

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-041173- -00003-0000

Fecha: 2010-03-02 16:47:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06.041.173
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: "NUEVO ANHIDRATO CRISTALINO
CON ACCIÓN ANTICOLINERGICA"
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Clase : A61K 031/046, A61P 011/000, A61P 011/006, C07D 451/000
Fecha de solicitud : Mayo 2 de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de acuerdo con la sustitución del poder a mí otorgada por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al Oficio No. 13903 notificado por fijación en lista del 4 de diciembre de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 13903 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. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que para un experto en la materia el hallazgo y existencia de otra forma cristalina de bromuro de tiotropio diferente a la divulgada por el documento D1 (CA2450961) que sea adecuada en composiciones farmacéuticas (ej. Formas inhalables), no es considerado como inesperado, con lo cual estamos en desacuerdo por las siguientes razones:

En primer lugar, es importante mencionar que la forma que se presenta en la presente solicitud es menos higroscópica que la forma que se presenta en D1. Por lo tanto, se muestra una estabilidad más alta no esperada en condiciones de alta humedad, lo cual no es esperado para una persona versada en la materia. ✓

La propiedad mencionada anteriormente, se ha determinado por medio de un DVS (sorción de vapor dinámico "dynamical vapour sorption"), el cual se lleva a cabo con las dos formas, el bromuro de tiotropio de D1 y la modificación realizada de acuerdo con la presente solicitud. En

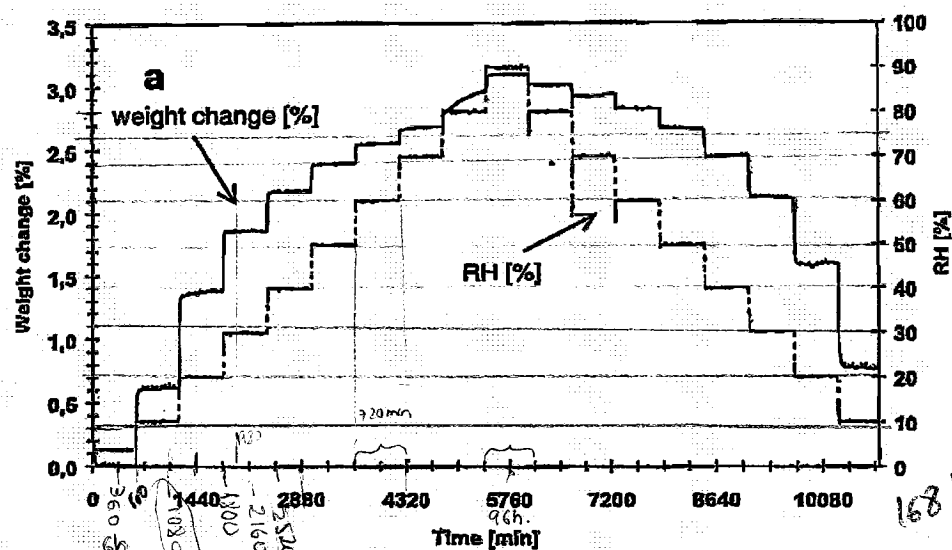
CAVELIER

ABOGADOS

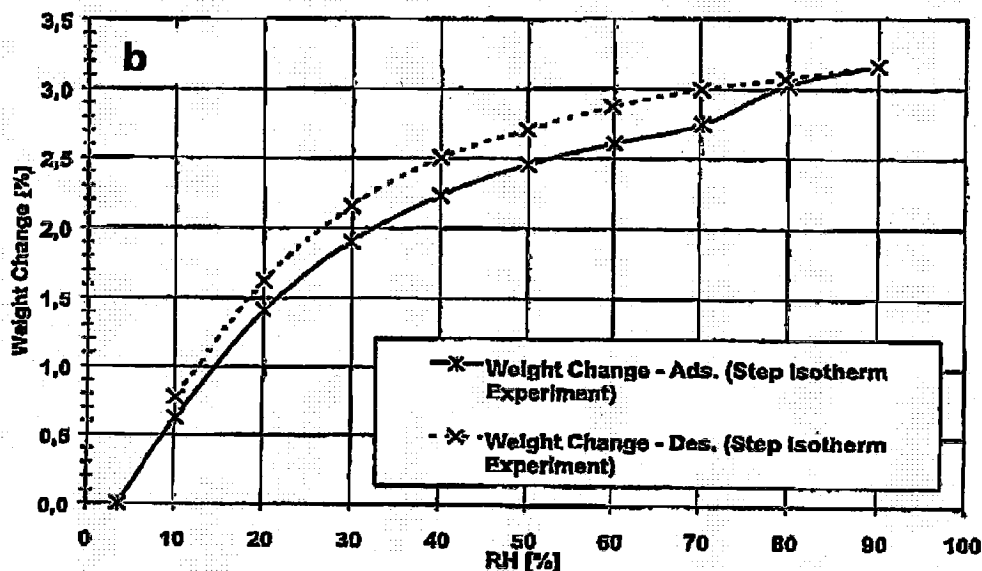
dicho DVS, se prueba una muestra de bromuro de tiotropio a humedades específicas. Mientras que las condiciones restantes no se cambian, se incrementa la humedad desde un 10% hasta un 90% de la humedad relativa. Luego de esto, se reduce la humedad hasta 10% nuevamente. Durante todo el experimento se determina la masa de la muestra de bromuro de tiotropio.

