

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO S
CARRERA 4 N.
BOGOTÁ 8, CO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-041171- -00006-0000

Fecha: 2010-03-08 16:24:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

11
50
14
60

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06041171
Asunto : Solicitud de patente para: **"Procedimiento para la preparación de sales de tiotropio, sales de tiotropio, así como formulaciones medicamentosas que las contienen"**.
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Fecha de solicitud: Mayo 2 de 2006.

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, D.C., identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 14420 notificado por fijación en lista del 11 de Diciembre de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 14420 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. De la solicitud de patente.

Su Despacho enuncia lo siguiente:

- "El termino "nuevas" en la reivindicación 1 debe ser eliminado, puesto que existen sales de formula 1 que no son nuevas (ej. Bromuro de tiotropio)".

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea poner de presente lo siguiente:

Con el fin de atender la anterior observación y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo

189
188

reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado. En este nuevo capitulo reivindicatorio, se ha eliminado el término "nuevas" de la reivindicación 1 y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

4. Nivel inventivo.

Su Despacho concluye el nivel inventivo de las reivindicaciones de la presente solicitud de patente se ve afectado por los documentos CA2440699 (D1), US2597329 (D2), CA2471755 (D3) y CA2426074 (D4).

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea poner de presente lo siguiente:

Con respecto al requisito de nivel inventivo la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina señala:

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

Asimismo, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo señala:

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

De esta manera, es claro que para la evaluación de nivel inventivo los documentos citados deben revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtener la presente invención. De tal manera que, la invención debe representar un salto cualitativo en relación con la técnica existente y adicionalmente no ser obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica. Para este fin el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con el estado de la técnica más próximo, una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen

CAVELIER

ABOGADOS

190
189
78

la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, procederemos a continuación a exponer los argumentos por los cuales la presente invención es inventiva frente a las anterioridades citadas.

El problema planteado en la presente solicitud es la necesidad de un procedimiento simple, no agresivo y aplicable universalmente para la preparación de nuevas sales de tiotropio para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Este problema fue precisamente el que solucionó la presente invención por medio de un proceso de intercambio de sales de tiotropio obtenidas mediante técnicas convencionales.

Ahora bien, a diferencia de la presente solicitud los documentos D1, D2 y D4 citados por su Despacho no enseñan ni sugieren un proceso para la obtención de sales de tiotropio. En efecto, D1 se refiere únicamente al tiotropio y formulaciones que contienen el mismo. De modo que, no se entiende cómo dichos documentos podrían afectar el nivel inventivo del proceso reivindicado en la presente solicitud, toda vez que los mismos no se refieren en absoluto a procesos para la obtención de sales de tiotropio y por tanto no hay manera de que los mismos enseñen y/o sugieran las características técnicas del procedimiento acá reivindicado.

Asimismo, es importante resaltar que las sales de tiotropio específicas acá reivindicadas no fueron obtenidas análogamente usando el método descrito en el estado del arte (D3).

En efecto, con respecto a qué el tipo de reacción de intercambio iónico entre dos compuestos es conocida por un experto en la materia, se reitera a su Despacho que en los procesos convencionales conocidos en el estado del arte para la obtención de sales de tiotropio, el último paso corresponde a una etapa de cuaternización que introduce al mismo tiempo el grupo metilo y el anión en el centro del nitrógeno (i.e. EP 418 716). Sin embargo, mediante dicho proceso no se obtiene de manera fácil las nuevas sales alternativas de tiotropio para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como EPOC y asma (obtenidas por medio del método acá reivindicado y por tanto, dicho proceso no soluciona el problema técnico de la presente solicitud).

Así entonces, teniendo en cuenta que las enseñanzas de las anterioridades citadas no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan implícita o explícitamente las características técnicas esenciales relacionadas con la misma tal como acá es reivindicada

190
191

(i.e. la escogencia de solventes), estos documentos no son anterioridades válidas que puedan afectar su nivel inventivo. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte, que en el presente caso son D1, D2, D3 y D4.

En efecto, la presente solicitud se debe tener como inventiva toda vez que al evaluar los resultados (o efectos) técnicos obtenidos por la invención reivindicada en relación con el 'estado de la técnica más próximo se observa que con las sales de tiotropio reivindicadas (y el método para producir las mismas) se obtiene una mejora en los resultados y al mismo tiempo los efectos deseados para solucionar el problema técnico planteado, respondiendo así a una necesidad que no había sido satisfecha. Veamos:

De manera inesperada, (se ha encontrado que las formas de acuerdo con la presente invención son menos higroscópicas que la forma obtenida de acuerdo con D3, y por tanto presentan una estabilidad mayor bajo una humedad más alta que no era esperable para una persona versada en la materia. Para demostrar lo anterior, se presenta anexo al presente memorial, graficas experimentales en las cuales esta propiedad (higroscopicidad) ha sido determinada por medidas DVS (sorción dinámica del vapor), las cuales se llevaron a cabo con las sales de tiotropio obtenidas de acuerdo con D3 y aquellas obtenidas con la presente invención. En estos experimentos DVS se sometieron muestras de bromuro, cloruro y yoduro de tiotropio a humedades específicas, mientras que las condiciones restantes permanecían constantes. En particular, la humedad se incrementaba en valores de 10% hasta llegar al 90% de humedad relativa y seguidamente, se reducía hasta llegar nuevamente al valor de 10% de humedad relativa. Durante todo el experimento se determinó el incremento en la masa de la muestra de las sales de tiotropio.

En los esquemas Ia y Ib los resultados obtenidos para la forma de bromuro de tiotropio de acuerdo con D3 son mostrados. De acuerdo con estos experimentos la masa de la forma cristalina de D3 muestra una dependencia significativa con la humedad.

De otro lado, en los esquemas IIa y IIb los resultados obtenidos para la forma cristalina de cloruro de tiotropio de acuerdo con la presente invención son mostrados. De acuerdo con estos experimentos el cloruro muestra un incremento en la masa solamente a humedades por encima de 80% HR. Adicionalmente, a partir de los esquemas IIIa y IIIb se observa que el yoduro de tiotropio de

CAVELIER

ABOGADOS

191
192

acuerdo con la presente invención a humedades por debajo de 90% HR no presenta incrementos en la masa.

Estos resultados claramente muestran, las formas cristalinas de las sales de tiotropio de acuerdo con la presente invención son mucho menos higroscópicas que las formas conocidas en el estado del arte.

Así entonces, debido a que la materia reivindicada en la presente solicitud muestra un avance significativo sobre el estado de la técnica toda vez que hace posible obtener sales de tiotropio con características de estabilidad mejorada, como lo demuestran las pruebas aportadas, es claro que la objeción formulada por falta de nivel inventivo se debe tener por superada.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por 5 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$130.000.00.
- Pruebas experimentales DVS.

Señora Directora,

Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. N° 35.456.344

T.P.A. No. 23.555

COLO-09255-841-039-2

MGM\MGM\ID-166949\WPCL9255

No. M-2010-166949\MGM



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
Ingelheim am Rhein 55216,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

Número de expediente: 06.041.171

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 15 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. 09-14.756 **Fecha:** 24 de febrero de 2009

10-12.342 15 de febrero de 2010

10-16.016 1 de marzo de 2010

10-16.937 3 de marzo de 2010

7

Anexos



Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones.



Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$130.000.oo.



