the original drug (unreconstituted) product with appropriate storage conditions. Throughout even the earliest GMP regulations, it was obvious that expiration dating cannot be separated from stability testing requirements. It follows that stability testing has to be related to the labeled storage conditions. Currently, the definitions that are most helpful are those which appear in the USP's General Notices (18) (Table 1).

The manufacturer of the drug may specify any storage condition on the label, including a specific temperature range, so long as the expiration date is justified by stability studies reasonably related to those conditions (19). For establishment of expiration dates, the stability test program should assure not only the chemical integrity of the product (within appropriate limits) but physical and microbiological integrity as well. It should be noted

Table 1
USP Storage Temperatures

Cold —Any temperature not exceeding 8°C (46°F).
Cool —Any temperature between 5° and 15°C (45° and 59°F). (An article for which storage in a cool place is directed may, alternatively, be stored in a refrigerator, unless otherwise specified.)
Room Temperature —The temperature prevailing in a working area.
Controlled Room Temperature —A temperature maintained thermostatically between 15° and 30°C (59° and 86°F).
Warm —Any temperature between 30° and 40°C (86° and 104°F).
Excessive Heat —Any temperature above 40°C (104°F).
Refrigerator —A cold place in which the temperature is maintained thermostatically between 2° and 8°C (36° and 46°F).
Freezer —A cold place in which the temperature is maintained thermostatically between -20° and -10°C (-4° and 14°F).

Table 2

Factors to Consider in Determining an Expiration Date

- Stability of active ingredients
- Interaction between active and inactive ingredients
- Manufacturing processes
- Dosage form
- Container closure system
- Conditions under which the drug product is shipped, stored and handled by wholesalers and retailers
- Length of time between initial manufacture and final use

that current regulations do not specify temperature, time interval, or number of tests to be conducted for stability testing. Recently the FDA published a draft guideline for submission of supporting documentation for stability studies on

human drugs and biologics (20). It is important, however, to understand that there are other factors to be considered besides the stability of the active ingredients in determining a suitable expiration date (Table 2).

Unit Dose Repackaging and the FDA

Hospital pharmacists should be aware of the Food and Drug Administration's Compliance Policy Guide No. 712b.1, dated March 1, 1984. This guide stated that no regulatory action will be initiated against any unit dose repackaging firm, including shared services, or drug product in a unit dose container meeting all other conditions of the FDA's repackaging requirements solely on the basis of the failure of the repackaging firm to have stability studies supporting the expiration dates used. According to the agency, such studies are not always necessary for the protection of health or for assurance of stability of the drug even though current good manufacturing practice regulations require that expiration dates used on unit-dose containers be supported by such tests. To avoid action by the FDA, a unit-dose container must comply with compendial (Class A or B) standards, and the expiration dating period must not exceed its months. In addition, the 36-month period must not exceed 25 percent of the remaining time between the date of repackaging and the expiration date on the original manufacturer's bulk container and the bulk container has not been previously opened. The policy applies only to solid and liquid oral dosage forms in unit containers, not to antibiotics or drugs with well-known stability problems, e.g., nitroglycerin.

With respect to an individual hospital pharmacy's repackaging of drugs into unit dose form, the issue is whether the repackaging constitutes manufacturing or whether it is part of the practice of pharmacy. If it is the latter, then FDA lacks authority; the practice of pharmacy, as mentioned earlier, is regulated by the individual states, not the federal government.

The American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) has published guidelines for repackaging oral solids and liquids in single unit and unit-dose packages. These guidelines were developed by ASHP and the American Society of Consulting Pharmacists (ASCP). With regard to expiration dating, the guidelines simply provide that "it is the responsibility of the pharmacist . . . to determine the expiration date to be placed on a package" and that "this date must not be beyond the original package" (21). FDA has acknowledged the guidelines and has commended ASHP and ASCP for having developed it; it may be that this recommendation derives from FDA's belief that the guidelines are written in the same spirit as the agency's good manufacturing practice regulations.

*Claims relate to the amount of moisture permeation.

Prohibited Acts

Section 301 of the Act establishes that the introduction, delivery or introduction, or receipt in interstate commerce of any drug that is adulterated or misbranded is prohibited.

The FDA considers a drug misbranded when an expiration date is scientifically unsupportable. In such cases, it has charged that pursuant to Section 502(a) of the Act, the product was misbranded in that the labeled expiration date was a false and misleading statement because it implied that the product would be stable for a stated period of time when that claim could not be justified. Under Section 501, a drug is deemed adulterated if it is not manufactured in conformance with current GMPs. Further, Section 302(a) states that a drug is misbranded if it is a compendial drug and is not packaged or labeled as prescribed therein. The expiration date of a drug, when it is required, must appear on the label of the immediate container and also the outer package if any, unless it is easily legible through such outer package, i.e., window cartons. However, when single-dose containers are packed in individual cartons, the expiration date may properly appear on the individual carton instead of the immediate product container (21).

From the standpoint of criminal liability for violation of a statute, the pharmacist is not required to comply with FDA or ASHP's expiration guidelines (see boxed item) because neither has the effect of a law. However, civil liability is another matter. The standard used to determine if a professional has breached his legal duty of care is whether he possessed and exercised skill and knowledge of a member of the profession in good standing in the same or similar community. In determining whether the professional acted reasonably, courts look to existing standards of practice for guidance. Both the FDA and ASHP expiration date guidelines may be considered standards

período de muestreo. Un muestreador centrífugo (*Bio-test*) arrastra el aire dentro del muestreador y envía el aire y los microorganismos que contiene hacia afuera, contra una tira de agar nutritivo. Este muestreador es portátil y se puede desinfectar para llevar donde se lo necesite.

