

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 05-097-540

TÍTULO SOLICITADO: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN QUE CONTIENE UN INHIBIDOR DE LIPASA Y PROCESOS PARA SU FABRICACIÓN ASÍ COMO LA PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA QUE LA INCLUYE"

PUBLICACIÓN: Gaceta 568 de 29-09-2006, número de publicación 107

SOLICITANTE: PROCAPS S.A.

APODERADO: LUIS FERNANDO RINCÓN CUELLAR

TRÁMITE: SUSTENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de las sociedades TECNOQUÍMICAS S.A., dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2º de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar y complementar la oposición presentada el 26/12/2006, en los siguientes términos:

I. RATIFICACIÓN

Comendidamente me permito insistir en todos y cada uno de los argumentos planteados en la oposición referida, los cuales, como se dijo en su momento,

demuestran que la solicitud de la referencia carece de los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18, de la Decisión 486 y que, como tal, no merece recibir el beneficio patentario.

Me permito enfatizar en los argumentos que se exponen a continuación con el fin de justificar la razón por la cual debe negarse el beneficio patentario de la solicitud colombiana en cuestión:

- 1) Aunque es claro que la solicitud colombiana en trámite no reclama exclusividad sobre el principio activo Orlistat per se, es pertinente recordar a ese despacho que los inhibidores de lipasa gastrointestinal, -Orlistat, entre otros-, sus propiedades e indicación terapéutica, composiciones de administración oral en forma de tabletas, grageas, **cápsulas**, solución, emulsión o suspensión, se conocen en publicaciones desde 1985; es este el caso de lo revelado en la aplicación europea EP 0 129748, equivalente a la patente americana US 4,598,089 y concedida en 1986-07-01, las cuales, según información de la División de Nuevas Creaciones de la SIC, no fueron solicitadas ni concedidas en Colombia, y en consecuencia, carecen de protección en el país.
- 2) Es bien sabido que en el ámbito farmacéutico, la etapa de preformulación generalmente incluye estudios rigurosos para determinar la forma y la composición más adecuada para el principio activo deseado, así mismo, se deben tener en cuenta parámetros que son investigados en forma rutinaria como son: la determinación de la cantidad de polimorfos presentes, el grado relativo de estabilidad de cada uno, rangos de estabilidad térmica, solubilidades, tamaños de partícula, método de preparación de cada forma, efectos de micronización o compresión y la integración con los componentes de la formulación, entre otros. Por tal razón y en el caso que nos ocupa, resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia, la existencia de una formulación o una composición en forma de solución de un inhibidor de lipasa como Orlistat y cuya presentación farmacéutica es en cápsulas de gelatina blanda.
- 3) Las formas de unidades de dosificación orales en cápsulas de gelatina blanda que contengan Orlistat como ingrediente activo, carecen de novedad y

nivel inventivo si se tiene en cuenta que la patente US 4,598,089 revela preparaciones farmacéuticas de Orlistat que pueden ser administradas oralmente en forma de tabletas, tabletas cubiertas, grageas, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones, emulsiones o suspensiones.

- 4) En cuanto a la presencia de por lo menos un ácido graso o una sal de ácido graso y un solvente farmacéuticamente aceptable, es importante resaltar que el empleo de excipientes farmacéuticos con características especiales permite impartir a la formulación los requisitos necesarios para la producción de este tipo de formulaciones, no representa un avance sorprendente que demuestre las ventajas frente a lo ya revelado en el estado del arte y que por ende, amerite otorgar la patente a la solicitud en cuestión.
- 5) La solicitud internacional PCT WO01/19378 A2 publicada el 22 de marzo de 2001 revela en el ejemplo 6 una composición farmacéutica en forma de cápsulas de gelatina dura que comprende al menos un inhibidor de lipasa como Orlistat, al menos un éster de ácido graso de polioles y un solvente farmacéuticamente adecuado, sus porcentajes dentro de la formulación así como el método de tratamiento de la obesidad tal como lo describe la solicitud colombiana en curso con la diferencia que ésta última prefiere cápsulas de gelatina blanda.