Poderees, si fuere el caso



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

113

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA: *Luz Clemencia de Páez*

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

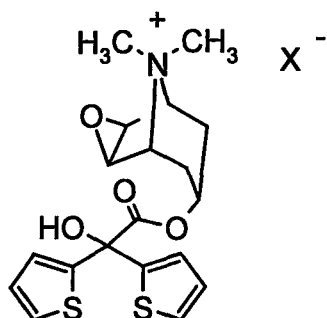
MGM

144

174
195

Reivindicaciones

1. Procedimiento para la preparación de sales de tiotropio de la fórmula 1

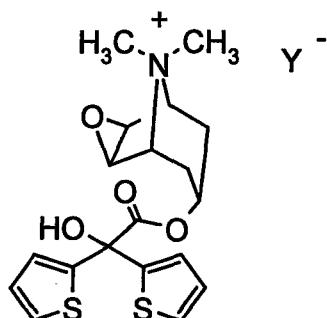


en donde X^- significa un anión X^- 1 significa un anión seleccionado del grupo constituido por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)sulfato, sulfato, hidrógenosulfato, fosfato, hidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, nitrato, maleato, acetato, trifluoroacetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato y benzoato, o

alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)sulfonato, el cual en el radical alquilo puede estar sustituido eventualmente una, dos o tres veces con flúor, o

fenilsulfonato, pudiendo estar eventualmente sustituido el fenilsulfonato en el anillo de fenilo, una o varias veces, con alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$).

caracterizado porque una sal de tiotropio de la fórmula 2



en donde

Y^- significa un anión diferente de X^- seleccionado del grupo constituido por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)sulfato, o

alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)sulfonato, el cual en el radical alquilo puede estar sustituido una o más veces con flúor, o

fenilsulfonato, pudiendo estar el fenilsulfonato eventualmente sustituido en el anillo de fenilo, una o varias veces, con alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), preferentemente metilo.

se hace reaccionar en un disolvente adecuado con una fuentes de iones Kat-X, en la que Kat representa un catión y X^- puede tener los significados anteriormente citados.

2. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque como fuente de iones Kat-X se emplean los compuestos

175
146

en los cuales el catión Kat se selecciona de la serie de los metales alcalinos o alcalinotérreos, o en los cuales Kat representa amonio(NH_4) o también tetraalquilamonio ($\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_8))_4^+$), preferentemente $\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4))_4^+$.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el disolvente se selecciona del grupo constituido por agua, alcoholes, amidas, éteres y nitrilos.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque el reactivo Kat-X se emplea en exceso referido al compuesto de partida de la fórmula 2 empleado.

5. Cloruro de tiotropio cristalino caracterizado porque en el diagrama del polvo por rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 6,15 \text{ \AA}$, $5,58 \text{ \AA}$, $4,45 \text{ \AA}$ y $3,93 \text{ \AA}$.

6. Yoduro de tiotropio cristalino caracterizado porque en el diagrama del polvo por rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 6,30 \text{ \AA}$, $5,19 \text{ \AA}$, $4,47 \text{ \AA}$, $4,11 \text{ \AA}$ y $3,55 \text{ \AA}$.

7. Composición farmacéutica, caracterizado porque contiene una sal de tiotropio según una de las reivindicaciones 5-6.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizado porque se presenta en una forma de administración adecuada para la inhalación.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizado porque se trata de una forma de administración seleccionada del grupo polvo para inhalación, aerosoles de dosificación que contienen gas propulsor y soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizado porque es un polvo para inhalación, el cual junto a la sal de tiotropio contiene uno o más coadyuvantes fisiológicamente inocuos adecuados, seleccionados del grupo de los monosacáridos o disacáridos, oligosacáridos o polisacáridos, polialcoholes, ciclodextrinas, aminoácidos o también de las sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizado porque el coadyuvante se selecciona del grupo constituido por glucosa, fructosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, tre-halosa, dextranos, dextrinas, maltodextrina, almidón, celulosa, sorbita, manita, xilita, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, χ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclo-dextrina, arginina hidrocloreto, cloruro sódico o carbonato cálcico, o mezclas de ellos.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 o 11, caracterizado porque contiene entre 0,01 y 2% de tiotropio.

13. Cápsulas caracterizadas por un contenido en polvo para inhalación según una de las reivindicaciones 10 a 12.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizado porque se trata de un aerosol para inhalación que contiene gas propulsor, el cual contiene la sal de tiotropio en forma disuelta o dispersa.

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizado porque se trata de una solución o suspensión exenta de gas propulsor, la cual contiene como disolvente agua, etanol o una mezcla de agua y etanol.

MGM\MGM\ID-167004\WPCL9255

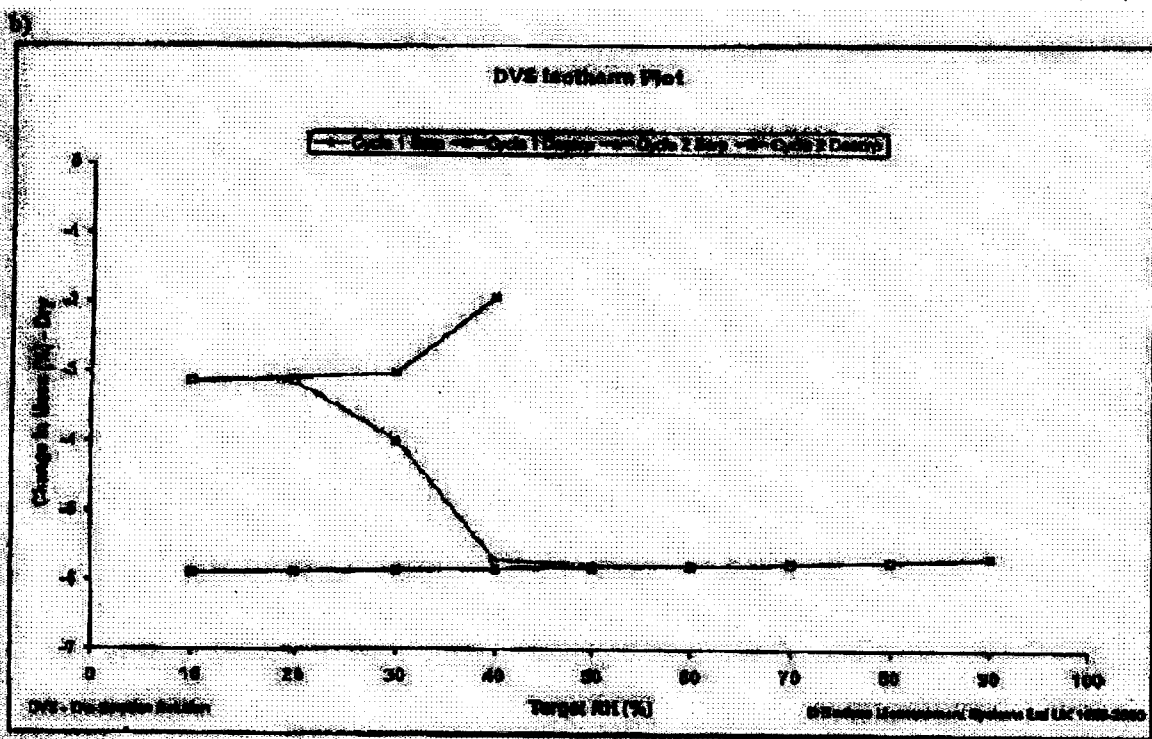
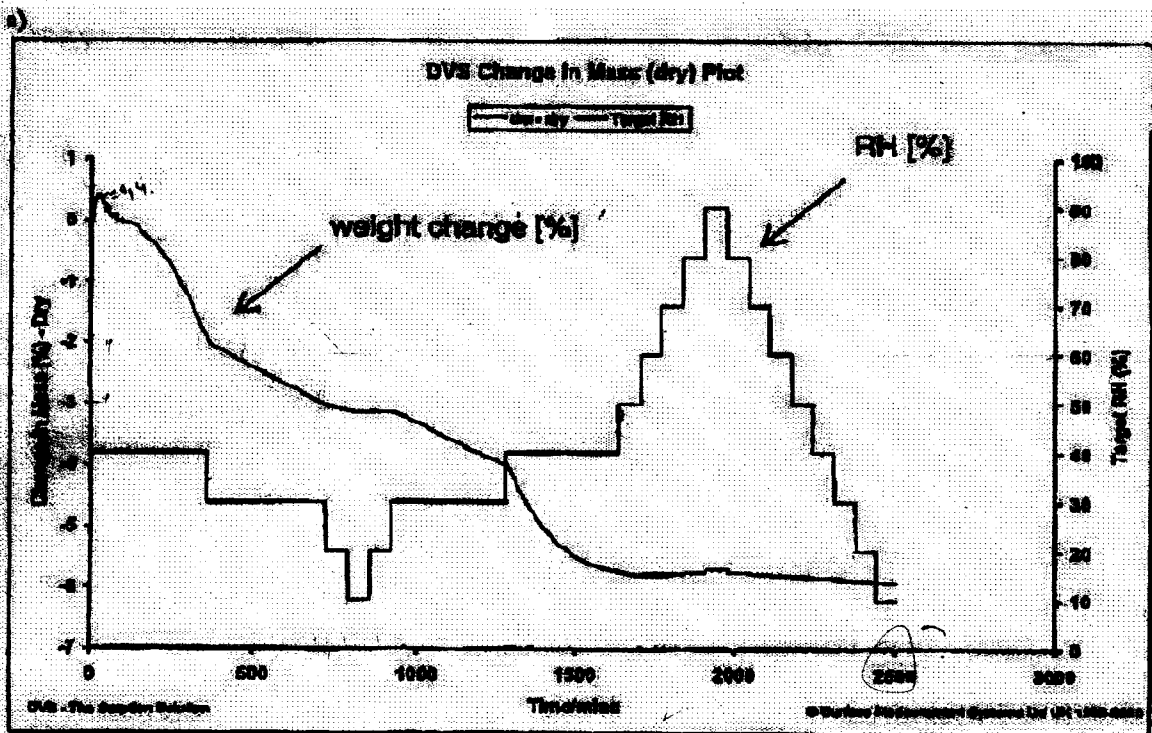
148