El método más usado sería el de exponer placas de agar nutritivo a los microorganismos que sedimentan del aire. Si interesan en particular los gérmenes patógenos, puede ser que se requieran placas de agar sangre. Con este método también se deben programar cuidadosamente los sitios para la recolección de las muestras. El período de exposición debe ser uniforme cada vez para poder hacer comparaciones. El período de exposición puede variar según se considere necesario en determinadas circunstancias, pero a veces ni siquiera en una hora se recoge algún microorganismo en las condiciones de uso de un área aséptica bien controlada.

Los microorganismos de las superficies se pueden muestrear con placas de agar nutritivo diseñadas especialmente, pues son de superficie convexa (*Rodac Plates*). Con estas placas se hace rodar la superficie elevada del agar sobre las superficies planas o irregulares que se han de ensayar. El agar toma los microorganismos y éstos proliferan durante la incubación ulterior.

Los resultados de estas pruebas son muy útiles para que el personal de limpieza, de producción y de control de calidad conozca el nivel de contaminación de un área dada, pero también sirven para detectar fallas

del control ambiental como de los equipos en los equipos para limpiar el aire o la presencia de un personal que dispersa gran cantidad de bacterias sin consecuencias físicas nocivas evidentes.

Otra prueba mucho más estricta es cargar y sellar un medio líquido estéril de tioglicolato o caldo tripeína soja en recipientes estériles en las mismas condiciones que se utilizan en el envasado aséptico de un producto. Después se incuba todo el lote y se lo examina para verificar si aparecen colonias de microorganismos. Estas colonias significan contaminación del ambiente, incluso equipos. Además se puede hacer esta prueba para juzgar la eficiencia de un operador en particular. Como se trata de una prueba de esterilidad total, es la que mejor indica la eficiencia del proceso de envasado aséptico.

En la actualidad se emplean varios métodos con instrumentos para hacer recuentos de partículas en un volumen medido de aire, como medio para conocer el nivel de contaminación del ambiente por partículas. Estos instrumentos funcionan midiendo la luz que dispersan las partículas que pasan por el sistema óptico.* Los instrumentos pueden ajustarse para medir partículas en distintas gamas de tamaño. Aunque ha habido dificultades para obtener resultados constantes, sus rasgos automáticos y sus resultados inmediatos los tornan útiles para hacer monitoreos de rutina del ambiente.

* Proveedores: ATI, Bausch & Lomb, Clumet, Dynac, Parriete Tech, Royco.

Procedimientos de producción

Limpieza de recipientes y equipos

Los recipientes y equipos que entran en contacto con los preparados parenterales deben estar minuciosamente limpios. Es obvio que si no fuese así, todas las otras precauciones para evitar que el producto se contamine serían en vano. Además es obvio que hasta los recipientes y equipos nuevos que nunca han sido usados vienen contaminados con restos como polvillo, fibras, películas químicas y otros materiales provenientes de fuentes como atmósfera, cartones, proceso de elaboración y manos humanas. Hay que eliminar una contaminación mucho mayor de los recipientes y equipos que ya han sido usados antes de que se los pueda volver a usar. Los equipos deben reservarse estrictamente para usar sólo con preparados parenterales y, si las condiciones lo exigen, sólo para un tipo de producto, a los efectos de reducir el riesgo de contaminación.

Existen diversas máquinas para limpiar recipientes y productos parenterales que varían en complejidad desde un solo pico que emite un chorro para enjuagar a mano un recipiente invertido a la vez con agua destilada, hasta lavadoras automáticas capaces de procesar años miliares de recipientes en una hora. La selección de la máquina que se ha de usar en particular depende en gran medida del tipo físico de los recipientes,

de su estado en lo tocante a contaminación y de la cantidad de recipientes que se han de procesar en un lapso dado.

Características de las máquinas. Cualquiera que sea el tipo de máquina lavadora que se elija, se suelen requerir ciertas características fundamentales.

1. El tratamiento con líquido o aire debe introducirse de modo que choque contra el fondo por dentro del recipiente invertido, se disperse en todas direcciones y descienda bien por las paredes para salir por la boca del recipiente con una acción de barrido. La presión del chorro debe ser tal que haya un salpicado mínimo y el flujo debe ser tal que salga por la abertura del recipiente sin acumularse ni generar turbulencia en el interior. El salpicado puede hacer que no se limpien todas las áreas y la turbulencia puede hacer que los restos desprendidos se vuelvan a depositar. En consecuencia, se requiere la introducción directa del chorro dentro del recipiente con un control del flujo del chorro.

2. El recipiente debe recibir un enjuague simultáneo por fuera.

3. El ciclo del tratamiento debe poseer una secuencia planificada con alternancia de tratamientos muy calientes y fríos. El tratamiento final debe consistir en un enjuague eficaz con agua de una calidad equivalente al agua para inyección.

4. Todas las partes metálicas que toman contacto con los recipientes y con los tratamientos deben ser de acero inoxidable o de algún material no contaminante que resista la corrosión.

Fig. 85-14. Enjuagadora rotativa en un ambiente limpio provisto mediante flujo aéreo laminar vertical con cierre de cortinas (gentileza de Ciba-Geigy).



Ciclo de tratamiento. El ciclo de los tratamientos habrá de variar según el estado de los recipientes que se han de limpiar. En general la suciedad suelta se puede eliminar con un enérgico enjuague con agua. Es raro que se usen detergentes para los recipientes nuevos por el riesgo de que dejen residuos, pero se suele hacer una secuencia de choques térmicos en el ciclo para contribuir, mediante expansión y contracción, a que se aflojen los restos que podrían estar adheridos a la pared del recipiente. A veces sólo se hace un enjuague con aire para los recipientes nuevos, en particular si se los ha de usar para un polvo seco. En todos los casos el enjuague final, sea con aire o con agua para inyección, tiene que ser ultralimpio para que el agente de enjuague no deje ninguna partícula residual.

