

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

154
Teléfono: (57-1) 347 9611
Telefax: (57-1) 211 9660
(57-1) 700 4214
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-041175-00003-0000

Fecha: 2009-09-28 17:23:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06-041175
Asunto : Solicitud de patente para: **NUEVAS SALES DE
TIOTROPIO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN,
ASÍ COMO FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE LAS
CONTIENEN.**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Clase : A61K 031/046, A61P 011/000, C07D 451/010
Fecha solicitud: 02 de mayo de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la sociedad solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 7269 notificado por fijación en lista del 03 de julio de 2009.

2. Mediante oficio No. 7269 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 De la solicitud de patente

2.1.1 Reivindicaciones

Señala el Examinador que existe falta de claridad en las definiciones de los aniones X⁻ e Y⁻, por cuanto en la reivindicación 1 no se indican los significados de X⁻ y además, porque de acuerdo con la definición del anión Y⁻ en la reivindicación 4, el compuesto de fórmula 1 comprendería el compuesto de fórmula 2.

REVISADOS

2.2 Reivindicaciones relativas a un uso

Las reivindicaciones 6 y 19 han sido objetadas por encontrarse relacionadas con el uso de compuestos.

2.3 Requisitos de patentabilidad

2.3.1 Novedad

El Examinador considera que el documento D1: CA2440699 afecta la novedad de las reivindicaciones 7 a 10 y 20 a 28 (en parte). Indica que D1 ya revelaba los compuestos 1 y 2 de la solicitud, además de preparaciones inhalables (incluyendo polvos, aerosoles, soluciones y suspensiones) de los compuestos de fórmula 1 junto con excipientes fisiológicamente aceptables.

2.3.2 Nivel inventivo

Para este requisito, el Examinador afirma que la única diferencia de la presente solicitud con respecto al proceso revelado en el documento D2: US2597329 es que el catión del compuesto de fórmula 1 y 2 es tiotropio, para obtener sales del mismo y que para un experto en la materia es obvio el proceso solicitado de inter-conversión de sales de tiotropio a partir de este documento. Asimismo afirma que la única diferencia de la presente solicitud con D1 es que las sales allí reveladas son cristalinas y que por lo tanto las sales de la presente solicitud son obvias a partir de dicho documento.

3. Con el fin de superar las objeciones expuestas por el Examinador, se presentan las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar

un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones. Las modificaciones realizadas sobre la solicitud son las siguientes:

- Las definiciones de los aniones X⁻ e Y⁻ han sido modificadas para que sea posible establecer de manera más clara su significado. Para este fin se han incluido las limitaciones de las reivindicaciones 4 y 5 en la nueva reivindicación 1.
- Las reivindicaciones 4 a 10, 15, 17 y 19 han sido eliminadas. Las reivindicaciones originales 11 a 14, 16, 18 y 20 a 28 han sido reenumeradas de acuerdo con esta modificación.
- Asimismo las reivindicaciones 16 y 19 han sido eliminadas para superar la objeción relacionada con el uso.

De este modo, consideramos que las definiciones de los aniones X⁻ e Y⁻ son claras. Adicionalmente no se presentan reivindicaciones de uso. Por lo tanto, solicitamos atentamente tener las objeciones por superadas a este respecto.

3.2 Análisis de patentabilidad

3.2.1 Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 establece:

Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

De esta manera, una anterioridad afecta la novedad de una solicitud cuando revela todas las características técnicas esenciales de la invención.

En el presente caso deseamos llamar la atención del Examinador en cuanto al Examen de novedad realizado, ya que no consideramos claro el hecho de considerar que una anterioridad afecta la novedad de un grupo de reivindicaciones en parte. De acuerdo con el artículo 16 de la

ABOGADOS

Decisión 486, una anterioridad afecta la novedad de una solicitud cuando revela todas las características esenciales de la invención, de manera que al encontrarse solo parte de éstas no se afectaría la novedad.

De otro lado, el Examinador no ha especificado y no ha realizado un análisis comparativo de las reivindicaciones 20 a 28 con respecto a la anterioridad D1, para indicar claramente por qué considera que dicha anterioridad afecta la novedad, en parte, de esas reivindicaciones. Una apreciación general tal como 'D1 señala preparaciones inhalables de los compuestos de fórmula 1 junto con excipientes fisiológicamente aceptables, incluyendo preparaciones en forma de polvos, aerosoles, soluciones y suspensiones', sin indicar además los apartes del documento D1 donde se encuentran dichas enseñanzas, no permite establecer cómo dicho documento afecta la novedad, en parte, de la presente solicitud. El Examinador no ha demostrado por qué el documento D1 revela todas (¿o en parte?) las características esenciales de las reivindicaciones 20 a 28.