En este orden de ideas, el conocimiento previo del principio activo, las distintas formulaciones existentes –entre ellas cápsulas de gelatina blanda o dura–, empleo de excipientes adecuados y comunes en formulación, y el método de tratamiento hace que carezca de novedad y nivel inventivo la composición pretendida en la solicitud colombiana en cuestión y por ende su capítulo reivindicatorio.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

Como adición a lo expuesto en el punto precedente y en el escrito inicial de oposición, ruego al Despacho se sirva tener en cuenta de igual manera las generalidades consignadas a continuación:

❖ Las capsulas de gelatina blanda, constituidas por una cubierta continua de gelatina que rodea a un material de relleno generalmente de naturaleza liquida, se forman, rellenan y cierran en una única operación, resultando útiles como una forma de dosificación en situaciones como¹:

- a) Cuando se desea incorporar un fármaco susceptible a hidrólisis u oxidación en sistemas cerrados, con objeto de proporcionar protección frente al aire u otros agentes externos, durante el periodo de almacenamiento.
- b) Cuando es necesario formular altas dosis de fármaco con baja compresibilidad.
- c) Cuando se presentan problemas técnicos de flujo o mezclado, lo que origina una dosificación inexacta.
- d) Cuando el fármaco es poco soluble en agua y por tanto en forma sólida presenta una baja biodisponibilidad.

De otro lado, este tipo de tecnología es ampliamente conocida y aplicada en el campo farmacéutico, tan es así, que existen muchas empresas que no solo ofrecen este tipo de maquinaria sino que se dedican a la elaboración de las mismas², veamos:

¹ Garcia MJ., Santos D., TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, Vol. II, parte I, Capítulo 2 (Formas Sólidas Orales), Editorial síntesis S.A., Mayo 2001. Pág. 62– 63.

² <http://www.quiminet.com.mx/pr8/Maquinas+Encapsuladoras+de+capsula+blanda.htm#m-provedores>

Proveedores de:
Máquinas Encapsuladoras de capsula blanda

→ Se encuentra como proveedor de este u otros productos en [Guía de Proveedores](#)

País		Producto	Contacto
	Equitran	Máquinas Encapsuladoras de capsula blanda Encapsuladoras automáticas	Av. Chapultepec 155 esq. con Brea Col. Chapultepec, México 06400 México D.F. Contactar
	Comercial Interamerica Mexicana	Máquinas encapsuladoras semiautomáticas máquinas encapsuladoras manuales máquinas encapsuladoras automáticas	Av. Juárez Poniente 100 Col. Santa Fe Col. Doña Juana 05000 México D.F. Contactar
	Gelcaps Exportadora de México	Capsula de gelatina blanda, Capsula de gelatina dura	Industria Serni S. de CV Col. Doña Juana 05100 México D.F. Contactar
	RP Scherer	Capsula de gelatina blanda Capsula de gelatina dura	C.D. S. Contactar
	Procaps	Capsula de gelatina blanda encapsuladoras	Calle 53 No. 715-011 Col. Santa Fe 05100 San Antonio Abasco Contactar
	Her-Maq	máquinas encapsuladoras automáticas ; semiautomáticas	Calle 17 No. 74 Col. San Felipe de Prolos 02300 México D.F. Contactar
	ELBATORIA	Encapsuladoras Limpadora de Capsula Máquinas Bolsadoras Máquinas seadoras	Leoncio Ramos Miraflores Col. Miraflores 1 Santo Domingo, Santo Domingo Contactar
	Maquinaria Envapac	Encapsuladoras Máquinas de cerrado	Av. Presidente Juárez No. 2002-1 Col. La Loma 05400 Tlalcachalan Ec. de la Contactar
	Bombas de Vacio y Deshidratacion	encapsuladoras encapsuladoras manuales	Calle 5 Sur No. 701-1 Col. Doña Juana Industria Maquillas 43501 Tlalcachalan Contactar
	Pharmaceutical Machinery Sales & Leasing	Encapsuladoras	Insurgentes Sur 2112 Rescatón 1-5 Col. San Jorge 01000 DF D.F. Contactar
	Sica	encapsuladoras	Av. Encanto 25 Col. Insurgentes México 05200 México D.F. Contactar
	Frisch	encapsuladoras	Av. Encanto 53 Col. Encanto 03700 México D.F. Contactar
	Pack & Process	Encapsuladoras	Av. Insurgentes Sur 555-17 1004-1005 Col. Nacores 05100 DF D.F. Contactar
	Quimica Suiza	Encapsuladoras	Av. Federal de Parana 1577 Col. La Loma 05100 Loma Contactar