Los recipientes que ya fueron usados no se pueden limpiar con seguridad y el precio de intentarlo es prohi-

bitivo. Por lo tanto, normalmente sólo se usan recipientes nuevos para los parenterales. Se han introducido mejoras para mantenerlos limpios durante el transporte embalsándolos en materiales herméticos que desprenden poco material, como láminas de plástico ampolado.

Máquinas para recipientes. Las máquinas para limpiar grandes cantidades de recipientes se ajustan a los principios que acabamos de describir, pero varían en la mecánica de su funcionamiento. En uno de los tipos los picos para los chorros están dispuestos en brazos a modo de los rayos de una rueda, que rotan en torno de un casco central a través del cual se introduce el agua o aire para hacer los tratamientos. Un operario coloca los recipientes sucios sobre los picos a medida que pasan por la boca de carga y retira los recipientes limpios que han completado una rotación. Vemos este



Fig. 85-15. Enjuagadora de cinta transportadora que descarga ampollas limpias en el área preparatoria (gentileza de Schering).

04
121



Fig. 85-16. Cargado con ampollas de una lavadora de gabinete (gentileza del Colegio de Farmacia de la Universidad de Tennessee).

tipo de máquina en la figura 85-14. Otra máquina tiene una fila de picos a través de una cinta transportadora. La cinta hace pasar la fila de recipientes junto a los puntos de tratamiento y descarga los recipientes limpios en el extremo opuesto de la máquina, con preferencia a través de una pared hacia una habitación limpia. Esta máquina requiere dos operarios (fig. 85-15). También hay una lavadora de tipo gabinete que permite cargar los recipientes en un bastidor de picos. El bastidor se empuja dentro del gabinete durante el ciclo de limpieza. Este tipo de máquina permite limpiar con mucha facilidad recipientes de diversos tamaños y tipos pero la cantidad de recipientes tratados en un período dado es relativamente pequeña. En la figura 85-16 tenemos una máquina de este tipo. Una máquina para procesar gran cantidad de recipientes, en particular frascos y recipientes más grandes, tiene una cadena transportadora que hace circular filas de picos a través de un largo túnel donde se hacen los tratamientos. Los reci-

ipientes limpios vuelven al sitio de carga para que se los retire (*Better Built*).

La desventaja de todos estos tipos de máquinas es que requieren la manipulación individual de cada recipiente para cargar y descargar. Un tipo de máquina que no tiene esta desventaja es la lavadora con bastidores de carga. Se preparan bastidores para que ajusten sobre los extremos abiertos de ampollas o frascos ampolla tal como vienen embalados en las cajas. Invertiendo la caja los recipientes pasan a la lavadora sin tocar los recipientes individuales. La máquina tiene una batería de picos que entran en cada recipiente que está en el bastidor. Los recipientes limpios se pueden retirar del bastidor y pasar a una caja para su esterilización en seco y almacenamiento (fig. 85-17). Ansel[®] aporta más detalles sobre el lavado industrial de envases de vidrio.

Manipulación después de la limpieza. Los recipientes mojados y limpios deben manipularse de mo-



Fig. 85-17. Lavadora portagrillas Metro.

do que no se vuelvan a contaminar. La superficie mojada capta contaminantes con mayor facilidad que la superficie seca. Por este motivo a los recipientes enjuagados que están mojados se los debe proteger con un flujo laminar de aire limpio hasta que se los cubra, como con una caja de acero inoxidable (figs. 85-14 y 85-18). Además es más probable que los microorganismos proliferen en presencia de humedad. Por lo tanto, es preferible y a veces necesario que los recipientes sean esterilizados con calor seco en una caja de acero inoxidable que los proteja de la contaminación durante el almacenamiento después de la esterilización. Por lo general se consideraba que duplicando el período de calentamiento también se destruyen los pirógenos, pero hay que evaluar las condiciones de tiempo y temperatura reales que se requieren. Si se comprueba que la esterilización no es esencial, los recipientes deben llenarse inmediatamente con producto o secarse y guardarse en un sitio donde estén a salvo de toda contaminación hasta que se los use. El envasado inmediato evita el paso de esterilizar y despirogenar a calor seco, que a menudo es un paso vital, y, por lo tanto, sólo se debe hacer cuando no es esencial un recipiente estéril libre de pirógenos.

La mayor escala de los procesamiento ha requerido el desarrollo de líneas de procesamiento continuas con un mínimo de manipulación individual pero siempre manteniendo un control adecuado de la limpieza y manipulación de los recipientes. En la figura 85-18 vemos una operación automática continua desde la introducción de los recipientes no lavados en la enjuagadora rotatoria hasta el pasaje por el túnel de secado y esterilización. Los recipientes limpios pero mojados son protegidos por un flujo laminar de aire filtrado desde que salen de la enjuagadora y pasan por el túnel hasta que llegan a la línea de envasado.

Cierres. Los cierres de goma vienen revestidos de lubricante desde que se los moldea. Además la superficie áspera y la atracción electrostática tienden a

sa" de los constituyentes inorgánicos que han migrado de la goma. Se recomienda hacer una agitación suave en una solución caliente de un ablandador de aguas como pirofosfato de sodio al 0.5%. Los cierres se sacan de la solución y se enjuagan varias veces o en forma continua y prolongada, primero con agua y, por último, con agua para inyección filtrada. El enjuague se debe hacer de modo que se arrastren los restos desprendidos. Luego los cierres mojados se suelen esterilizar en el autoclave y guardar en recipientes cerrados hasta que están listos para usar. A veces este paso se hace en una solución del mismo agente bacteriostático que se ha de usar en el producto para equilibrar al cierre de goma con el agente, de modo que así es menos probable que haya una pérdida del agente desde la solución hacia el cierre.