En los esquemas la y lb que se muestran a continuación, se indican los resultados para el bromuro de tiotropio de acuerdo al documento D1. De acuerdo con dichos resultados, la modificación de D1 muestra un consumo de masa cuando se incrementa la humedad. Cuando se reduce la humedad, también se reduce nuevamente la masa.

DVS-plots of prior art Tiotropiumbromide (see hereto D1)
la.) kinetic plot



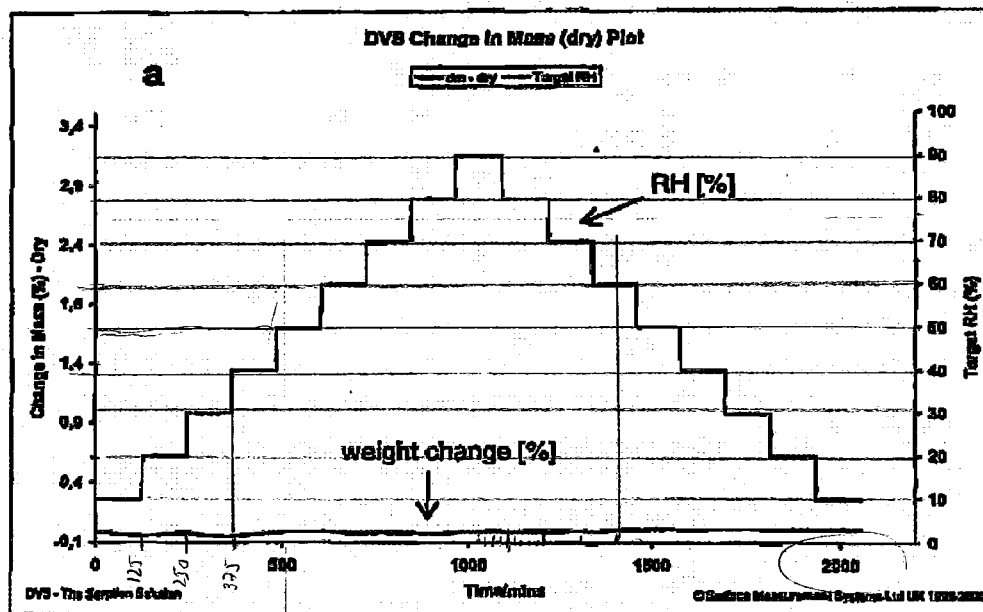
lb.) isotherm plot



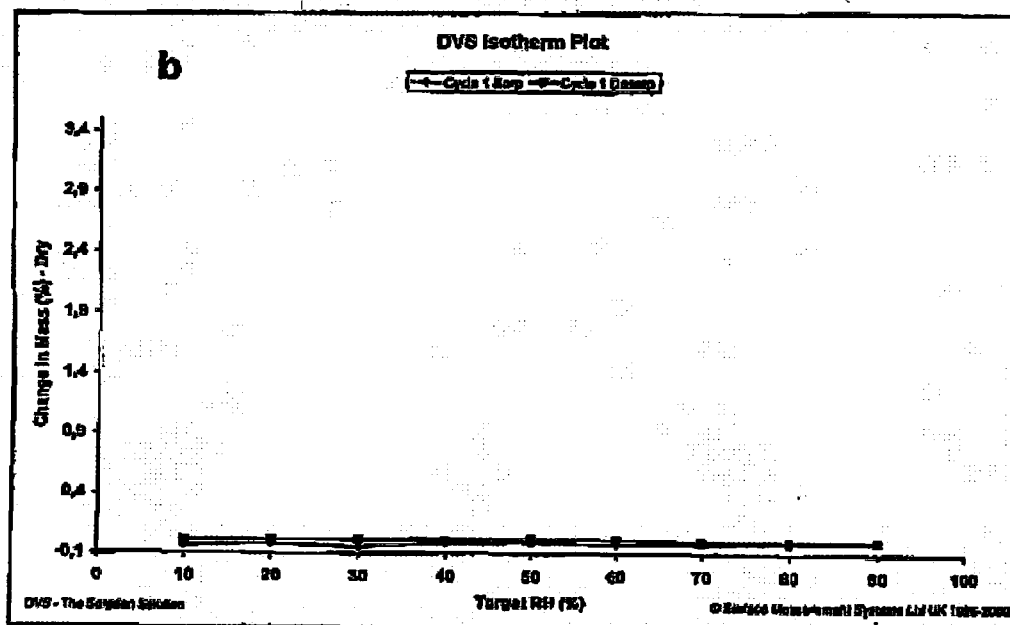
Por Gral. En petición de calificación
HR ambiente: 68 ± 5% 2

En los esquemas IIa y IIb se indican los resultados obtenidos para la forma de bromuro de tiotropio de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con estos esquemas, la modificación realizada en la presente invención, hasta con un 90% de humedad relativa, no muestra ningún consumo de masa. Lo que muestra que la modificación realizada por mi representante no es higroscópica.

DVS-plots of anhydrous Tiotropiumbromide according to the invention
IIa.) kinetic plot



IIb.) isotherm plot



CAVELIER

ABOGADOS

En conclusión, con el documento citado por su Despacho no se podría decir que la solución que plantea mi representada es obvia en vista del arte previo pues el mismo no revela o sugiere las características técnicas que se reivindican en la solicitud de mi representada impidiendo que se obtengan los resultados inesperados que se presentan en la solicitud en referencia.