Para más proveedores de otras partes

[Buscar](#)

→ Ver más proveedores

Así mismo, características como la naturaleza del material de relleno, las condiciones de pH, tipos de excipientes adecuados, los solventes y las

limitaciones de la tecnología son también reconocidos con anterioridad, por ejemplo, se conoce que pueden utilizarse vehículos líquidos tales como aceites vegetales, hidrocarburos clorados, aromáticos y alifáticos, ésteres, y ésteres líquidos; los solventes hidrofílicos que pueden usarse son, entre otros polietilenglicoles, alcoholes (isopropílico), poligliceroles, ésteres de glicerilo, propilenglicol, glicerina y en general vehículos que no disuelvan la gelatina³ (características que describen a los compuestos que hacen parte en la formulación de la patente colombiana en trámite y que cumplen la función como solvente, tales como propilenglicol, propilenglicol caprilato, dietilenglicol monopropil éter, entre otros que se mencionan en las reivindicaciones 4, 5, 12, 13, 27 y 28 de la misma.)

Cuando se está frente a fármacos insolubles existe la posibilidad de que sean dispersados mediante la adición de agentes humectantes o de agentes suspensorios tales como la cera de abeja, la parafina, la etilcelulosa, y los aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicoles, polisorbatos y en general sustancias que sirvan como cosolvente del fármaco, sin interaccionar (principalmente sin disolver) con la gelatina (sustancias que coinciden con las características de las sustancias mencionadas en la patente colombiana en trámite en las reivindicaciones 1, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 17, 18, 30, 31, 32 y 33.)

Ahora bien, los procedimientos de obtención de cápsulas de gelatina blanda también son ampliamente empleados⁴ en el estado del arte, siendo los más destacados el método de las placas (atribuido a Colton y Upjohn) y el de las matrices giratorias (introducido por Scherer en 1933).

En conclusión, las cápsulas de gelatina blanda son un tipo de forma sólida oral en cuyo interior se encuentran principios activos habitualmente en forma de dispersión líquida de naturaleza oleosa, las formulaciones pueden ser variadas y para esto es necesario que se practiquen los respectivos ensayos de preformulación y formulación que garanticen la efectividad y estabilidad del medicamento, por lo tanto, la inclusión de orlistat en este tipo de formas farmacéuticas no representa un aporte sorprendente sobre lo existente en el

³ García MJ., Santos D., TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. Vol. II, parte I, Capítulo 2 (Formas Sólidas Orales). Editorial síntesis S.A., Mayo 2001, pg 64.

⁴ García MJ., Santos D., TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. Vol. II, parte I, Capítulo 2 (Formas Sólidas Orales). Editorial síntesis S.A., Mayo 2001, pg 65 a 67.

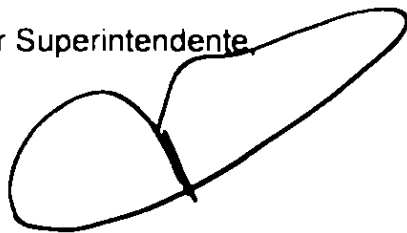
estado del arte, si se tiene en cuenta que, al menos desde 1986 y tal como lo sugiere la US 4,598,089 el principio activo Orlistat puede ser administrado de distintas formas entre ellas como **cápsulas de gelatina blanda**.

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

III. PRUEBAS

- García MJ., Santos D., TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, Vol. II, parte I, Capítulo 2 (Formas Sólidas Orales), Editorial síntesis S.A., Mayo 2001. pg. 62 a 67.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.