Pruebas experimentales DVS.

Grafico DVS de bromuro de tiotropio de D3 (Esquemas Ia-Ib).

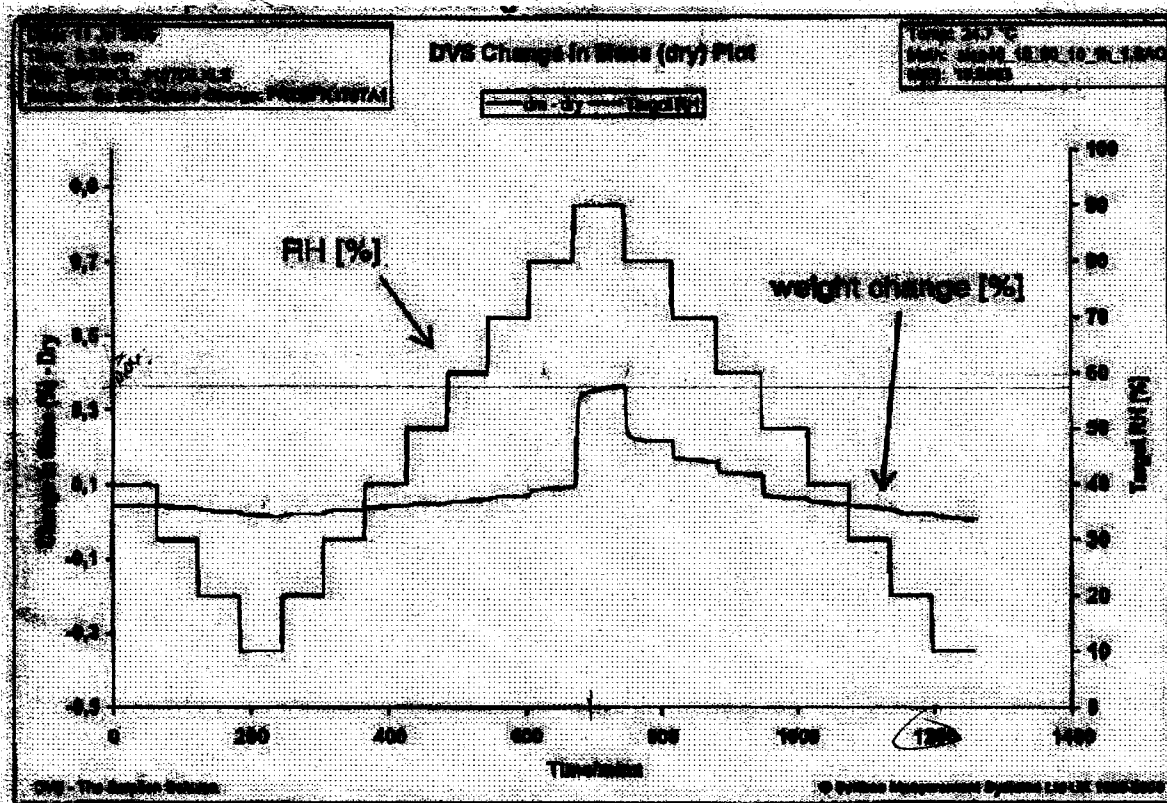
- a) Grafico de cinética
- b) Grafico de isoterma