De esta manera, al no especificarse claramente las razones de dicha objeción y considerando además que la novedad debe verse afectada en su totalidad y no en parte, consideramos que la objeción formulada a este respecto debe ser aclarada por parte de su Despacho, de manera que puedan presentarse las modificaciones y los argumentos necesarios para superarla.

Finalmente, las reivindicaciones 7 a 10 han sido eliminadas con el objeto de superar la objeción de novedad (total). Por lo tanto, el documento D1 no es una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de dichas reivindicaciones y esta objeción se debe tener por superada.

3.2.2 Nivel inventivo

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

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.

En este sentido, consideramos que un documento o una combinación de éstos sólo deben ser considerados válidos para la afectación de este requisito, cuando una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras sobre la manera como se resuelve el problema técnico, es decir, sobre la invención tal como se encuentra reivindicada.

Para los anteriores efectos, el método problema solución enseña que el primer paso en el estudio del nivel inventivo de una invención es determinar cuál es el estado del arte más próximo a la invención frente al cual ésta última debe ser comparada.

Dicho estado del arte más próximo es, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, aquel que resuelve el mismo problema técnico que pretende resolver la invención bajo estudio. Lo anterior, por cuanto esta sería la información a la cual normalmente accedería quien pretende resolver dicho problema técnico.

La presente solicitud tiene como objetivo proveer un método para la manufactura de sales de tiotropio el cual permite sintetizar las nuevas sales de tiotropio de manera simple y no agresiva, siendo además un método aplicable universalmente. Esto también incluye la síntesis de sales de tiotropio que no habían sido obtenidas por métodos análogos, tal como el revelado por el arte previo D1.

La presente invención sugiere solucionar este problema por medio de un intercambio de sales de tiotropio obtenidas de manera convencional de acuerdo con las características indicadas en las reivindicaciones y en la descripción. A partir de la lectura de los ejemplos experimentales de la presente solicitud, es posible determinar que dicho problema ha sido resuelto por la invención.

Con respecto a los documentos citados por el Examinador, D1 y D2, es importante anotar que ninguno de éstos revela un método de preparación de sales de tiotropio en absoluto. Consecuentemente no es posible determinar cómo le permitirían a la persona medianamente versada en la materia llegar de manera obvia a la presente invención.

Ninguno de los documentos citados por el Examinador se encuentra dirigido a un problema técnico que sea comparable con el que se

CONCLUSIONES

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

Finalmente, tal como se indicó anteriormente el objetivo de la presente invención es proveer un método para la preparación de nuevas sales de tiotropio, el cual supera los defectos del arte previo. El arte previo citado por el Examinador no revela un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, la cual resuelve el problema técnico de la invención, así como los resultados de dicho proceso.

Por lo tanto, dado que D1 y D2 no son documentos encaminados a resolver un problema comparable al de la presente invención y que la persona medianamente versada en la materia no encuentra enseñanzas o sugerencias claras para resolver ese problema en dichos documentos, consideramos que no pueden ser anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud. Por lo tanto, solicitamos atentamente tener en cuenta estos argumentos para tener esta objeción por superada.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

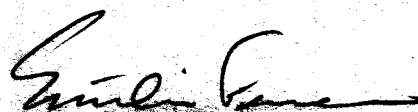
5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones correspondiente

160
ORDOS

- Recibo por concepto de modificaciones, correspondiente a 3 reivindicaciones adicionales a la quinceava por valor de \$75.000

Señora Jefe,


EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

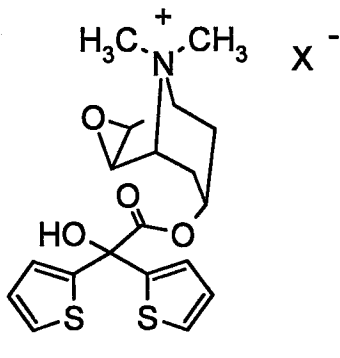
0000-09255-841-038-4
ID-158699\WPCL9255
No. 2009-158699\JMS

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: Emilio FERRERO 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>438.019 TP 31.929</u>
4	Número de expediente: <u>06.041.175</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 18 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. <u>09-68.501</u> Fecha: <u>14 de septiembre de 2009</u>	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☒ Comprobante de pago por 3 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$75.000.00. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