- *En disolventes de distinta naturaleza.* Su finalidad es conocer las características de estabilidad del principio activo en medios que habitualmente se utilizan en preformulación para aumentar su solubilidad, como el propilenglicol, el polietilenglicol, el etanol, etc. Asimismo, puede ser necesario en el estudio disolventes de distinta naturaleza (alcoholes, polioles, líquidos orgánicos) que puedan ser utilizados como líquidos húmedos en un proceso de granulación, como disolventes para recubrimiento.

Teniendo en cuenta que las reacciones en disolución se desarrollan a mayor velocidad que las que se producen al estado sólido, la utilización de preparados en solución es un método rápido para la obtención de productos de degradación y su tipificación y la determinación de su posible acción terapéutica y/o tóxica.

El conocer la estabilidad en disoluciones acuosas con distintos valores de pH tiene su importancia, no sólo cuando se pretende desarrollar una forma farmacéutica líquida (determinación del pH de máxima estabilidad), sino también cuando se desea desarrollar cualquier forma farmacéutica destinada a la administración oral, para comprobar si durante su recorrido por el tracto gastrointestinal se ve comprometida su estabilidad química y, por tanto, su biodisponibilidad. Por ejemplo, un principio activo sensible a pH ácido que se pretende administrar por vía oral debe ser protegido del ambiente ácido del estómago. Se estudia la estabilidad de la sustancia disuelta en soluciones amortiguadoras en un intervalo de valores de pH entre 1 y 8. Es frecuente forzar la degradación manteniendo las muestras a temperaturas elevadas.

Los resultados de estos estudios de estabilidad del principio activo en solución condicionan la forma de proceder a continuación. Si el principio activo en solución muestra inestabilidad, entonces son necesarias investigaciones adicionales (estabilización, etc.) y, sólo en este caso, se comprueba si también se ve comprometida su estabilidad al estado sólido. Por otro lado, debido a las diferencias observadas entre el comportamiento de los principios activos al estado sólido en contacto con cantidades limitadas de agua, y su comportamiento en solución, los datos de estabilidad del principio activo en soluciones diluidas, a menudo pueden ser de significado y no se deben hacer extrapolaciones para la estabilidad al estado sólido.

1. Estabilidad-pH

Las reacciones en soluciones acuosas son generalmente catalizadas por el agua. Este hecho se puede monitorizar, midiendo las velocidades de degradación a distintos pH manteniendo constante la temperatura, la fuerza iónica y la concentración de solvente. En este sentido, en el estudio de la influencia del pH en la estabilidad química de un fármaco son especialmente útiles los diagramas de degradación, en los que se establece esta relación entre el valor del pH del

idad es conocer las caracte-
rios que habitualmente se
bilidad, como el propile-
no, puede ser necesario in-
za (alcoholes, polioles y
s como líquidos humecta-
tes para recubrimiento, e

on se desarrollan a mayor
lización de preparados
ctos de degradación y fac-
terapéutica y/o tóxica.
s con distintos valores de
esarrollar una forma far-
abilidad), sino también co-
destinada a la administ-
racto gastrointestinal se
nto, su biodisponibilidad.
se pretende administrar
tómago. Se estudia la lab-
oras en un intervalo de
ción manteniendo las m

principio activo en solu-
el principio activo en dis-
investigaciones adicionales
a si también se ve comp-
ibido a las diferencias ob-
os al estado sólido o en
ento en solución, los estu-
ias, a menudo pueden ca-
para la estabilidad al e

ente catalizadas por el p-
edes de degradación fre-
la fuerza iónica y la co-
e la influencia del pH es
útiles los diagramas p-
el valor del pH del medio

y la constante de velocidad de la reacción del principio activo. El punto mínimo de esta curva es el pH de máxima estabilidad. Un ejemplo del aspecto que pueden presentar estos perfiles de velocidad de degradación-pH del medio se muestra en la figura 1.13.

El ajuste del pH del medio se consigue con soluciones amortiguadoras. La constante de velocidad de degradación del principio activo se obtiene a partir de la determinación de la cinética de la reacción a cada valor de pH en muestras mantenidas a temperatura constante y en ausencia de cualquier otro factor que pueda actuar como catalizador. Por supuesto, los niveles de principio activo, cosolventes y fuerza iónica deben ser constantes.