± emulsion. d. Herten
emulsion suspension



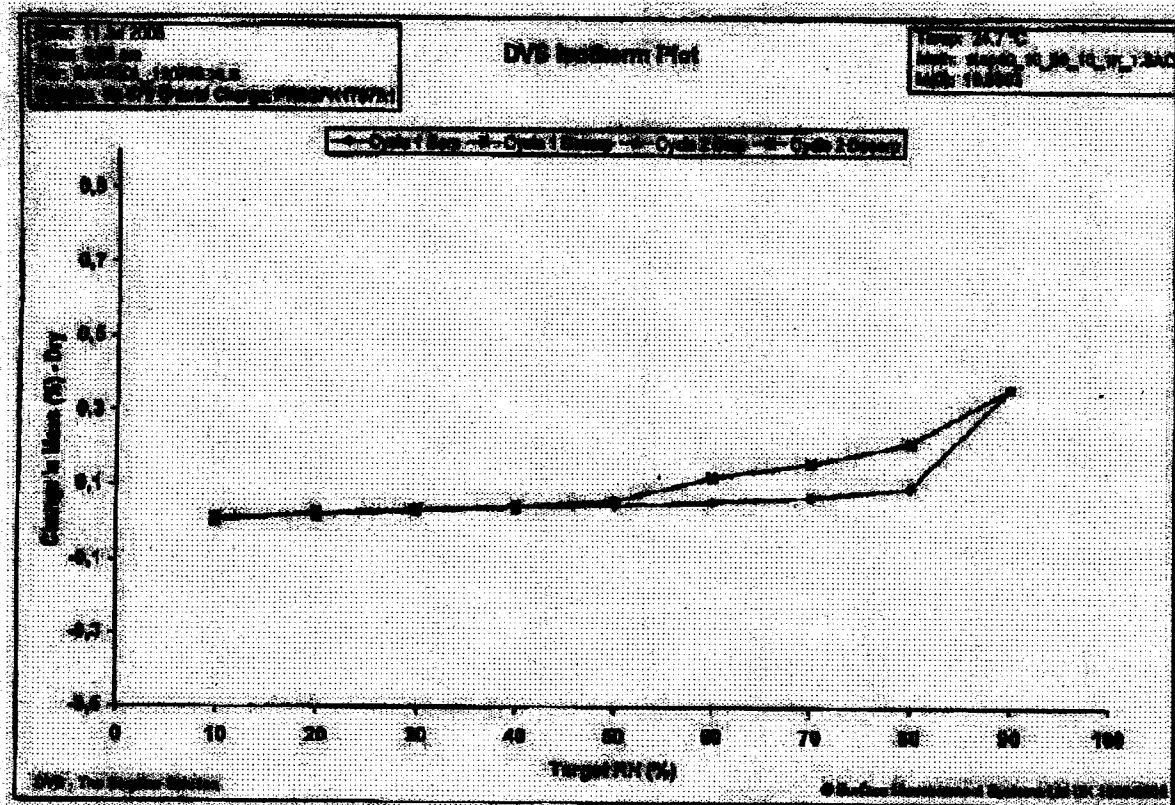
148
149

DVS: Cloruro de tiotropio de acuerdo con la presente invención (Esquemas IIa-IIb).

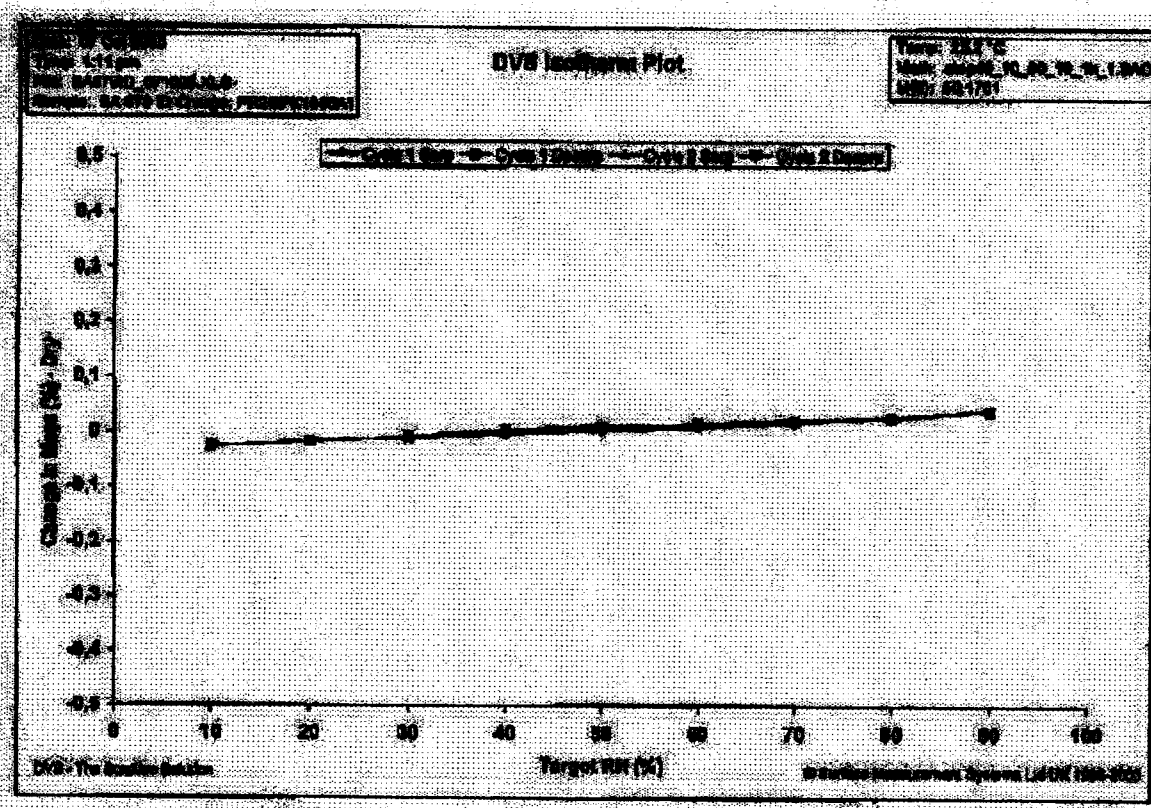
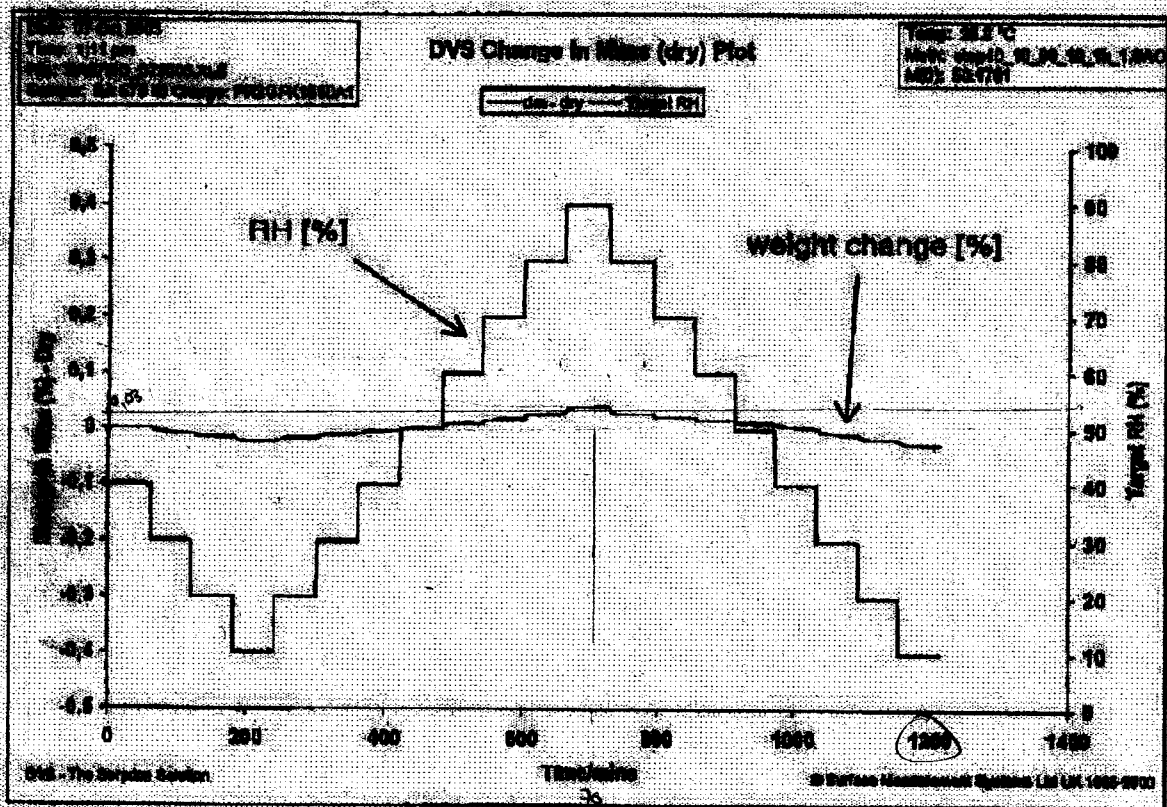


2000 14.0h

Curve



DVS: Yoduro de tiotropio de acuerdo con la presente invención
(Esquemas IIIa-IIIb).