- 1) Procedimiento para preparar nuevas sales de tiotropio de la fórmula **1**

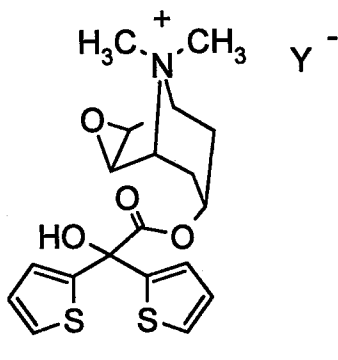


en la cual X^- significa un anión, seleccionado del grupo compuesto por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, alquil C_1-C_4 -sulfato, sulfato, hidrógeno-sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, dihidrógeno-fosfato, nitrato, maleato, acetato, trifluoroacetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, sacarato y benzoato, o

alquil C_1-C_4 -sulfonato, el cual puede estar eventualmente mono-, di- o tri-sustituido en el radical alquilo con flúor, o

fenilsulfonato, en donde el fenilsulfonato puede estar eventualmente mono- o polisustituido en el anillo fenilo con alquilo C_1-C_4 .

caracterizado porque se hace reaccionar una sal de tiotropio de la fórmula **2**



en donde

Y^- significa un halogenuro distinto de X^- , seleccionado del grupo compuesto por fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro, con una sal AgX , en la cual X puede tener los significados indicados con anterioridad, en un disolvente apropiado.

- 2) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente se selecciona del grupo compuesto por amidas, éteres y nitrilos.

163
163

3) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente se usa acetonitrilo.

4) Benzoato de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos. *cuales*

5) Benzoato de tiotropio cristalino de acuerdo con la reivindicación 4, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 10,38 \text{ \AA}$; $5,41 \text{ \AA}$; $5,05 \text{ \AA}$ y $4,9 \text{ \AA}$.

6) Sacarato de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos. *cuales*

7) Sacarato de tiotropio cristalino de acuerdo con la reivindicación 6, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 14,42 \text{ \AA}$; $5,61 \text{ \AA}$; $4,79 \text{ \AA}$ y $3,59 \text{ \AA}$.

8) Toluenosulfonato de tiotropio cristalino el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 15,73 \text{ \AA}$; $5,42 \text{ \AA}$ y $4,59 \text{ \AA}$.

9) Metanosulfonato de tiotropio cristalino, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,32 \text{ \AA}$; $5,34 \text{ \AA}$; $4,93 \text{ \AA}$; $4,55 \text{ \AA}$ y $4,19 \text{ \AA}$.

10) Medicamento, caracterizado porque contiene una sal de tiotropio de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 9.

11) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque existe como una forma de administración apropiada para inhalación.

12) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque se trata de una forma de administración seleccionada del grupo de polvos para inhalación, aerosoles dosificables con gas propelente y soluciones o suspensiones para inhalación sin gas propelente.

13) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque es un polvo para inhalar, el cual contiene, además de la sal de tiotropio, uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos apropiados seleccionados del grupo de los

~~164~~
164

monosacáridos, de los disacáridos, de los oligosacáridos y polisacáridos, de los polialcoholes, de las ciclodextrinas, de los aminoácidos o también de las sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.

14) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque el coadyuvante se selecciona del grupo compuesto por glucosa, fructosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, dextrano, dextrina, maltodextrina, almidón, celulosa, sorbita, manita, xilita, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, χ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidrocloruro de arginina, cloruro de sodio o carbonato de calcio, o mezclas de ellos.

15) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, caracterizado porque contiene entre 0,01 y 2% de tiotropio.

16) Cápsulas, caracterizadas por un contenido en polvo para inhalar de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 15.

17) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque se trata de un aerosol para inhalación con gas propelente, el cual contiene la sal de tiotropio en forma disuelta o dispersa.

18) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque se trata de una solución o suspensión para inhalación sin gas propelente que, como disolvente, contiene agua, etanol o una mezcla de agua y etanol.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 68,501
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-041175- -00003-0000

Fecha: 2009-09-28 17:23:25 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854546	14/09/2009	33,365,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS
		TOTAL : \$ 81,000.00

SOM: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

0010.09255-841-008-4.

(10) Canadian
Intellectual Property
Office

An Agency of
Industry Canada

Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

(11) CA 2 471 788

(40) 17.07.2003

(43) 17.07.2003

(12)

(21) 2 471 788

(22) 24.12.2002

(51) Int. Cl. 7: C07D 481/10

(86) 25.08.2004

(86) PCT/EP03/014788

(87) WO03/08784

(30) 102 00 945.0 DE 12.01.2002

(71) BEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.
KG,
Binger Straße 173
68219, INGELHEIM/RIEN, XX (DE).

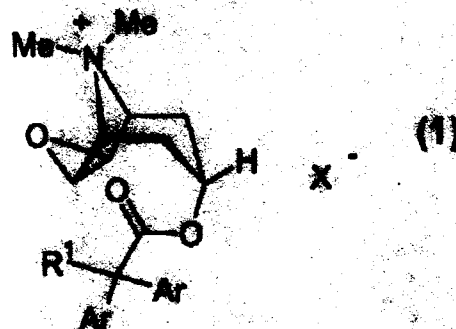
(72) BRANDENBURG, JÜRGEN (DE),
PFRENGLE, WOLFGANG (DE),
RALL, WERNER (DE).