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.

4. Anexos:

4.1 Copia auténtica de la sustitución de poder efectuada a mi favor por el Doctor Emilio FERRERO.

4.2 Nuevo pliego reivindicatorio compuesto por ocho (8) reivindicaciones, en el cual se han eliminado las reivindicaciones de uso.

4.3 Formulario para modificaciones.

Señora Directora,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

COLO-09255-841-037-6
LMAILMAID-166759WPCL9255
No. M-2010-166759LMA



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 PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>35.456.344 TP 23.555</u>
4	Número de expediente: <u>06.041.173</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 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. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Copia auténtica de la Sustitución de poder efectuada a mi favor por el Doctor EMILIO FERRERO.	
8	NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA: <u>Luz Clemencia Solórzano</u> C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555	

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

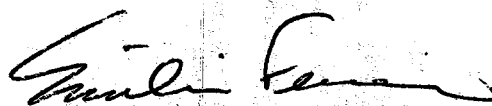
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

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

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

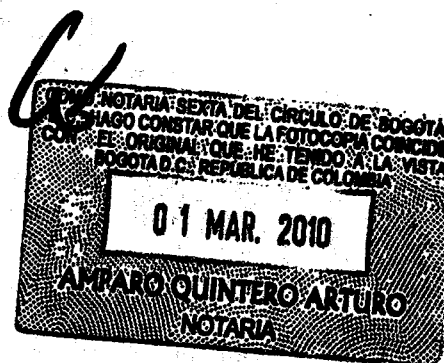
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