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 16,016
FECHA : MARZO 1 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-041171- -00006-0000

Fecha: 2010-03-08 16:24:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175544272	01/03/2010	23,349,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

[Signature]

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO:09255-841-039-2.

NIT : 000176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 14,756
FECHA : FEBRERO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-041171- -00006-0000

Fecha: 2010-03-08 16:24:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

R1

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	19779034	23/02/2009	69,870,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	01-03 CAMBIO DE NODALIDAD Y NOTIFICA	
12	MARCAS Y LENAS COMERCIALES	111,000.00
	TOTAL :	\$

SONI PEGUS CON

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA ANEXADO AL ASUNTO No.

0060 09255-841-039-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

CERTIFICACION DE EXPEDIENTE : 10 - 12,342
FECHA : FEBRERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-041171- -00006-0000

Fecha: 2010-03-08 16:24:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELTER ABIGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175529583	15/02/2010	40,410,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	0003-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
	TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXPEDIENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.09255 - 841 - 039 - 2.
COLO: ~~17555~~ - ~~201~~ - ~~010~~ - 5.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 16,937
FECHA : MARZO 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-041171- -00006-0000

Fecha: 2010-03-08 16:24:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	176773822	03/03/2010	39,745,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
	TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

[Signature]

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 09255.841 -039 -2.

Título del original en inglés

REXINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17ª ed.

© 1963, The Philadelphia College of Pharmacy and Science.

Publicado en su 165º aniversario e impreso por

Mack Publishing Company - Easton - Pennsylvania

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

Traducción de

EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

efectuado por el

Dr. MARIO ARNALDO MARINO

y la Dra. LUCÍA BARCELONA DE GUERRERO

Supervisión a cargo del

Dr. RAÚL ALBERTO PORTA

Profesor adjunto interino de la Cátedra

de Farmacotecnia III de la

Facultad de Farmacia y Bioquímica

de la Universidad Nacional

de Buenos Aires

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USAN y el USP Dictionary of Drug Names se hace con autorización de la Convención USP.

La Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del extracto de partes del contexto original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

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

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

950-06-1846-X (Tomo 2)

950-06-5019-3 (Obra completa)

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Hizo el depósito que dispone la ley 11.723.

Todos los derechos reservados.

Este libro o cualquiera de sus partes

no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,

ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,

ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras,

grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo

de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

Junín 831, 1º piso - Buenos Aires

Esta edición se terminó de imprimir

en el mes de julio de 1987

en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.

San José 831, Buenos Aires

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

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

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

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

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

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

La reducción del tamaño de las partículas también puede originar respuestas adversas. Por ejemplo, las partículas finas de la prodroga carbonato de tricloroetilto fueron más tóxicas en ratones que las partículas regulares y gruesas.² El aumento de la superficie total para las drogas hidrosolubles y quizá para las drogas básicas débiles sería de escasa utilidad. La absorción de las bases débiles suele ser limitada por el tiempo de vaciamiento gástrico y no por su disolución. Como mencionamos antes, el tamaño de las partículas sólo es importante cuando la velocidad de absorción es limitada por la velocidad de disolución en los líquidos gastrointestinales.