Si los cierres son sumergidos durante el autoclavado para reducir la hidratación del compuesto de goma, se drena la solución antes de almacenarlos.

Si los cierres deben estar secos para usarlos, se los puede secar al vacío a una temperatura próxima a los 100°.

El aparato que se emplea para lavar gran cantidad de cierres suele ser una agitadora o una lavadora automática horizontal de cesta. A causa de la generación de partículas por la acción abrasiva de estas máquinas, algunos calientan los cierres en bateas con solución de detergente y después hacen un enjuague de arrastre prolongado. El último enjuague siempre debe hacerse con agua para inyección ultralimpia.

Equipos. En otra parte¹³² se han presentado detalles sobre ciertas técnicas prescritas para la limpieza y preparación de equipos, así como para los cierres y recipientes. Aquí sólo hemos de destacar algunos puntos.

Todos los equipos deben desarmarse lo más posible para tener acceso a las estructuras internas. Para hacer una limpieza a fondo las superficies deben cepillarse muy bien con un cepillo duro empleando un detergen-

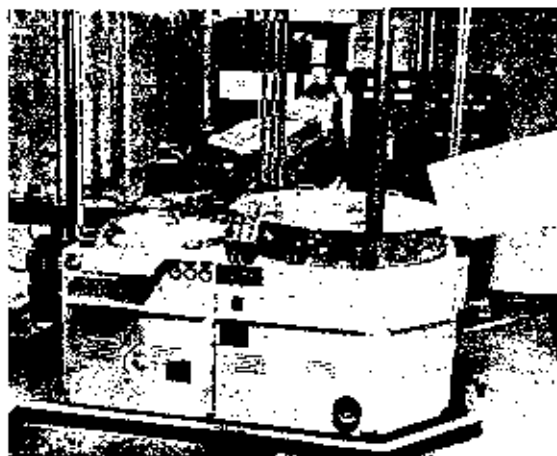


Fig. 85-18. Línea de operación automática continua para frascos ampolla proveniente de una enjuagadora rotativa a través de un túnel esterilizante con protección de las ampollas limpias mediante flujo aéreo laminar vertical (gentileza de Abbott).

132

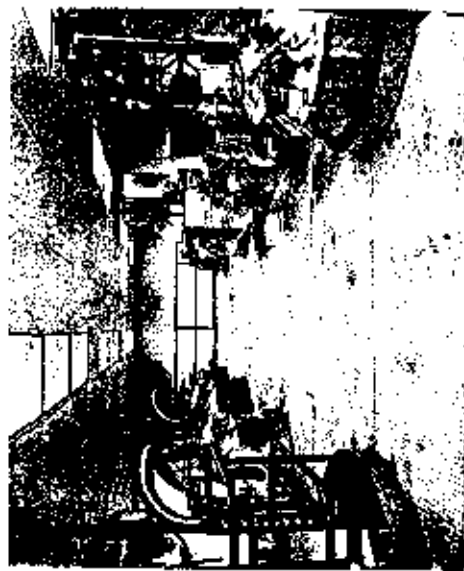


Fig. 85-19. Grandes tanques de acero inoxidable para preparar producto viscoso a nivel del ensucio (fertilizante de Abbott).

resquicios, roscas de tornillos y otras estructuras donde se suele juntarse suciedad. La exposición a un chorro de vapor limpio contribuye a desalojar residuos de las partes de los tanques estacionarios, espigas, tuberías y estructuras similares. Después de los pasos de limpieza se debe hacer un enjuague abundante con agua destilada. Los grandes tanques estacionarios como los de la figura 85-19 deben protegerse en todo lo posible de la contaminación después de su limpieza, pero hay que volver a enjuagarlos muy bien con agua destilada antes de usarlos de nuevo.

Un concepto relativamente nuevo para limpiar tanques, tuberías y sus respectivos accesorios es el llamado limpieza *in situ* (LIS). Esto consiste en diseñar el sistema, normalmente de acero inoxidable, con superficies lisas y sin bendaduras. Para esto las conexiones no son con rosca sino soldadas. La limpieza se hace mediante la acción de cepillado de bolas o picos de roto a alta presión que proveen solución de detergente caliente a partir de tanques que están dentro del mismo sistema. Después se hace un enjuague abundante con agua para inyección, todo dentro del sistema. A menudo este proceso es automático y puede controlarse con computadora.¹²

Los tubos de goma, las empaquetaduras de goma y otras partes de este material pueden lavarse de manera similar a la descrita para los cierres de goma. Es necesario hacer un enjuague a fondo de los tubos pasando agua destilada, pero a causa de la relativa porosidad de los compuestos de goma y dada la dificultad para eliminar toda traza de sustancias químicas de procesos anteriores, algunos consideran que no conviene volver a usar los tubos de goma. Estos tubos deben dejarse mojar en agua para preparar para esterilizar con autoclave.

Preparación del producto

Los principios básicos que rigen para hacer la composición del producto no varían respecto de los que

hemos de reaccionar determinados aspectos para desatascarlos. Todas las mediciones se deben hacer con la mayor exactitud posible y deben ser confirmadas por una segunda persona calificada. Aunque la mayoría de los preparados líquidos se hacen por volumen, en lo posible se deben hacer por peso, y determinar éste en forma experimental con un volumen prescrito. Este método es más exacto porque no hace falta tener en cuenta la temperatura de los componentes. Además, las pesadas suelen ser más exactas que las mediciones volumétricas.