(74) FETTERSTONHAUSEN & CO.

(54) PROCEDE DE FABRICATION D'ESTERS DE SCOPINE
(54) PROCESS FOR PREPARING SCOPINE ESTERS

(57)

The invention relates to a novel method for
producing the scopine esters of general formula (1),
wherein X- and the groups R¹ and Ar may be defined as
in the claims and in the description.



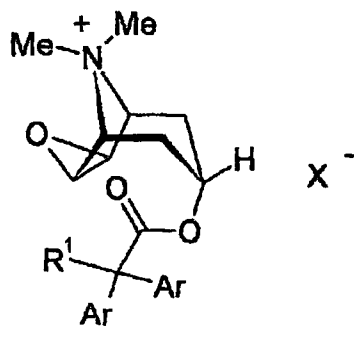
189
169

that the patient can become accustomed relatively quickly to the regular taking of the medicament at a particular time of the day.

If it is to be used as a medicament for administration once a day, the active substance which is to be given must meet particular requirements. First of all, the desired onset of the activity after the administration of the pharmaceutical composition should occur relatively quickly and ideally the activity should remain as constant as possible over a fairly lengthy ensuing period. On the other hand the duration of activity of the pharmaceutical composition should not greatly exceed a period of about one day. Ideally, an active substance should have an activity profile such that the preparation of a pharmaceutical composition which is intended to be administered once a day and contains the active substance in therapeutically appropriate doses can be properly controlled.

It has been found that the esters of scopolamine, tropenol or tropine disclosed in WO 92/16528 do not meet these more stringent requirements. Because of their extremely long duration of activity, significantly exceeding the period of about one day specified above, they cannot be used therapeutically in a single once-a-day dose.

In contrast to the compounds disclosed in WO 92/16528, for example, it is possible to prepare anticholinergically active pharmaceutical compositions which can be administered once a day if scopolamine esters of formula 1



wherein X^- and the groups R^1 and Ar may have the meanings specified hereinafter are used.

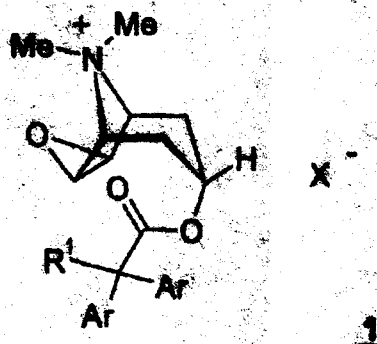
In addition to the methods of synthesis disclosed in WO 92/16528 for preparing scopolamine esters, processes for preparing esters of scopolamine are also disclosed in EP 418 716 A1, for example. These processes known in the art

may also be used to prepare the compounds of formula 1. However, these methods of synthesis are in some cases more complex procedures involving a number of synthesis steps.

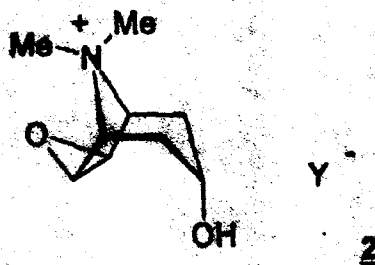
The aim of the present invention is to provide a method of synthesis which allows the compounds of general formula 1 to be synthesised more easily.

Detailed description of the invention

Surprisingly it has been found that compounds of formula 1

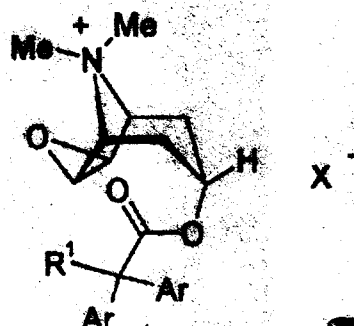


wherein X^- and the groups R^1 and Ar may have the meanings specified hereinafter, may be obtained in a single reaction step if compounds of formula 2



are used as starting material.

Accordingly, the present invention relates to a process for preparing compounds of formula 1



wherein

 X^-

may represent chlorine, bromine, iodine, methanesulphonate or trifluoromethanesulphonate;

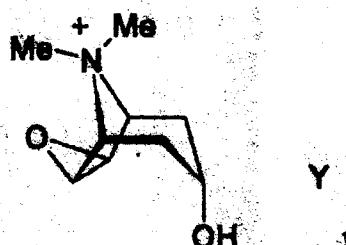
 R^1

may represent hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxy, CF_3 or fluorine;

 Ar

may represent a group selected from among phenyl, naphthyl, thienyl and furyl, which may optionally be mono- or disubstituted by one or two groups selected from among $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine or CF_3 .