En el caso de preparaciones farmacéuticas para administración parenteral, este estudio de la influencia del pH en la velocidad de degradación debe incluir también una fuerza iónica compatible con el medio fisiológico. La fuerza iónica (μ) de una solución isotónica de cloruro sódico al 0,9% es de 0,15.

En reacciones de hidrólisis, los perfiles velocidad de reacción-pH pueden verse afectados por la concentración de iones hidrógeno u hidróxilo.

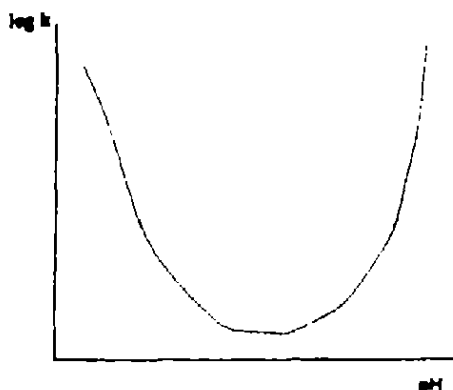


FIGURA 1.13. Perfil de velocidad de degradación-pH del medio.

En el caso de principios activos no ionizables o cuando la reacción no se ve influenciada por la disociación del fármaco, la constante de velocidad de reacción observada, k_{obs} , se puede expresar a través de:

$$k_{\text{obs}} = k_0 + K_H [H^+] + k_{OH} [OH^-] \quad [1.8]$$

donde k_0 , K_H y k_{OH} son constantes de la velocidad de hidrólisis acuosa, catálisis ácida y catálisis básica. A valores de pH suficientemente bajos, la concentración de iones oxidrilo es despreciable; asimismo, a valores de pH suficientemente altos, la concentración de iones hidrógeno es despreciable. Una representación del loga-

7210

ritmo de k_{obs} frente al pH presenta una pendiente negativa en la región de pH bajos y una pendiente positiva en la región de pH alto, como puede verse en la figura 1.12. Por otro lado, si el valor de k_0 es predominante en un valor determinado de pH, durante el mismo, el logaritmo de k_{obs} y el logaritmo de k_0 presentan el mismo valor. En este caso la gráfica presenta una meseta en la región de estabilidad pH independiente. Cuando la reacción se ve influenciada por la disociación del principio activo, el perfil velocidad de reacción-pH es complicado y excede el objetivo de este trabajo.

En la práctica, con principios activos débilmente ácidos o básicos se presenta el siguiente dilema: por un lado, son más solubles cuando están ionizados, pero, por otro lado, la inestabilidad es más probable, ya que se trata de especies cargadas. Esto conduce a un problema importante, porque la mayoría de los principios activos presentan una baja solubilidad y el pH de ionización es el método más obvio para preparar una solución. Por lo tanto, en algunos casos, la inclusión de solventes miscibles con agua en la formulación aumentará la estabilidad, al suprimir la ionización, o el uso de un valor de pH extremo necesario para alcanzar la solubilidad, contribuirá por sí mismo a la inestabilidad y aminorar la actividad del agua al reducir la polaridad del medio.

Algunas soluciones amortiguadoras empleadas comúnmente son acetato, lactato, fosfato y ascorbato; esta última, además, presenta una actividad oxidante intrínseca.

2. Termolabilidad

El fármaco en solución se almacena a distintas temperaturas para calcular las energías de activación de la reacción de degradación. Los datos de estabilidad obtenidos para cada temperatura de almacenamiento se analizan cinéticamente para obtener las constantes de velocidad de degradación aparentes. Representar gráficamente el logaritmo de la constante de la velocidad de degradación aparente frente a la inversa de la temperatura absoluta de almacenamiento, a las que se ha almacenado durante el estudio cada solución con un pH determinado, para ver si se puede o no aplicar la teoría de Arrhenius. La ecuación de Arrhenius puede expresarse del siguiente modo:

$$k = A e^{-E_a/RT}$$

$$\ln k = \ln A - E_a/RT$$

donde k es la constante de la velocidad de la reacción química, A es una constante denominada factor de frecuencia, E_a es la energía de activación, R es la constante de los gases perfectos [8,3143 J/(mol °K) o 1,987 cal/(mol °K)] y T es la temperatura absoluta.