Tómese la precaución de que el equipo no está tan mojado como para diluir mucho el producto o, en el caso de los productos anhidros, causar una incompatibilidad física. El orden en que se mezclan los componentes puede afectar mucho el producto, en particular si el volumen es grande y para conseguir la homogeneidad se requiere un largo tiempo de mezclado. Por ejemplo, el ajuste del pH mediante la adición de un ácido diluido puede ocasionar una caída local excesiva del pH del producto, de modo que ocurren efectos adversos antes de que el ácido se pueda dispersar por todo el volumen del producto.

Las dispersiones parenterales, incluso coloides, emulsiones y suspensiones, plantean problemas especiales. Estos problemas fueron rescatados por Mack¹³ y por Nash.¹⁴ Además de los problemas de conseguir y mantener una reducción apropiada del tamaño de las partículas en condiciones asepticas, la dispersión debe conservar su estado de suspensión uniforme durante las operaciones preparatorias, de transferencia y fraccionamiento.

La formulación de un producto estable revisa una importante prioridad. Ciertos aspectos de esto se mencionan en el comentario sobre los componentes del producto. Aunque dentro de los límites de este texto no se puede tratar el tema en forma exhaustiva, véase el capítulo 76 para mayores detalles. Sin embargo, mencionaremos aquí que la esterilización térmica de los productos parenterales acrecienta la posibilidad

pueden completarse durante el período de alta temperatura en el autoclave o iniciarse en este momento y continuar durante su almacenamiento ulterior. Para tener la seguridad de que un producto es estable se requiere un alto grado de conocimientos farmacéuticos y responsabilidad.

Filtración

Una vez compuesto un producto, se lo debe filtrar si es una solución. Al alto grado de clarificación se lo llama "pulido" de una solución. Este término se aplica cuando se eliminan partículas de hasta unos 2 µm de tamaño. Como paso adicional, al eliminar partículas de menos de 0.2 µm se excluyen los microorganismos y se tiene una esterilización en "frío". La solución muy clara da la impresión de alta calidad y pureza, lo cual es deseable en toda solución parenteral.

Se presume que los filtros funcionan mediante uno de los siguientes mecanismos o combinación: 1) tamizado o cerrado, 2) atrapamiento o compactación y 3) atracción electrostática. Cuando un filtro retiene partículas mediante tamizado, éstas quedan en la superficie del filtro. El atrapamiento se produce cuando una partícula más pequeña que las dimensiones del pasaje (poro) se ataca en una acodadura o se impacta en la superficie del pasaje. La atracción electrostática hace que las partículas de carga contraria a la de la superficie del poro del filtro sean retenidas o adsorbidas a la superficie. Debemos señalar que aumentando, prolongando o alterando la presión ejercida en la solución pueden arrastrarse partículas que habían estado retenidas por atrapamiento o carga electrostática, de modo que salen de los poros y pasan al filtrado.

En la actualidad para filtrar soluciones parenterales se usan casi con exclusividad membranas filtrantes. Su eficacia para retener partículas, su velocidad de flujo, su no reactividad y sus características de escartables justifican su uso con exclusión de la mayoría de los otros tipos de filtración. Las membranas más comunes son de éster de celulosa, polisulfonaf o policarbonato, pero también se emplean otros materiales, incluso Teflon y otros polímeros plásticos. Se expresan como membranas planas o plegadas en cilindros para aumentar su superficie y, por ende, la velocidad del flujo. Cada filtro en su bastidor debe ensayarse para verificar si está íntegro antes y después de usarlo, en particular si se lo emplea para eliminar microorganismos. Si bien los filtros de membrana son descartables, de modo que se tiran después de usar, los bastidores se deben limpiar muy bien después de cada uso. En el comercio están apareciendo conjuntos descartables limpios, estériles y ensayados de antemano para volúmenes pequeños, así como para volúmenes grandes, de soluciones. En el capítulo 79 se consiguen otras características de estos filtros que son importantes para entender bien su uso.

• Proveedores: AMF Cuno, Gelman, Millipore, Pall, Sorinix, Schleicher, Provecstar, Gelman.

Envasado

Al cargar recipientes con un producto se deben observar las normas más estrictas para evitar la contaminación, en particular si el producto ha sido esterilizado mediante filtración y no habrá de ser esterilizado en el recipiente final. En estas últimas condiciones el proceso suele llamarse "envasado aseptico". Durante la operación de envasado el producto debe pasar de un recipiente a granel a ser fraccionado en los recipientes posológicos. Esta operación expone el producto al ambiente, equipos y técnica manipulativa del operario hasta que se lo sella en el recipiente final. En consecuencia, esta operación se hace en el área de envasado aseptico, donde se provee una protección máxima. También se obtiene protección adicional envasando bajo un manto de flujo aéreo laminar filtrado con HEPA en el área aseptica.

Normalmente el producto compuesto consiste en un líquido o un sólido. El líquido se fracciona con uniformidad con mayor facilidad y se lo puede introducir en un recipiente de boca estrecha mejor que un sólido. Los líquidos móviles que no son adherentes se trasladan y fraccionan con mucha mayor facilidad que los viscosos y adherentes. Estos últimos requieren maquinarias potentes para envasarlos con rapidez.