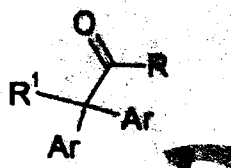
characterised in that a compound of formula 2



wherein

 Y^-

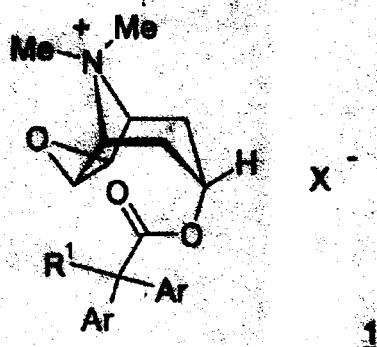
may denote chlorine, bromine, iodine, methanesulphonate or trifluoromethanesulphonate is reacted in one step with a compound of formula 3



wherein

denotes a group selected from among hydroxy, methoxy, ethoxy, O-N-succinimide, O-N-phthalimide, phenyloxy, nitrophenyloxy, fluorophenyloxy, pentafluorophenyloxy, vinyloxy, 2-allyloxy, -S-methyl, -S-ethyl and -S-phenyl and the groups R^1 and Ar may have one of the above meanings.

Preferably, the present invention relates to a process for preparing compounds of formula 1



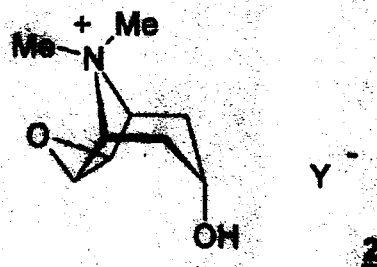
wherein

X^- may represent bromine, methanesulphonate or trifluoromethanesulphonate;

R^1 may represent hydroxy, methyl, CF_3 or fluorine;

Ar may represent a group selected from among phenyl, thienyl and furyl,

characterised in that a compound of formula 2



wherein

Y^- may denote bromine, methanesulphonate or trifluoromethanesulphonate

is reacted in one step with a compound of formula 3

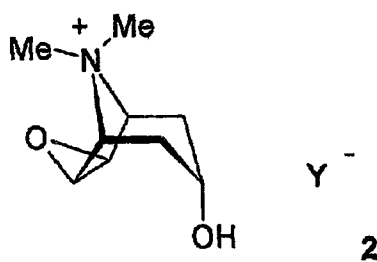
171
171

water-soluble impurities, the crude product may be treated with aqueous bromide solutions, e.g. sodium or potassium bromide solution.

Further purification of the compounds of formula 1 thus obtained may, if necessary, be carried out by chromatography over silica gel or by recrystallisation from suitable solvents such as e.g. lower alcohols, for example isopropanol.

By using the compounds of formula 2, which are known in the prior art, as starting materials for synthesising the structures of formula 1, these anticholinergically active structures may be obtained in only one reaction step.

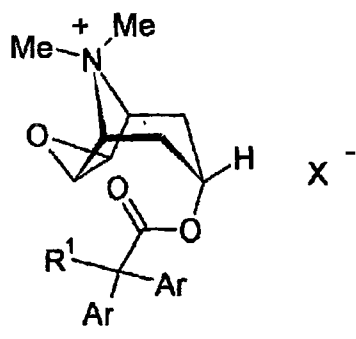
Accordingly, in another aspect, the present invention relates to the use of compounds of formula 2



wherein

Y⁻ denotes chlorine, bromine, iodine, methanesulphonate or trifluoromethanesulphonate,

as starting materials for preparing compounds of formula 1



wherein

X⁻ may represent chlorine, bromine, iodine, methanesulphonate or trifluoromethanesulphonate;

R¹ may represent hydroxy, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, CF₃ or fluorine;

172
D4 172

(19) **Office de la Propriété Intellectuelle** (11) **CA 2 426 074** (13) **A1**
Intellectual Property
Office
Industry Canada
Un organisme d'Industrie Canada
10.06.2002
10.06.2002

(12)
(21) **2 426 074** (51) **Int. Cl.:** **A61K 9/12, A61K 31/5386**
(22) **24.10.2001** (55) **22.04.2003**
(86) **PCT/EP01/12292**
(87) **WD02/036104**

(30) 100 54 036.8 DE 31.10.2000	(72) DRECHSEL, KARIN (DE), NIKLAUS-HUMKE, BARBARA (DE), BARTH, PETRA (DE), SCHMELZER, CHRISTEL (DE).
(71) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Bingerstrasse 172 D-66210, INGELHEIM AM RHEIN, XX (DE).	(74) FETHERSTONHAUGH & CO.