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

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

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

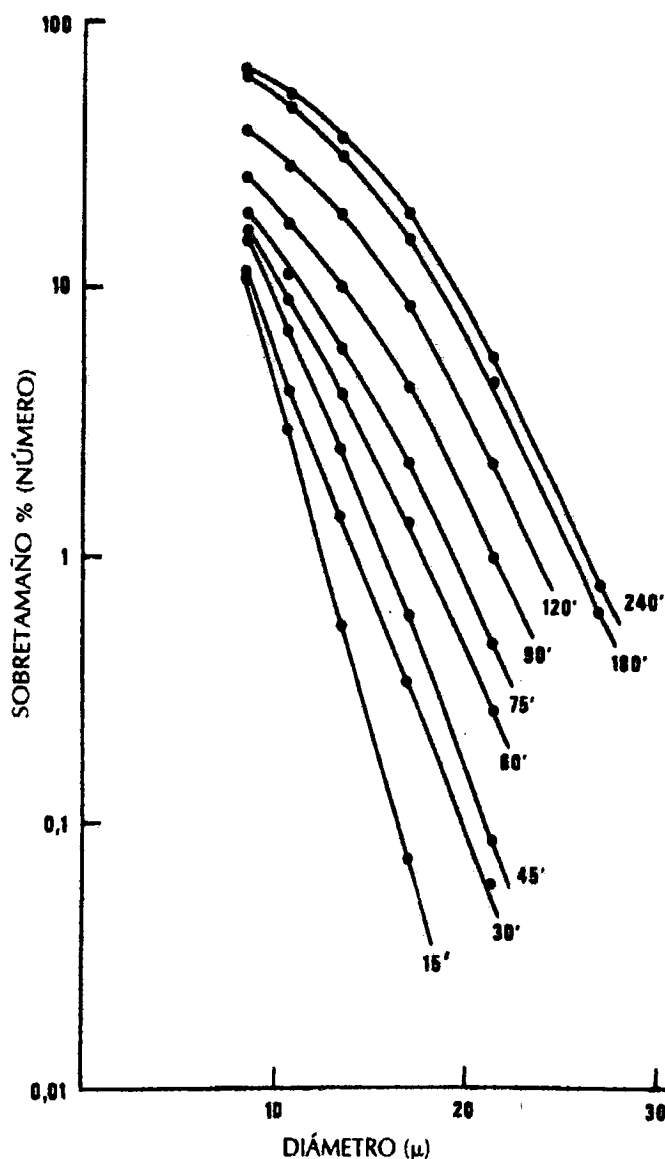


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

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

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

Polimorfismo

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

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

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

Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemen-

207
208

uti-
en-
cri-



FORMA I
SUSPENSIÓN INICIAL



FORMA I
SUSPENSIÓN A LAS 6 HORAS

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

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

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

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

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

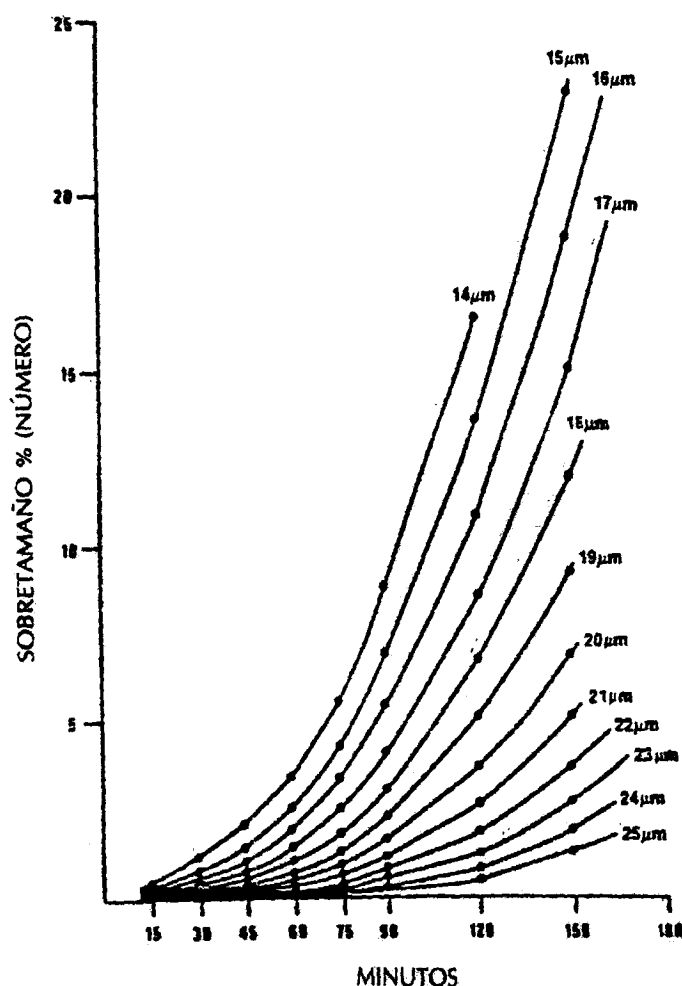


Fig. 76-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

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

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

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

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

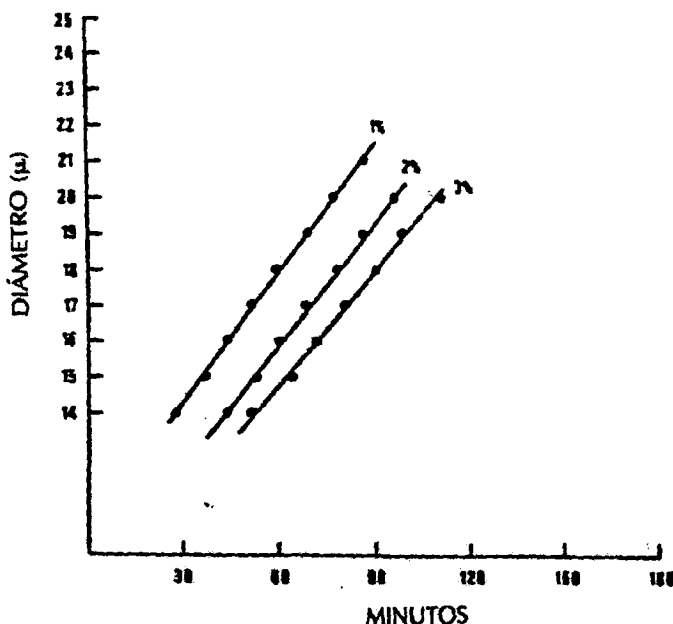


Fig. 76-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

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

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

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

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

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

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

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

Difracción de rayos X en polvos. Los materiales cristali-

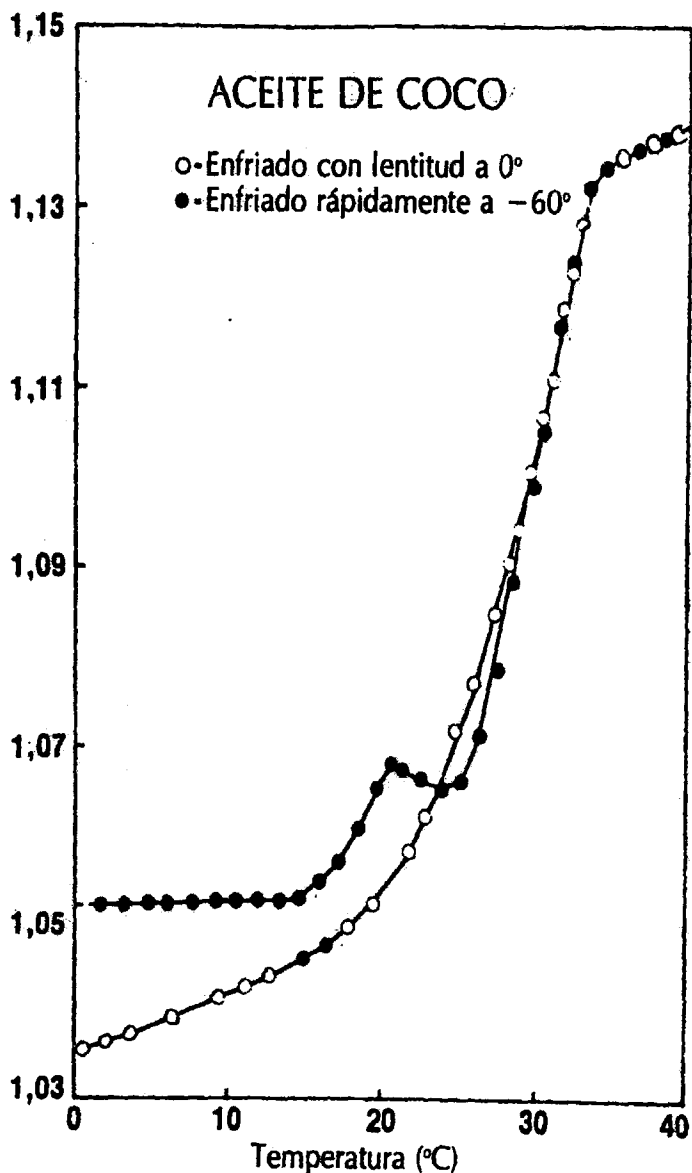


Fig. 76-7. Curvas dilatométricas, aceite de coco (teobroma) enfriado con lentitud y con rapidez.

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

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

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

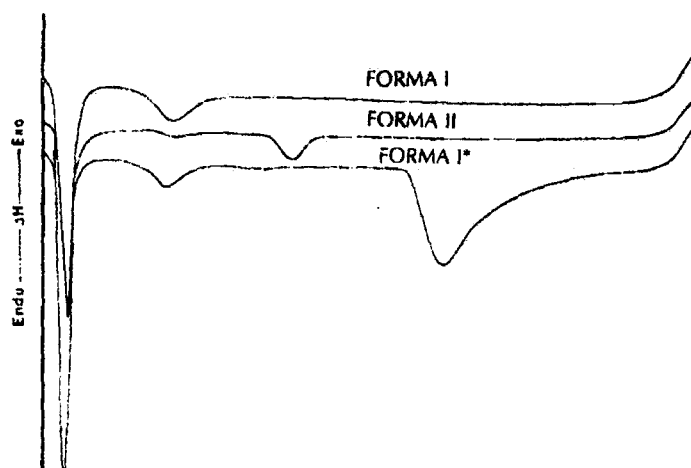
Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin e Higuchi² emplearon dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de cacao midiendo el volumen específico de este aceite enfriado rápidamente y con lentitud en función del aumento de la temperatura. La presencia de una forma metaestable se manifestó por una contracción en la gama térmica de 20 a 24° (fig. 76-7). La dilatometría es de gran exactitud, pero es muy tediosa e insume mucho tiempo. No se la usa mucho.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

Solubilidad

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

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

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

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

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

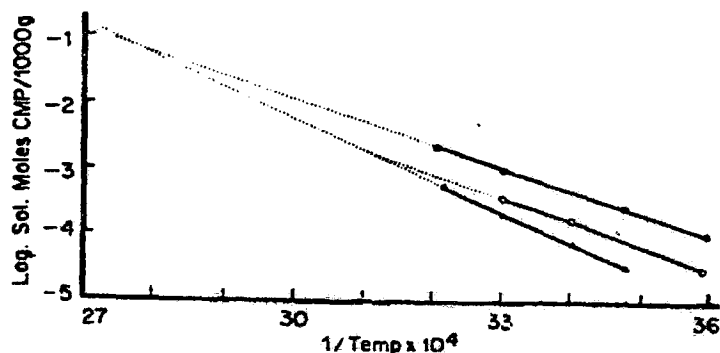


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C de palmitato de cloranfenicol. Clave: Polimorfos A →; B ● y C ○.