Una representación del logaritmo del valor de k frente a la inversa de la temperatura absoluta se denomina "representación de Arrhenius". Si la relación

lineal, se puede asumir que el mecanismo de degradación del principio activo en disolución es constante a lo largo del intervalo de temperaturas estudiado y se puede calcular la energía de activación a partir de la pendiente, así como hacer una extrapolación a otras temperaturas de almacenamiento. Si la relación no es lineal, no se puede hacer nada de esto.

De esta forma, es posible calcular la vida media del principio activo en disolución, a un pH determinado, en condiciones normales, a partir de la ecuación cinética apropiada y de la constante de la velocidad de degradación obtenida a partir de la ecuación de Arrhenius.

Una aplicación directa de los resultados de estos estudios es la selección del método de esterilización de un producto parenteral, ya que depende de la estabilidad frente a la temperatura del principio activo. Sustancias con una estabilidad baja a elevadas temperaturas deben ser esterilizadas por otros medios distintos del autoclave.

Los principios activos que no son termoestables en solución requieren refrigeración o liofilización. Los productos liofilizados están limitados por su reconstitución y uso en un período de tiempo corto, mientras que la necesidad de un almacenamiento bajo refrigeración supone un coste añadido y una desventaja desde el punto de vista comercial.

3. Fotolabilidad

La descomposición de fármacos resultante de la absorción de energía radiante en forma de luz sigue, en general, una cinética más compleja que la de las reacciones térmicas.

Estas reacciones de fotodegradación se producen por exposición de las muestras a la luz de una determinada longitud de onda. La energía asociada a la radiación es independiente de la temperatura y aumenta conforme su longitud de onda disminuye. Así, la energía de las radiaciones ultravioleta (UV) es mayor que la del visible, que a su vez es mayor que la de las infrarrojas (IR). En consecuencia, las radiaciones absorbidas en la zona ultravioleta y visible del espectro son más activas en la iniciación de reacciones químicas que aquellas procedentes de otras zonas del espectro de mayor longitud de onda.

La luz solar natural se encuentra en un intervalo de longitudes de onda entre 290-780 nm, de las cuales sólo las radiaciones de mayor energía, las UV, con longitudes de onda entre 290-320 nm, pueden causar fotodegradación de las sustancias. La radiación de bombillas convencionales de filamento de tungsteno son más seguras porque emiten radiaciones con una longitud de onda mayor a 390 nm. Este hecho se comprobó en un estudio realizado sobre un agente anticanceroso, Mitonafide®. Soluciones del mismo fueron expuestas durante 30 días a la luz solar directa y a la iluminación normal del laboratorio. La figura 1.14 representa la evolución de la concentración de Mitonafide® en la solución frente al tiempo de almace-

miento en las dos situaciones. Estos resultados son consecuencia de la velocidad que transcurre la reacción de degradación en función de la fuente de luz.

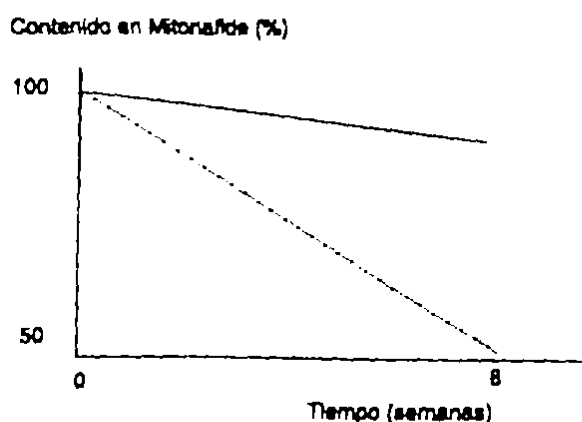


FIGURA 1.14. Fotolabilidad del Milonafide® en disolución frente a la luz solar (trazo discontinuo) y la luz normal del laboratorio (trazo continuo).