(54) **FORMULATION D'UNE SOLUTION D'INHALATION CONTENANT UN SEL DE TIOTROPIUM**
(54) **INHALABLE FORMULATION OF A SOLUTION CONTAINING A TIOTROPIUM SALT**

(57) The invention relates to a propellant-free inhalation formulation of tiotropium bromide or tiotropium bromide monohydrate, which is dissolved in water or in a mixture consisting of water and ethanol, and is propellant-free inhalable aerosols resulting therefrom.

173

of sodium edetate of 50 mg/100 ml, in order to reduce the incidence of spray anomalies. Among the Examples disclosed there is a formulation containing tiotropium bromide. In this formulation the active substance is dissolved in water. The proportion of sodium edetate is again 50 mg / 100 ml.

Surprisingly, it has now been found that formulations of solutions of tiotropium salts in water or a water-ethanol mixture wherein the proportion of the additive sodium edetate is significantly less than 50 mg / 100 ml show a reduction in the scattering of the composition delivered, compared with the formulation containing tiotropium bromide known from the prior art. In addition, the spray quality is very good. Water is preferably used as the solvent. The resulting aerosol has very good properties for administration by inhalation.

Another advantage of the formulation is that, thanks to the absence of or reduction in the additive sodium edetate in the active substance formulation, the pH of the solution formulation can be lowered. Low pH levels are necessary for the long-term stability of the formulation.

It is therefore an aim of the present invention to provide an aqueous active substance formulation containing a pharmaceutically acceptable tiotropium salt which meets the high standards needed in order to be able to achieve optimum nebulisation of a solution using the inhalers mentioned hereinbefore. The active substance formulations according to the invention must be of sufficiently high pharmaceutical quality, i.e. they should be pharmaceutically stable over a storage time of some years, preferably at least one year, more preferably two years.

Another aim is to provide propellant-free formulations of solutions containing tiotropium salts which are nebulised under pressure using an inhaler, the composition delivered by the aerosol produced falling reproducibly within a specified range.

According to the invention, any pharmaceutically acceptable salts of tiotropium may be used for the formulation. When the term tiotropium salt is used within the scope of the present invention, this is to be taken as a reference to tiotropium. According to the invention a reference to tiotropium, which is the free ammonium cation,

124
174

corresponds to a reference to tiotropium in the form of a salt (tiotropium salt) which contains an anion as counter-ion. Tiotropium salts which may be used within the scope of the present invention are preferably compounds which contain, in addition to tiotropium as counter-ion (anion), chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, para-toluenesulphonate and/or methylsulphate.

Within the scope of the present invention tiotropium bromide is preferred as the salt. References to tiotropium bromide within the scope of the present invention must always be taken as references to all possible amorphous and crystalline modifications of tiotropium bromide. These may for example contain molecules of solvent in their crystalline structure. Of all the crystalline modifications of tiotropium bromide those which also contain water (hydrates) are preferred according to the invention. It is particularly preferred within the scope of the present invention to use tiotropium bromide monohydrate. The formulation preferably does not contain any other active substance which is not tiotropium or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In the formulations according to the invention the tiotropium salts are dissolved in a solvent. The solvent may be exclusively water, or it may be a mixture of water and ethanol. The relative proportion of ethanol to water is not limited, but the maximum limit is preferably up to 70 % by volume, particularly up to 60 % by volume and most preferably up to 30 % by volume. The remaining % by volume consist of water. The preferred solvent is water without the addition of ethanol.

According to the invention, the formulation preferably contains only a single tiotropium salt. However, the formulation may also contain a mixture of different tiotropium salts and solvates. Preferably, the formulation does not contain any active substance other than tiotropium as hereinbefore defined.

The concentration of the tiotropium salt based on the proportion of tiotropium in the finished pharmaceutical preparation depends on the therapeutic effect sought. For most of the complaints which respond to tiotropium the concentration of tiotropium is between 0.0005 and 5 % by weight, preferably between 0.001 and 3 % by weight. In the case of tiotropium bromide or tiotropium bromide monohydrate the preferred

amount based on tiotropium is 0.0005 to 0.5 % by weight, more preferably 0.0005 to 0.25 % by weight and particularly preferably 0.001 to 0.1 % by weight.

The pH of the formulation according to the invention is between 2.0 and 4.5, preferably between 2.5 and 3.5 and more preferably between 2.7 and 3.3 and particularly preferably between 2.7 and 3.2. Most preferred are pHs with an upper limit of 3.1.

The pH is adjusted by the addition of pharmacologically acceptable acids.