213
212

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

Radicación No. 06-41171
Clasificación Internacional (IPC): C07D451/10, A61K31/46, A61P/11/00
Concepto Técnico No. 4568

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/012268

Fecha de Presentación Internal. 29-10-2004

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

1. Documentos estudiados

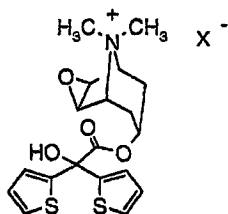
Descripción:	Folios 70-114 y 120-122	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 115-119	como se radicó inicialmente
	Folios 167-169	como se radicó el 09-11-2009
	Folios 194-196	como se radicó el 08-03-2010
Prioridad:	Folio 1	EP, 03025075.7, 03-11-2003
Respuesta del solicitante:	Folios 158-163	como se radicó el 09-11-2009
	Folios 187-191	como se radicó el 08-03-2010

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE SALES DE TIOTROPIO, SALES DE TIOTROPIO, ASÍ COMO FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE LAS CONTIENEN (folio 1)

El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener otras sales de tiotropio que sean útiles en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como EPOC y asma, así como un procedimiento de síntesis alternativo para su preparación que sea simple y de uso universal (folio 70-71; pág. 1-2).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en: Reivindicación es 1-4: un procedimiento para la preparación de sales de tiotropio de formula 1.



Reivindicación 5: cloruro de tiotropio cristalino

214
213

Reivindicación 6: yoduro de tiotropio cristalino

Reivindicación 7-15: una composición farmacéutica que contiene una sal de tiotropio de las reivindicaciones 5-6.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D451/10, A61K31/46, A61P/11/00.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 03-11-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CA2440699	Compounds for treating inflammatory diseases	19-09-2002
D2	US2597329	Process for anion exchange of thiamin salts	20-05-1952
D3	CA2471755	Process for preparing scopine esters	17-07-2003
D4	CA2426074	Inhalable formulation of a solution containing a tiotropium salt	10-05-2002

Anterioridad **D1** en folios 139-146, **D2** en folios 147-150, **D3** en folios 170-176 y **D4** en folios 177-180.

D1 se refiere al uso de sales de tiotropio para preparar composiciones farmacéuticas útiles en la prevención y el tratamiento de enfermedades asociadas con inflamación y enfermedades del tracto respiratorio, como asma, epoc, enfisema pulmonar, entre otras (folio 140; pág.1).

D2 se refiere a un proceso para preparar sales de tiamina por inter-conversión de sales de tiamina (folio 147; col. 1).

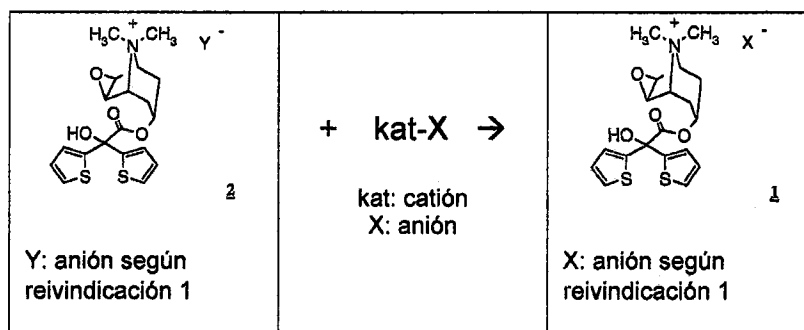
D3 se refiere a un método para producir esteres de escopina de formula (1), los cuales son preparados de forma mas fácil y en una reacción de un solo paso (folios 170, 172; pág. portada y pág. 3).

D4 se refiere a una formulación inhalable de una sal farmacéuticamente aceptable de tiotropio, adecuada para administrar la sustancia activa por inhalación, especialmente para el tratamiento de asma y epoc (folio 177; pág. 1).

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Se solicita en las reivindicaciones 1-4 un procedimiento para preparar sales de tiotropio de formula 1, caracterizado porque una sal de tiotropio de formula 2 reacciona en un disolvente apropiado con una fuente de aniones kat-X (kat: catión, X: anión).



El estado de la técnica más cercano es D3 que divulga un proceso sencillo de síntesis de sales de tiotropio mediante una reacción de un sólo paso, caracterizado porque reacciona un compuesto de fórmula 2 (*una sal de escopina*) con uno de fórmula 3 para dar la respectiva sal de tiotropio (folios 172-174; pág. 3-5):

* faltar indigen

La diferencia de la solicitud con D3 es que una sal de tiotropio es obtenida a partir de otra sal de tiotropio por inter-conversión de sales con una fuente de aniones (kat-X), mientras que en D3 una sal de tiotropio se obtiene partir de una sal de escopina de formula 2 con un derivado de acido ó de éster de formula 3.

El efecto técnico que proporciona tal diferencia es obtener sales de tiotropio por inter-conversión de sales mediante una reacción de intercambio aniónico.

Así, el problema técnico objetivo es cómo lograr otro proceso de obtención de sales de tiotropio.

No obstante, se aclara que es comúnmente conocido por un experto en la materia la obtención de sales de un compuesto con una fuente de aniones por reacción de intercambio aniónico (reacción de doble sustitución: $A^+X^- + B^+Y^- \rightarrow A^+Y^- + B^+X^-$), tal como se ejemplifica en D2 al enseñar:

Un proceso para preparar sales tiamina basado en la inter-conversión de sales de tiamina con una fuente de aniones, utilizando una resina sintética de intercambio aniónico. Así, una sal de tiamina con el anión deseado es fácilmente preparada con alto rendimiento y en forma sustancialmente pura a partir de otra sal de tiamina, mediante la reacción de una solución de una sal de tiamina con una resina sintética de intercambio aniónico conteniendo el anión deseado (folio 147; col. 1).

En consecuencia, dado que para un experto en la materia acorde con la información de D3 (proceso sencillo de un sólo paso para obtención de sales de tiotropio) y teniendo en cuenta que también es comúnmente conocido por el experto, como lo enseña D2, la obtención de sales de un compuesto por inter-conversión de sales del mismo mediante reacción de intercambio aniónico con una fuente del anión deseado (p. ej. con una resina sintética de intercambio aniónico, *como también lo señala la solicitud, folio 74; pág.5*), el proceso solicitado de inter-conversión de sales de tiotropio no tiene nivel inventivo.

- Se solicita en las reivindicaciones 5-6, sales cristalinas de cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio (cada una caracterizada porque el diagrama de difracción de rayos X en polvo presenta unos valores dados específicos de d).

Y en las reivindicaciones 7-15 una composición farmacéutica que contiene una sal de tiotropio de las reivindicaciones 5-6.

En el estado de la técnica más cercano se encuentra D1 que divulga las sales de tiotropio como las de cloro y de yodo, incluyendo los solvatos e hidratos de las mismas (folios 140-142; pág. 1-3)

Igualmente, divulga preparaciones inhalables (incluyendo formas en polvos-en cápsulas-, aerosoles, soluciones y suspensiones) que contienen una de éstas sales junto con excipientes fisiológicamente aceptables (seleccionados de monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos con otros excipientes adecuados, donde las soluciones o suspensiones pueden estar agua, en etanol o en mezcla de los dos), conteniendo hasta 5% de tiotropio (folios 141-146; pág. 3-7).