REIVINDICACIONES

1. Bromuro de tiotropio anhidro cristalino, que está caracterizado porque en el diagrama de difracción de rayos X en polvo presenta entre otros los valores característicos $d = 6,02 \text{ \AA}$; $4,95 \text{ \AA}$; $4,78 \text{ \AA}$; $3,93 \text{ \AA}$ y $3,83 \text{ \AA}$. *Intensidad*
2. Medicamento, caracterizado por un contenido de bromuro de tiotropio anhidro cristalino según la reivindicación 1.
3. Medicamento según la reivindicación 2, caracterizado porque se trata de un polvo inhalable.
4. Medicamento según la reivindicación 3, caracterizado porque es un polvo inhalable que contiene, junto a bromuro de tiotropio anhidro cristalino, una o varias sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, adecuadas, seleccionadas del grupo de los monosacáridos, los disacáridos, los oligosacáridos y los polisacáridos, los polialcoholes, las ciclodextrinas, los aminoácidos, o también las sales o mezclas de estas sustancias auxiliares entre sí.
5. Medicamento según la reivindicación 4, caracterizado porque la sustancia auxiliar está seleccionada del grupo compuesto por glucosa, fructosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, dextrano, dextrina, maltodextrina, almidón, celulosa, sorbita, manita, xilita, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidrocloreuro de arginina, cloruro sódico o carbonato cálcico, o mezclas de los mismos.
6. Medicamento según la reivindicación 4 ó 5, caracterizado porque contiene entre 0,01 y 2% de tiotropio.
7. Cápsulas, caracterizadas por un contenido de polvos inhalables según una de las reivindicaciones 3 a 6.
8. Medicamento según la reivindicación 2, caracterizado porque se trata de una formulación en suspensión para aerosol, que contiene un gas propulsor.

Título del original en inglés

RENNINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17ª ed.
© 1985, The Philadelphia College of Pharmacy and Science.
Publicada en su 165º aniversario e impresa 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 Pharmacopoeia (USP) y/o de la National Formulary (NF), ni debe ser considerado como tal. En caso de que surja alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales corrientes de la USP o de la NF sobre fuerza, calidad, pureza, empaque o rotulación de las drogas y sus representaciones aquí, prevalecerán el contexto y el propósito de los compendios oficiales.

ISBN 950-06-1845-1 (Tomo 1)
950-06-1846-X (Tomo 2)
950-06-5019-3 (Obra completa)

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.

Todos los derechos reservados.

Este libro o cualquiera de sus partes

no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,
ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,
ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras,
grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo
de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Junín 831, 1º piso - Buenos Aires

Esta edición se terminó de imprimir
en el mes de julio de 1987
en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.
San José 831, Buenos Aires

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

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

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

La absorción gastrointestinal de una droga poco soluble puede ser influida por la distribución del tamaño de las partículas. Si la velocidad de disolución de la droga es menor que la velocidad de difusión hasta el sitio de absorción y que la misma velocidad de absorción, el tamaño de las partículas de la droga es muy importante. Las partículas más pequeñas deben acelerar la disolución y producir así una absorción gastrointestinal más rápida. Una de las primeras observaciones de este fenómeno se hizo con la 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