Examples of inorganic acids which are preferred for this purpose include:

hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid and/or phosphoric acid.

Examples of particularly suitable organic acids are: ascorbic acid, citric acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, acetic acid, formic acid and/or propionic acid, etc. Preferred inorganic acids are hydrochloric acid and sulphuric acid. It is also possible to use acids which form an acid addition salt with the active substance.

Of the organic acids, ascorbic acid, fumaric acid and citric acid are preferred. If desired, mixtures of the abovementioned acids may also be used, particularly in the case of acids which have other properties in addition to their acidifying properties, e.g. those which act as flavourings or antioxidants, such as for example citric acid or ascorbic acid.

Hydrochloric acid deserves special mention as an inorganic acid.

If desired, pharmacologically acceptable bases may be used to titrate the pH precisely. Suitable bases include for example alkali metal hydroxides and alkali metal carbonates. The preferred alkali ion is sodium. If bases of this kind are used, care must be taken to ensure that the resulting salts, which are then contained in the finished pharmaceutical formulation, are pharmacologically compatible with the abovementioned acid.

176
~~176~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
✓ **EMILIO FERRERO**

ASUNTO	Radicación	06-41175
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	13904
	Folios	016

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2004/012270</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>29-10-2004</u>		

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

<u>Descripción:</u>	Folios <u>73-112 y 117-121</u> como se radicó inicialmente
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>113-116</u> como se radicó inicialmente
	Folios <u>xxx</u> como se radicó el 28-09-2009
<u>Prioridad:</u>	Folio <u>1</u> EP, 03025076.5, 03-11-2003

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: NUEVAS SALES DE TIOTROPIO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION, ASÍ COMO FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE LAS CONTIENEN (FOLIO 1)

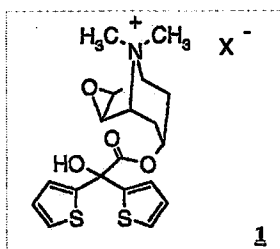
El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otras sales de tiotropio, que sean útiles en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como EPOC y asma (folio 73; pág. 1).

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

Exp 2006 041175

177

Reivindicación 1-3: un procedimiento para la preparación de sales de tiotropio de formula 1.



Reivindicaciones 4-5: benzoato de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus solvatos ó hidratos.

Reivindicaciones 6-7: Sacarato de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus solvatos ó hidratos.

Reivindicación 8: toluenosulfonato de tiotropio cristalino.

Reivindicación 9: metanosulfonato de tiotropio cristalino.

Reivindicación 10-18: medicamento que contiene una sal de tiotropio de las reivindicaciones 4-9, en forma de polvo, aerosoles, soluciones o suspensiones para inhalación con coadyuvates fisiológicamente inocuos seleccionados de monosacáridos, disacáridos, oligosacaridos, polisacáridos, polialcoholes, ciclodextrinas, aminoácidos o sus sales o sus mezclas, conteniendo entre (0,01-2)% de tiotropio.

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

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

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).

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. 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	CA2440699	Compounds for treating inflammatory diseases	19-09-2002
D2	US2597329	Process for anion exchange of thiamin salts	20-05-1952

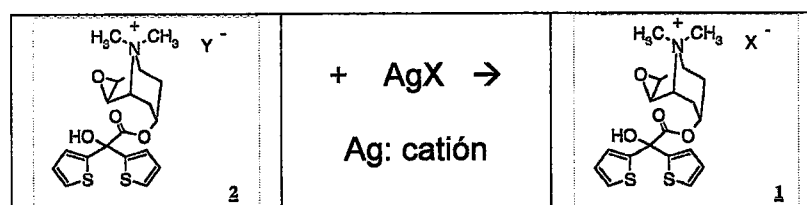
D3	CA2471755	Process for preparing scopine esters	17-07-2003
D4	CA2426074	Inhalable formulation of a solution containing a tiotropium salt	10-05-2002

Anterioridad **D1** en folios 137-144, **D2** en folios 145-148, **D3** en folios 166-171 y **D4** en folios 172-175.

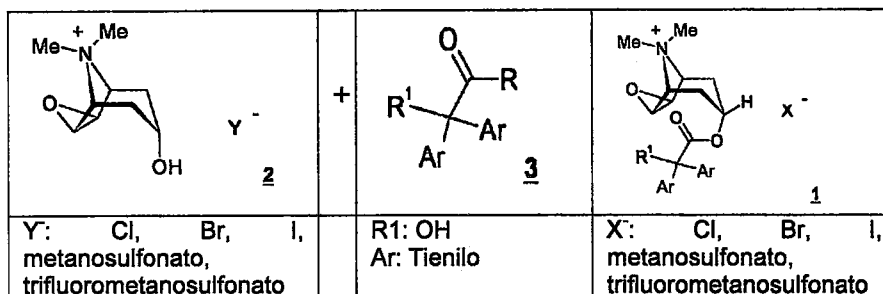
5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Se solicita en las reivindicaciones 1-3 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 sal de plata AgX.