Las moléculas que absorben la radiación pueden ser componentes de la reacción principal. Pero puede ocurrir que estas moléculas no participen directamente en la reacción, sino que actúen como donadoras traspasando su energía a moléculas que sí lo hacen, en este caso, se produce una excitación indirecta denominada "fotosensibilización". A su vez, una reacción fotoquímica puede ser precedida de una reacción térmica.

Algunas veces es necesario un período de inducción para que la reacción tenga lugar con una velocidad medible. También es frecuente que una vez iniciadas estas reacciones continúen incluso en ausencia de la fuente de iluminación, cadenciando de las mismas.

Como resultado de toda la complejidad de las reacciones fotoquímicas, las investigaciones en este área de la estabilidad farmacéutica han sido, en su mayor parte, de naturaleza cualitativa. Sólo en años recientes se han llevado a cabo estudios cuantitativos con la tipificación de estas reacciones según su cinética.

El efecto de la luz se puede manifestar, además de como una degradación del principio activo, como un cambio en el color, precipitación o modificación de la actividad biológica.

Aunque no hay ningún método con el que se pueda realizar una extrapolación de los datos obtenidos en condiciones aceleradas a condiciones lumínicas reales, el efecto de la luz se estudia en la etapa de preformulación, generalmente para detectar compuestos muy sensibles al efecto de la luz.

la velocidad
de la luz

La fotólisis se puede evitar empleando un envase adecuado: envases de vidrio color ámbar, envases de cartón, de aluminio, etc.

4. Efecto del oxígeno sobre el fármaco en disolución

El efecto de la oxidación es más notable cuando se emplean pequeñas cantidades de principio activo.

Una oxidación significativa se puede poner de manifiesto como una pérdida de potencia, un cambio de color o de ambos modos.

En caso de que exista el problema de oxidación, se deben tener en cuenta los siguientes métodos para reducir o eliminar este efecto durante la etapa de preformulación de formas líquidas: purgar la solución o la suspensión y rellenar todo el espacio libre del envase con un gas inerte, como nitrógeno o argón; usar antioxidantes inorgánicos u orgánicos, como bisulfito sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y butilato de hidroxitolueno; usar agentes quelantes, como edetato disódico, que forma complejos con iones de metales traza capaces de acelerar las reacciones de oxidación, o, por último, usar envases perfectamente herméticos y evitar el uso de recipientes multidosis.

5. Otros factores

La fuerza iónica de la solución puede influir sobre la velocidad de reacción, de acuerdo con la ecuación:

$$\log k = \log k_0 + 1,02 Z_a Z_b \mu^{1/2} \quad [1.11]$$

donde Z_a es la carga del principio activo, y Z_b es la carga del ión reaccionante, $\mu^{1/2}$ es la fuerza iónica, k la constante de la velocidad de degradación, y k_0 es la constante de la velocidad de reacción a una dilución infinita. El objetivo aquí es identificar las especies moleculares que participan en la reacción de degradación. Representando el logaritmo de k frente a la raíz cuadrada de la fuerza iónica, se puede determinar si ésta aumenta, disminuye o no tiene ningún efecto sobre la velocidad de la reacción de degradación.

Por otro lado, cuando un principio activo es inestable o no se disuelve en agua, es necesario incorporar solventes miscibles con el agua para la estabilización o para solubilizar al mismo. Normalmente se emplean alcoholes del tipo etanol, propilenglicol, glicerina y polietilenglicoles. Existe una correlación entre la velocidad de reacción y la constante dieléctrica de la mezcla de solventes. En el caso de una reacción ion-ion, la constante de la velocidad de reacción k viene dada por la siguiente expresión:

$$\log k = \log k_{D_{\infty}} - a Z_a Z_b 1/D \quad [1.12]$$

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Luis Fernando Rincón Cuellar
Apoderado

Oficio 006 4504

ASUNTO:	Radicación N°	05-97540
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	440
	Folios	035

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de Tecnoquímicas S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 19 ABR. 2007.

202021

Retiro Forma de oposición

Adriana Janet Hernández M.

Identificación SI 974.334. Bta

25/04/07.

○