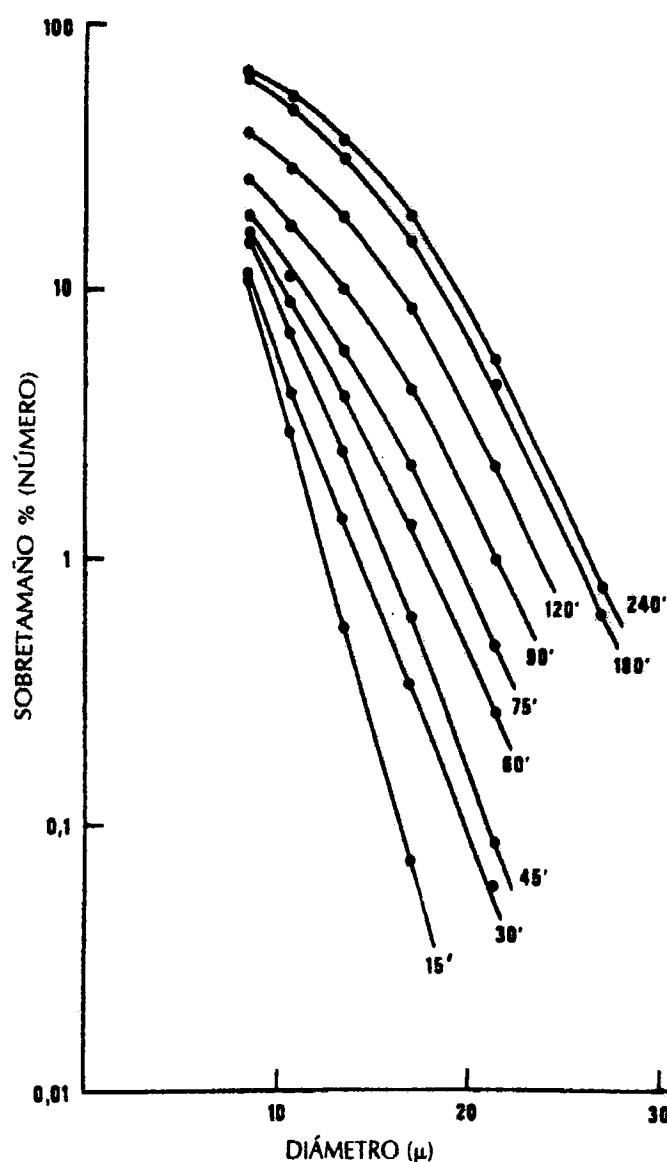


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

(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-

101

un-
en-
en-



**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 tableteo 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

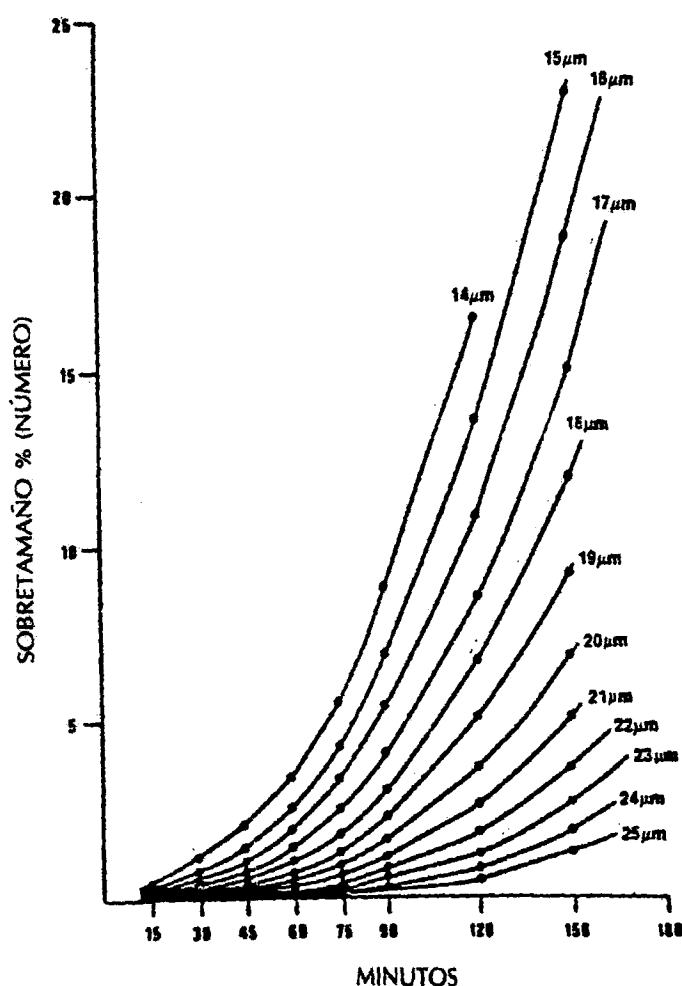


Fig. 76-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

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

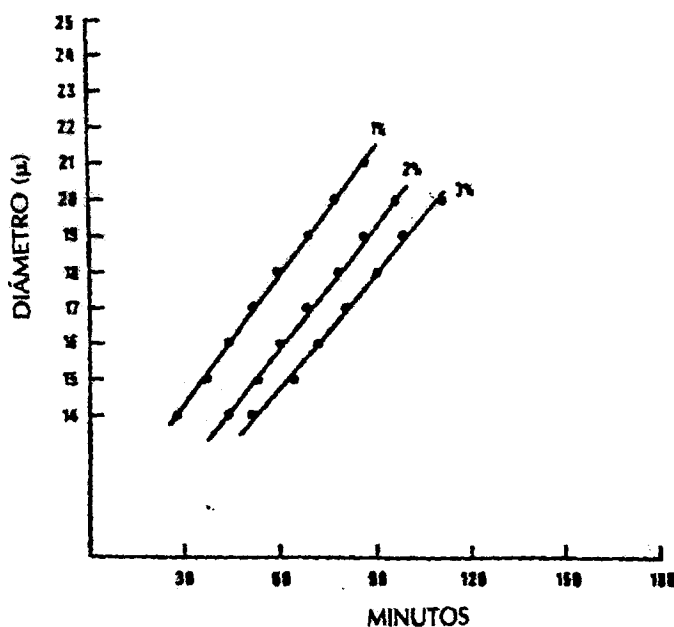


Fig. 76-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

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) Recrystalícese 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 forffas 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-