Aunque hay muchos dispositivos disponibles para cargar recipientes con líquidos, existen ciertas características fundamentales para todos ellos. Todos tienen un aparato para forzar repetidas veces el paso de un volumen medido de líquido por el orificio del tubo de carga que se introduce en el recipiente. El tamaño del tubo de carga varía desde el de una aguja hipodérmica calibre 20 hasta el de un tubo de 1,2 cm de diámetro o más. El tamaño requerido depende de las características físicas del líquido, de la velocidad con que se desea cargar el envase y del diámetro interno del cuello de éste. El tubo debe entrar en el cuello del recipiente y colocar el líquido bien dentro del cuello para que no ocurra derrame, pero con suficiente luz para que salga el aire a medida que entra el líquido. El tubo de carga debe tener el mayor diámetro posible para reducir la resistencia al flujo del líquido. La carga de poco líquido suele hacerse accionando el émbolo de una jeringa para que el líquido pase por una válvula bidireccional que permite llenar alternadamente la jeringa e introducir los líquidos móviles. Para los líquidos densos y viscosos se usa una válvula de pistón deslizante. Otros mecanismos comprenden el giro de un sinfin en el cuello de un embudo o la oscilación de un diafragma de goma. Para volúmenes grandes la cantidad introducida se suele medir en el mismo recipiente por el ascenso del nivel en éste y la fuerza requerida para pasar el líquido es la gravitacional o es provista por una bomba compresora a una bomba de vacío.

El cuello angosto de la ampolla limita la luz entre el tubo de carga y el interior del cuello de la ampolla. Como después de cada llenado queda una gota de líquido en la punta del tubo de carga, el cuello de la ampolla está mojado al retirar el tubo de carga, a

173

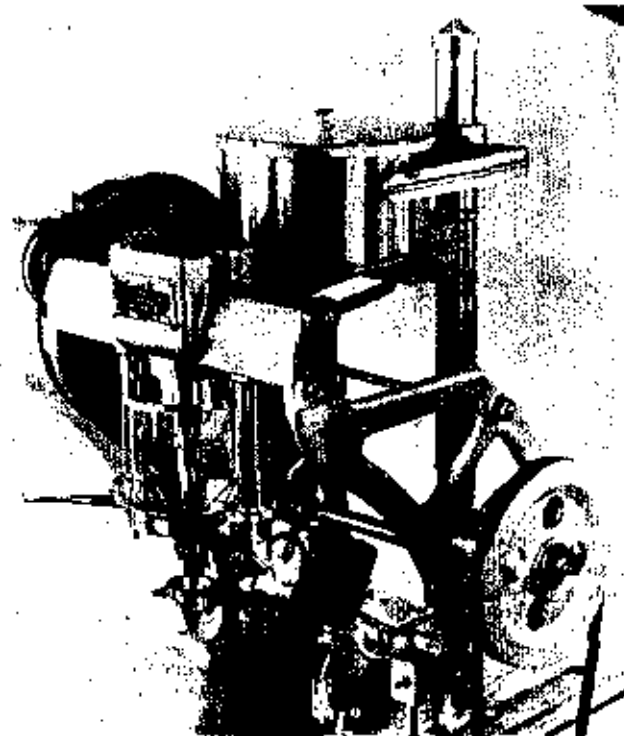


Fig. 85-23. Llenadora de polvo de tipo sin fin (gentileza de Chase-Logeman).

volumen regulado de material granular desde el tallo del embudo hacia el recipiente. En la figura 85-23 se ilustra una máquina así.

Sellado

Ampollas. Los recipientes cargados deben sellarse cuanto antes para que su contenido no se contamine por el ambiente. Las ampollas se sellan fundiendo una porción del cuello de vidrio. Normalmente se hacen dos tipos de cierre, los de punta (cierres perlados) y los de tracción. Los cierres de punta se efectúan fundiendo suficiente vidrio en la punta del cuello de la ampolla como para formar una perla que cierra la abertura. Estos cierres se pueden hacer rápidamente en una llama de gas y oxígeno de alta temperatura. Para producir una perla uniforme se calienta el cuello de la ampolla con uniformidad en todos los costados. Esto puede hacerse con mecheros dispuestos en lados opuestos de las ampollas estacionarias (fig. 85-24) o rotando la ampolla en una sola llama. Tómese la precaución de ajustar debidamente la temperatura de la llama y el tiempo de calentamiento para obtener el cierre total de la abertura con una perla de vidrio. El calentamiento excesivo produce la expansión de los gases dentro de la ampolla contra la perla fundida y hace que se forme una burbuja. Si esta burbuja estalla, la ampolla deja de estar cerrada; si no estalla, la pared de la burbuja será delgada y frágil. El calentamiento insuficiente deja un capilar abierto a través del centro de la perla y quedará una ampolla con una "fuga".

Los cierres de tracción se hacen calentando el cuello

de la ampolla debajo de la punta, dejando suficiente punta para tomar con pinza u otro dispositivo mecánico. La ampolla se hace girar en la llama de un mechero. Una vez que el vidrio se ha ablandado, toma con firmeza la punta y se la tracciona rápidamente desde el cuerpo de la ampolla, que sigue girando. Un pequeño tubo capilar así formado se retuerce y cierra. El cierre de tracción es más lento pero los cierres son más seguros que en el cierre de la punta. En la figura 85-25 vemos una máquina que combina los pasos del envasado y cierre de tracción de ampolla.

Las ampollas que contienen polvos y otros tipos de boca ancha deben cerrarse a tracción. Si se las cierra formando la perla, la perla muy grande así produciría tensión en el vidrio, con ulterior fractura de la unión de la perla con la pared del cuello. El cuello de las ampollas también puede fracturarse al hacer cierre si el cuello se ha mojado en el momento de llenarlas. Además los cuellos mojados aumentan la frecuencia de la formación de burbujas. Si el producto que contiene la ampolla es orgánico, el cuello mojado también ocasiona la formación de depósitos de carbono de mal aspecto por el calor del cierre.

A los efectos de evitar la descomposición de un producto a veces hay que desplazar el aire en el espacio que está sobre el producto en la ampolla y sustituirlo con un gas inerte. Esto se hace introduciendo una corriente del gas, como nitrógeno o dióxido de carbono, al cargar la ampolla con el producto o después. Entonces se cierra la ampolla inmediatamente, antes de que el gas salga al exterior.