La solicitud se diferencia de D1 en que señala específicamente formas cristalinas de yoduro de tiotropio y de cloruro de tiotropio, caracterizadas cada una por unos valores concretos de d en el diagrama de difracción de rayos X.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es obtener otras modificaciones ó formas específicas de cloruro de tiotropio y yoduro tiotropio, útiles también en composiciones para el tratamiento de enfermedades respiratorias como EPOC y asma.

Así, el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otras modificaciones ó formas de cloruro de tiotropio y yoduro tiotropio, que sean útiles en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como EPOC y asma.

Sin embargo, se aclara primero que para un experto en la materia el hallazgo y existencia de formas cristalinas de un compuesto no es considerado como inesperado, puesto que es de rutina común entre los parámetros de investigación preliminar de un compuesto: la detección de polimorfismo, la cantidad de polimorfos, el grado relativo de estabilidad de los mismos, sus solubilidades, puntos de fusión, efectos e interacciones con excipientes de composiciones farmacéuticas, entre otros; asimismo, es de rutina preliminar para establecer las condiciones apropiadas de preparación (solvente de cristalización, temperatura, agitación, etc.) de cada una de las formas cristalinas encontradas, monitorearlas mediante ensayos de identificación por cristalografía, difracción de rayos X, calorimetría diferencial, solubilidad, etc. que aseguren uniformidad y repetitividad en la forma cristalina obtenida con un proceso dado (Farmacia Remington 2; 17ª Edición; 1985; Pág. 1913, 1915-1916; folios 207, 209-211).

Segundo, que D4 ya enseña que las sales de tiotropio pueden presentarse en formas amorfas ó cristalinas e indica que cualquier sal farmacéuticamente aceptable, como la de yoduro y cloruro de tiotropio, puede ser usada en las composiciones farmacéuticas de tiotropio (folio 178-179; pág. 3-4).

Por lo anterior, para un experto en la materia de acuerdo con las divulgaciones de D1 y D4, la existencia de modificaciones cristalinas de sales de tiotropio como las sales cristalinas de yoduro de tiotropio y de cloruro de tiotropio reclamadas diferentes a las de D1 y D4, no es considerada como inesperada, y teniendo en cuenta que las sales cristalinas reclamadas también son útiles en diversas composiciones farmacéuticas al igual que las sales de yoduro de tiotropio, de cloruro de tiotropio u otras sales de tiotropio indicadas en D1 ó D4 (de las que no se conocen problemas de estabilidad p. ej. por higroscopicidad), se considera entonces que las sales cristalinas reclamadas son una alternativa a las del estado de la técnica, por lo que no tienen nivel inventivo al igual que las composiciones farmacéuticas que las contienen.

Además, la información anexa sobre higroscopicidad (folios 195-197) donde se encuentran graficas de % ganancia de humedad para bromuro de tiotropio de D3 y

para cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio de la solicitud, no evidencia un efecto inesperado de la materia reclamada, puesto que:

- El bromuro de tiotropio de D3 no es un patrón de comparación adecuado para reconocer que las formas cristalinas de cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio reclamadas tienen un efecto inesperado sobre las del estado de la técnica más cercano: formas de cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio señaladas en D1, D4 y D3.
- Las graficas no son comparables porque: primero, las condiciones de ensayo para el bromuro de tiotropio de D3 no son iguales (diferentes cambios de humedad relativa en el tiempo) a las condiciones de las formas cristalinas de cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio de la solicitud; y segundo, la escala del % de ganancia de humedad es diferente en la grafica de bromuro de tiotropio de D3 respecto a la escala de las graficas de las formas cristalinas de cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio de la solicitud.

5. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 194-196) en el ha eliminado la palabra nuevo de la reivindicación 1; capítulo que es aceptado por esta Oficina.

En relación con el nivel inventivo, el solicitante declara:

- Que a diferencia de la solicitud los documentos D1, D2 y D4 citados no enseñan ni sugieren un proceso para la obtención de sales de tiotropio (folio 189; pág. 3 de respuesta).

Al respecto, se aclara que el proceso de obtención de sales de tiotropio está afectado es por D3 y D2, como se explica en el numeral respectivo.

- Que mediante el proceso de EP418716 no se obtiene de manera fácil las nuevas sales alternativas obtenidas por el método reivindicado, por tanto, dicho proceso no soluciona el problema técnico de la solicitud (folio 89; pág. 3 de respuesta).

Frente a lo anterior, se aclara primero que la descripción señala que mediante el método de EP418716 se debería acceder de forma análoga a otras sales de tiotropio diferentes al bromuro, pero que mediante esta metodología no se pueden obtener otras sales de tiotropio *-aunque se no explica por qué-*, siendo la misión proveer un procedimiento alternativo (a EP418716) por medio de una metodología simple de uso universal (folio 70-71; pág. 1-2).

Segundo, que no obstante lo anterior D3 indica que mediante el proceso divulgado EP418716 pueden también ser preparados los esteres de escopina de formula I (*que incluyen diversas sales de tiotropio*), pero que este método es complejo porque involucra diversos pasos de síntesis. Por eso, D3 provee un método para sintetizar tales compuestos de formula I de una manera más fácil y en una reacción simple de un sólo paso (folio 171-172; pág. 2-3).

Así, dado que con el proceso de D3 es posible obtener diversas sales de tiotropio de una manera fácil y en una reacción simple de un sólo paso, y teniendo en cuenta que el proceso solicitado es obvio al experto en la materia de acuerdo con las divulgaciones de D3 y D2, el proceso reclamado no cumple con el requisito de nivel inventivo.

- Que se ha encontrado que las formas de acuerdo con la invención son menos higroscópicas que la forma obtenida de acuerdo con D3; así, se muestran los resultados en los esquemas Ia y Ib para bromuro de tiotropio de acuerdo con D3

y en los esquemas IIa y IIb, IIIa y IIIb para las formas cristalinas de cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio de la solicitud (folio 190; pág. 4 de respuesta)... encontrando que las formas cristalinas de la invención son menos higroscópicas que las formas del estado del arte (folio 191; pág. 5 de respuesta).

Frente a la anterior observación, se aclara que no hay evidencia de un efecto inesperado en higroscopicidad de la materia reclamada, puesto que:

- El bromuro de tiotropio de D3 no es un patrón de comparación adecuado para reconocer que las formas cristalinas de cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio reclamadas tienen un efecto inesperado sobre las del estado de la técnica más cercano: formas de cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio señaladas en D1, D4 y D3.
- Las graficas no son comparables porque: primero, las condiciones de ensayo para el bromuro de tiotropio de D3 no son iguales (diferentes cambios de humedad relativa en el tiempo) a las condiciones de las formas cristalinas de cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio de la solicitud; y segundo, la escala del % de ganancia de humedad es diferente en la grafica de bromuro de tiotropio de D3 respecto a la escala de las graficas de las formas cristalinas de cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio de la solicitud.

Por tanto, dado que las sales cristalinas reclamadas también son útiles en diversas composiciones farmacéuticas al igual que las sales de yoduro de tiotropio, de cloruro de tiotropio u otras sales de tiotropio indicadas en D1 ó D4 (de las que no se conocen problemas de estabilidad p. ej. por higroscopicidad), se considera entonces que las sales cristalinas reclamadas son una alternativa a las del estado de la técnica y no tienen nivel inventivo, como se explica en el respectivo numeral.

6. Conclusión

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1-15 (folio 194-196).

Bogotá, D.C.

CONCEPTO TECNICO No. 4568	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--