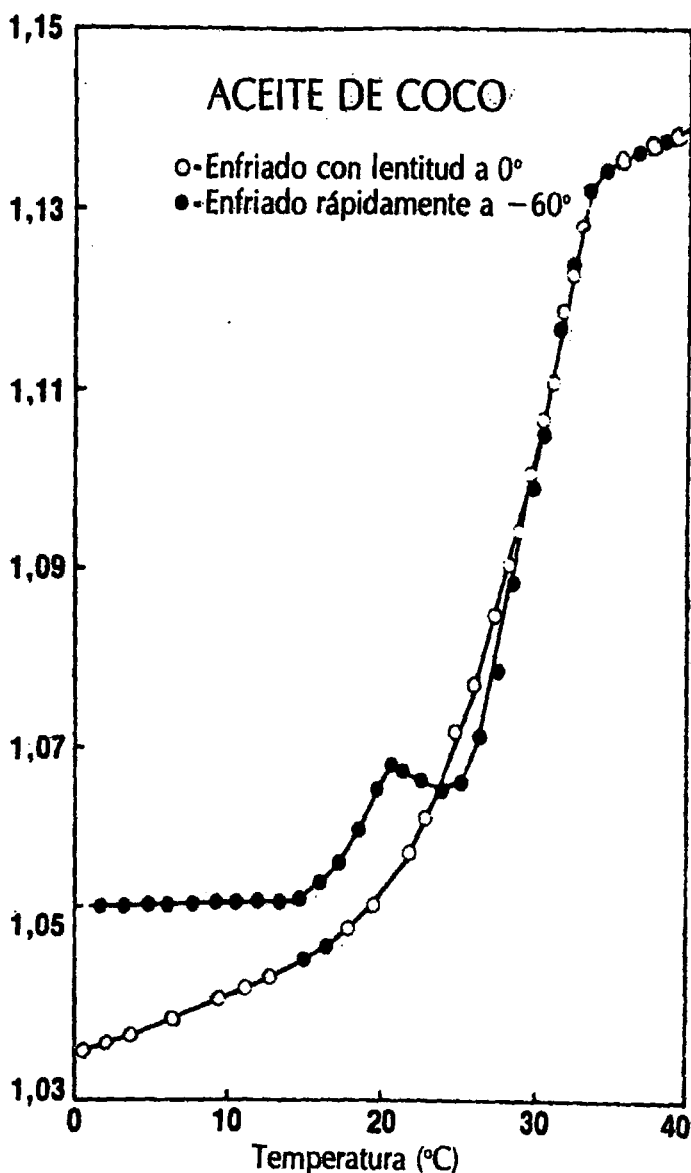


Fig. 76-7. Curvas dilatométricas, aceite de coco (teobroma) enfriado con lentitud y con rapidez.

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

Para estudiar el polimorfismo se usa a veces la resonancia magnética polar, la resonancia magnética nuclear y la microscopía 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

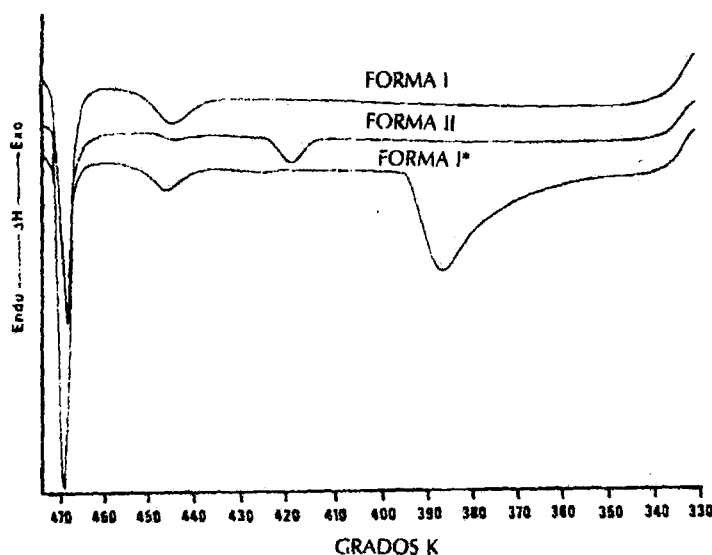


Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, I* y II de SK&F 30097.

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

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.