Frascos ampolla y frascos. Estos envases se sellan



Fig. 85-26. Dispositivo mecánico para insertar cierres de goma en frascos ampolla (gentileza de Perry).

con pinza estéril o directamente con las manos cubiertas con guantes de goma estériles. En una modificación de esta técnica se pueden tomar los cierres de goma y colocarlos en el frasco ampolla con una herramienta conectada con la línea de vacío.

Los cierres de goma se sujetan en su sitio con casquetes de aluminio. El casquete cubre el cierre y se riza debajo del labio del frasco ampolla o frasco para mantenerlo en su sitio (fig. 85-5). El cierre no se puede sacar sin romper el casquete de aluminio. En consecuencia, el casquete de aluminio intacto significa que no se ha retirado el cierre de manera intencional o no. Esta confirmación se requiere para asegurar la integridad del contenido en cuanto a esterilidad y otros aspectos de la calidad. Los casquetes de aluminio están hechos de modo que la capa externa de los casquetes de doble capa o el centro de los casquetes de una sola capa, se pueda retirar para exponer el centro del cierre de goma sin perturbar la banda que sujeta el cierre en el recipiente. Los cierres de goma para usar con juegos para administración intravenosa a menudo tienen un orificio permanente en el cierre. En estos casos se aplica un fino disco de goma cubierto por un disco de aluminio sólido entre un casquete interno y otro externo de aluminio, de modo que el agujero queda sellado a través del cierre. A estos se los denomina casquetes de aluminio de triple capa.

Los casquetes de aluminio de una sola capa pueden aplicarse con un rizador manual que se conoce como *Ferrimpress*.^{*} Los de doble o triple capa requieren más

fuerza para el rizado,[†] de modo que se usan rizadoras mecánicas potentes, como en la figura 85-27.

Esterilización

Siempre que sea posible, el producto parenteral debe esterilizarse después de haber sido sellado en su envase final, lo más pronto posible después de haber completado el envasado y cierre. Como esto suele entrañar un proceso térmico, hay que prestar la debida consideración al efecto de la alta temperatura sobre la estabilidad del producto. Muchos productos farmacéuticos y biológicos se deterioran con las altas temperaturas requeridas por la esterilización térmica, de modo que hay que esterilizarlos con un método no térmico. La mayoría de las soluciones termolábiles pueden esterilizarse mediante filtración con filtros que retienen bacterias y desde este paso en adelante todas las operaciones deben realizarse en condiciones asépticas para que el filtrado no se contamine. Hacer este procedimiento aséptico es difícil y nunca se sabe con seguridad en qué medida se lo ha logrado. Los coloides, soluciones oleaginosas, suspensiones y emulsiones termolábiles pueden requerir un proceso en el que se esteriliza cada componente y el producto se formula y procesa en condiciones asépticas. Dado el riesgo

^{*} Proveedores: West, Wheaton.

[†] Proveedores: Alcoa, United Machinery, West, Wheaton.

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

202075

Bogotá, D.C.,

Abogado

EMILIO FERRERO.

ASUNTO

Radicación 05074968

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Oficio No 4502

Folios 018

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/EP2004/000888

Fecha de Presentación Interna.

WO2004/067005

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción:

Folios: 91 a 113 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones:

Folios: 114 a 127 (como se radicó inicialmente)

Folios: 141 a 151 Modificado.

Prioridad:

Folio 1 (30-01-2003, US60/444,351).

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 141 a 151.

Objeto de la invención

- Título de la solicitud: FORMULACIONES FARMACEUTICAS LIQUIDAS DE PALONOSETRON

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Suministrar una formulación de clorhidrato de palonosetrón con estabilidad farmacéutica creciente.

Reivindicaciones 1-56 : Una solución farmacéuticamente estable que comprende:
palonosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
y un portador farmacéuticamente aceptable.

Reivindicación 57 : Un método para almacenar uno o más recipientes en el cual está contenida una solución de palonosetron.

Reivindicación 58 : Un método para llenar un recipiente que contiene una solución de palonosetron .

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una formulación de palonosetron con estabilidad farmacéutica creciente (superior a 24 meses)para evitar y/o reducir la emesis.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una solución farmacéuticamente estable que comprende palinosetron y un portador farmacéuticamente aceptable.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K31/4747; A61K9/08.

De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

- Sustento:
 - ✓ Dentro de los ejemplos anexados por el solicitante únicamente se encuentra la composición que corresponde a:
- Palonosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con Manitol Buffer citrato y un agente quelante (EDTA).

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- El capítulo reivindicatorio carece de concisión por las siguientes razones:
 - ✓ Se distinguen dos posibles tipos de formulaciones
 - Una solución farmacéuticamente aceptable que comprende:
 - Palonosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
 - Y un portador farmacéuticamente aceptable seleccionado de:
 - Manitol ó
 - Buffer citrato ó
 - Un agente quelante (EDTA).

Y

- Una solución farmacéuticamente aceptable que comprende:

- *Palonosetron* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- Y un portador farmacéuticamente aceptable seleccionado de:
Manitol y
Buffer citrato y
Un agente quelante (EDTA).

- ✓ El capítulo reivindicatorio en general presenta muchas reivindicaciones independientes y a su vez dependientes que a la luz de este Despacho no son necesarias ya que los elementos técnicos se repiten y además no permiten definir de manera concisa la solución al problema técnico planteado.

Se le requiere al solicitante modificar su capítulo reivindicatorio de tal manera que la reivindicación independiente muestre de manera explícita los elementos técnicos cuali-cuantitativos que definan el alcance de la invención.

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 30-01- 2003, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US5202333	TRICYCLIC 5-HT ₂ RECEPTOR ANTAGONIST.	13 -04-1993
D2	PHARMACEUTICAL PREFORMULATION AND FORMULATION Mark Gibson Interpharm/CRCm Part II. Early Drug Development páginas 196-210. Part III. From product design to commercial dosage form Páginas 331-334	6. Preformulation as an Aid to Product Desing in Early Drug Development Solution Formulations . 9.Parenteral Dosage forms.	05-2001
D3	STRAUSS'S FEDERAL DRUG LAWS and EXAMINATION REVIEW. FIFTH EDITION Steven Strauss Capítulo 8. Expiration Dating Páginas 147-148	Storage Conditions.	2000
D4	REMINGTON FARMACIA 17ª EDICION . EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Tomo 2 Capítulo 85. Páginas 2075-2084	PREPARADOS PARENTERALES Procedimientos de producción	1987

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 05074968, se refiere a:

Para las reivindicaciones 32-36 , 42-46 y 51-52 :

Una solución farmacéuticamente para evitar o reducir la emesis que comprende

- Palonosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Un portador farmacéuticamente aceptable.

D1 (Folios 46-65) enseña composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I para reducir la emesis que pueden ser administradas por vía oral o intravenosa ; que comprende:

- Palonosetron y sus sales farmacéuticamente aceptables entre ellas la clorhidrato. (Ver folio 50, columna 8, líneas 35-40 y folio 49 , columna 5, líneas 2-3
- Un vehículo farmacéuticamente aceptable (dextrosa, agua o solución salina) (Ver folio 52, columna 12 , líneas 42-52 y folio 65 , columna 37 , reivindicación 40).

Adicionalmente la referencia enseña que en general dependiendo de la ruta de administración la cantidad de los compuestos de fórmula I en la formulación es de 0.000001% a 10% en peso . (Ver folio 52 , columna 12, líneas 65-67) . Es decir que si tomamos el 100% como 100 mL , encontraríamos que 1 mL tendría el equivalente a 0.001 mg . Lo que daría por resultado que si tenemos una concentración de 0.03 mg/mL equivaldría a 0,00003% , una concentración de 0.05 mg/mL equivaldría a 0.00005% y una concentración de 0.01mg/mL equivaldría a 0.00001%.

Como se observa, el elemento característico de la composición reivindicada en 32-36 , 42-46 y 51-52 era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de novedad.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Para las reivindicaciones 1-31, 37-41 , 47-50, 53-56 en donde se reclama :

- Una solución farmacéuticamente aceptable que comprende:
 - Palonosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
 - Y un portador farmacéuticamente aceptable seleccionado de :
Manitol ó
Buffer citrato ó
Un agente quelante (EDTA).

Y

- Una solución farmacéuticamente aceptable que comprende:

- Palonosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- Y un portador farmacéuticamente aceptable seleccionado de :
Manitol y
Buffer citrato y
Un agente quelante (EDTA).

El documento más cercano al estado de la técnica es D1 .

D2 (Folios 164-167) enseña excipientes que conforman una forma farmacéutica en solución para administración oral o parenteral entre ellos el manitol (Ver folio 167, página 334), un agente quelante (EDTA, Ver folio 165, página 206) y un amortiguador (buffer de citratos, Ver folio 166, página 333).

La diferencia de D1 con la actual solicitud es que en la anterioridad no se especifica que la formulación pueda llevar manitol, EDTA y Buffer de citratos.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al del Estado de la Técnica más cercano; porque esta composición sigue **siendo útil para evitar y/o reducir la emesis.**

*El experto en la materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D1 y D2 (el cual enseña de antemano que la adición de ciertas sustancias como los agentes quelantes (reducen las reacciones de degradación inducidas por la presencia de iones metálicos) y buffers (regulan el pH) incrementan la estabilidad química de una solución) , hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte combinar las enseñanzas de D1 y D2, con el fin de obtener la composición reivindicada en 1-31, 37-41, 47-50, 53-56, la cual sigue siendo **siendo útil para evitar y/o reducir la emesis.***

Por lo cual se considera obvio para el experto en la materia. En consecuencia, carece de nivel inventivo.

Para la reivindicación 57.

El método de almacenamiento de la reivindicación 57 ,no esta conformado por pasos sorprendentes para el experto en la materia a la luz de D3 (Folios 168-170), ya que las condiciones de almacenamiento de un producto cualquiera que fuera son determinadas por sus estudios de estabilidad y su fecha de expiración (Ver folio 169, página 147, columna de la derecha) . De manera que carece de Nivel Inventivo.

Para la reivindicación 58.

El método para llenar un recipiente que consiste en las etapas suministrar uno o más recipientes abiertos estériles , llenar dichos recipientes con producto (envasado) ,sellar dichos recipientes llenos y esterilizar , no está conformado por *pasos sorprendentes para el experto en la materia a la luz de D4 (Folios 171-175)* , ya que dichos pasos , son conocidos en los procedimientos de producción de productos parenterales . De manera que carece de Nivel Inventivo.

Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados as

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5202333	32-36 , 42-46 y 51-52 1-31, 37-41 , 47-50 y 53-56	Novedad. Nivel inventivo.
D2	PHARMACEUTICAL PREFORMULATION AND FORMULATION Mark Gibson Interpharm/CRCm Part II. Early Drug Development páginas 196-210. Part III. From product design to commercial dosage form Páginas 331-334	1-31, 37-41 , 47-50 y 53-56	Nivel inventivo.
D3	STRAUSS'S FEDERAL DRUG LAWS and EXAMINATION REVIEW. FIFTH EDITION Steven Strauss Capítulo 8. Expiration Dating Páginas 147-148	57	Nivel Inventivo
D4	REMINGTON FARMACIA 17ª EDICION . EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Tomo 2 Capítulo 85. Páginas 2075-2084	58	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 notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

17 ABR. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 865	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
-----------------------------	---