<i>Ácido débil</i>	<i>Base débil</i>
$S_t = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right)$	$S_t = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right)$

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-

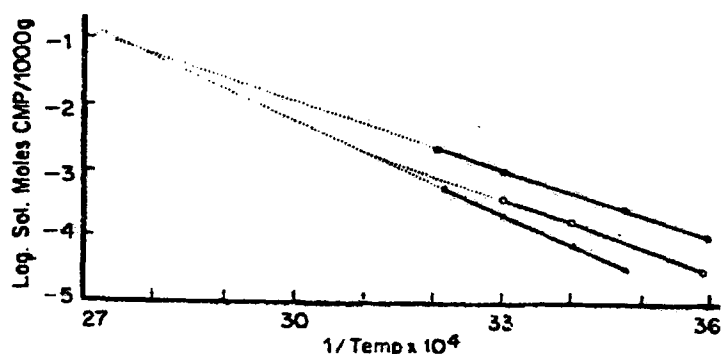


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C de palmitato de cloranfenicol. Clave: Polimorfos A →; B ●—● y C ○—○.

106

106

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
✓ **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

ASUNTO	Radicación	06-041173
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	005
	Folios	16429

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP200/012269

Fecha de Presentación Internal. 29-10-2004

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 42-62 y 65-66	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 63-64	como se radicó inicialmente
	Folios 97	como se radicó el 02-03-2010
Prioridad:	Folio 1	EP, 03025077.3, 03-11-2003
Respuesta del solicitante	Folios 91-94	como se radicó el 02-03-2010

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: NUEVO ANHIDRATO CRISTALINO CON ACCION ANTICOLINERGICA (folio 1)

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otra forma cristalina de bromuro de tiotropio, que satisfaga los requisitos de calidad farmacéutica impuestos para una sustancia activa (p. ej. estabilidad a la humedad reflejada en la higroscopicidad), de forma que sea útil en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como EPOC y asma (folios 43-44; pág. 2-3).

Exp 2006 041173

107

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

Reivindicación 1: Bromuro de tiotropio anhidro cristalino (que presenta entre otros los valores característicos de $d=6,02\text{\AA}$; $4,95\text{\AA}$; $4,78\text{\AA}$; $3,93\text{\AA}$; $3,83^{\text{a}}$ en el diagrama de difracción de rayos X en polvo).

Reivindicaciones 2-8: medicamento que contiene bromuro de tiotropio cristalino de la reivindicación 1.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D451/10, A61K31/46, A61P11/00.

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.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CA2450961	Crystalline anticholinergic, processes form preparing a pharmaceutical composition	03-01-2003

Anterioridad D1 en folios 80-87.

D1 se refiere a bromuro de tiotropio anhidro cristalino, su proceso de preparación y su uso para preparar composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias como EPOC y asma (folio 81; pág. 1).

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Se solicita en la reivindicación 1, Bromuro de tiotropio anhidro cristalino, caracterizado porque en el diagrama de difracción de rayos X en polvo presenta entre otros los valores característicos de $d=6,02\text{\AA}$; $4,95\text{\AA}$; $4,78\text{\AA}$; $3,93\text{\AA}$; $3,83\text{\AA}$; y en las reivindicaciones 2-8 un medicamento que lo contiene.

El estado de la técnica más cercano es D1 que divulga bromuro de tiotropio anhidro cristalino, que cumple los estrictos requerimientos de calidad farmacéutica impuestos para una sustancia activa –p. ej. estabilidad en la misma forma cristalina, que sea preparada en una modificación cristalina uniforme y claramente definida, que la forma cristalina no tienda a formar polimorfos- (folio 81-82; pág. 1-2).

Asimismo, D1 divulga composiciones farmacéuticas inhalables adecuadas, en forma de polvo o aerosoles, de dicha sal anhidra cristalina de bromuro de tiotropio junto con excipientes fisiológicamente aceptables (seleccionados de monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos con otros excipientes adecuados), conteniendo de (0,001-2) % de tiotropio; y siendo útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias como EPOC y asma (folios 84-87; pág. 14-17).

Exp 2006 041173

La diferencia de la solicitud con D1 es que específicamente señala una forma cristalina anhidra de bromuro de tiotropio caracterizada por tener entre otros 5 valores concretos de d en el diagrama de difracción de rayos X.

El efecto técnico que proporciona tal diferencia es obtener una forma cristalina anhidra específica de bromuro de tiotropio, que cumple los requerimientos de calidad farmacéutica impuestos para una sustancia activa (p. ej. estabilidad a la humedad reflejada en la higroscopicidad) y es adecuada en composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades respiratorias como EPOC y asma (folios 43; pág. 2).

Así, el problema técnico objetivo es obtener otra forma cristalina anhidra de bromuro de tiotropio, que cumpla los requisitos de calidad farmacéutica impuestos para una sustancia activa, de forma que sea útil en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como EPOC y asma.

No obstante, se aclara primero que para un experto en la materia el hallazgo y existencia de otras 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, 1920; folios 101, 103-105).

Segundo, que por tanto, para un experto en la materia el hallazgo y existencia de otra forma cristalina de bromuro de tiotropio diferente a la divulgada por D1 que sea adecuada en composiciones farmacéuticas (por ej. formas inhalables), no es considerado como inesperado; puesto que incluso D1 ya se señala que el bromuro de tiotropio puede presentarse en diferentes formas o modificaciones cristalinas dependiendo de las modificaciones en el proceso de cristalización u obtención (folio 82; pág.2).

En consecuencia, para un experto en la materia, dado que D1 divulga una forma cristalina anhidra de bromuro de tiotropio que cumple con los requisitos de calidad farmacéutica en la preparación de composiciones farmacéuticas y de la que no se conocen problemas de estabilidad p. ej. por higroscopicidad, la sal cristalina anhidra de bromuro de tiotropio es una alternativa a la forma cristalina anhidra de bromuro de tiotropio de D1; por tanto, la materia reclamada no tiene nivel inventivo.

Adicionalmente, de la información anexa sobre higroscopicidad (folios 92-93; pág. 2-3 de respuesta) donde se encuentran graficas de % ganancia de humedad para bromuro de tiotropio de D1 y para el bromuro de tiotropio de la solicitud, no se evidencia un efecto inesperado de la materia reclamada, puesto que:

- ° Las graficas no son comparables porque, las condiciones de ensayo para el bromuro de tiotropio de D1 no son iguales (diferentes cambios de humedad relativa en el tiempo) a las condiciones del bromuro de tiotropio de la solicitud; por ej. a los 1000 min. en la muestra de D1 la humedad relativa está en 10%, mientras que a los 1000 min. en la muestra de la solicitud la humedad relativa esta en 90%.

5. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folio 97) en el ha eliminado las reivindicaciones de uso; capítulo que es aceptado por esta Oficina.

En relación con el nivel inventivo, el solicitante expone:

- Que la forma que se presenta en la solicitud es menos higroscópica que la forma que se presenta en D1, por tanto se muestra una estabilidad más alta no esperada en condiciones de humedad (folio 91; pág. 1 de respuesta)... y que según los esquemas anexos Ia y Ib para bromuro de tiotropio de D1 y IIa y IIb para bromuro de tiotropio de la solicitud, se muestra que el bromuro de tiotropio de la solicitud no es higroscópico (folio 92-93; pág. 2-3 de respuesta).

Y que en conclusión no se podría decir que la solución planteada es obvia en vista del arte previo ya que este no revela o sugiere las características de la solicitud (folio 94; pág. 4 de respuesta).

Frente a tales observaciones, es necesario aclarar que no hay evidencia de un efecto inesperado en higroscopicidad de la materia reclamada, puesto que:

Las graficas no son comparables porque las condiciones de ensayo para el bromuro de tiotropio de D1 no son iguales (diferentes cambios de humedad relativa en el tiempo) a las condiciones del bromuro de tiotropio de la solicitud; por ej. a los 1000 min. en la muestra de D1 la humedad relativa está en 10%, mientras que a los 1000 min. en la muestra de la solicitud la humedad relativa esta en 90%.

Por tanto, de acuerdo la evaluación de nivel inventivo: dado que D1 divulga una forma cristalina anhidra de bromuro de tiotropio, que cumple con los requisitos de calidad farmacéutica en la preparación de composiciones farmacéuticas y de la que no se conocen problemas de estabilidad p. ej. por higroscopicidad, para un experto en la materia la sal cristalina anhidra de bromuro de tiotropio reclamada es una alternativa a la forma cristalina anhidra de bromuro de tiotropio de D1; por lo que la materia reclamada no tiene nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	CA2450961	1-8	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días
Exp 2006 041173

110

110

contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
23 DIC. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 4569	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--