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 solo paso, caracterizado porque reacciona un compuesto de formula 2 (una sal de escopina) con uno de formula 3 para dar la respectiva sal de tiotropio (folios 168-170; pág. 3-5):



La diferencia de la solicitud con D1 es que una sal de tiotropio es obtenida a partir de otra sal de tiotropio de formula 2, mientras que en D3 una sal de tiotropio se obtiene partir de una sal de escopina de formula 2.

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

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

No obstante, se aclara que para un experto en la materia la obtención de sales por reacción de intercambio iónico entre dos compuestos es comúnmente conocida,

Exp 2006 041175

puesto que es una reacción de doble sustitución del tipo:

$A^+X^- + B^+Y^- \longrightarrow A^+Y^- + B^+X^-$, que es utilizada para realizar inter-conversiones de sales de un compuesto, tal como lo ejemplifica D2 que enseña:

Un proceso para preparación de sales de vitamina B1 (tiamina) basado en la inter-conversión de sales de tiamina 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 145; col. 1).

D2 señala adicionalmente, que se pueden formar sales de tiamina con apropiadas sales de plata (AgX), pero que los productos así obtenidos son usualmente contaminados con plata y requieren purificación posterior, además de la pérdida de plata en el proceso de recuperación de la misma, haciendo también costoso el proceso (folio 145; col. 1).

En consecuencia, para un experto en la materia acorde con la información de D3 (obtención de sales de tiotropio) y teniendo en cuenta que la obtención de sales de un compuesto por inter-conversión de sales del mismo (basado en una reacción de intercambio iónico) también es comúnmente conocido por el experto en la materia como lo ejemplifica D2 (pero con los inconvenientes señalados al utilizar sales de plata AgX), el proceso solicitado de inter-conversión de sales de tiotropio no tiene nivel inventivo.

- Se solicita en las reivindicaciones 4-9, sales cristalinas de benzoato de tiotropio, sacarato de tiotropio, toluenosulfonato de tiotropio y metanosulfonato de tiotropio, y en las reivindicaciones 10-18 un medicamento para inhalación (incluyendo formas en polvos, aerosoles, soluciones y suspensiones) que contiene una de dichas sales cristalinas con uno o más coadyuvantes fisiológicamente adecuados (seleccionados de monosacáridos, disacáridos, oligosacaridos, polisacáridos, polialcoholes, ciclodextrinas, aminoácidos o sus sales o sus mezclas), conteniendo entre (0,01-2)% de tiotropio.

En el estado de la técnica más cercano se encuentra D1 divulga las sales de tiotropio de bromo, cloro, yodo, metanosulfonato, toluenosulfonato ó metilsulfato (folios 138-139; pág. 1-2), así como 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, oligosacaridos, 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 140-144; pág. 3-7).

La solicitud se diferencia de D1 en que señala específicamente las sales cristalinas de tiotropio de benzoato, sacarato, toluenosulfonato ó metanosulfonato.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es obtener otras sales cristalinas de 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 sales cristalinas de tiotropio, que sean útiles en

Exp 2006 041175

composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como EPOC y asma.

Sin embargo, para un experto en la materia la existencia de otras sales cristalinas de tiotropio diferentes a las cristalinas de bromuro de tiotropio, que sean útiles en composiciones farmacéuticas no es considerado como inesperado, puesto que D4 señala que cualquier sal farmacéuticamente aceptable de tiotropio puede ser usada en las composiciones farmacéuticas de tiotropio; indicando que por ejemplo en las soluciones es posible usar ácidos con los que se forme una sal de adición de ácido con la sustancia activa (folio 173-175; pág. 3-4); por lo que las sales de tiotropio solicitadas son una alternativa a las del estado de la técnica y no tienen nivel inventivo, al igual que los medicamentos que las contienen.

6. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 162-164) en el que ha eliminado las reivindicaciones que solicitaban los compuesto de formula 1 y 2 y las reivindicaciones de usos, capítulo que es aceptado por esta Oficina.

En cuanto al nivel inventivo el solicitante declara que ninguno de los documentos D1 y D2 revelan un método de preparación de sales de tiotropio, lo que no le permite a la persona medianamente versada llegar de manera obvia a la invención cuyo objetivo es proveer un método para la preparación de nuevas sales de tiotropio; por lo que considera que no son anterioridades válidas para afectar el nivel inventivo de la solicitud (folios 158-159; pág. 5-6 de respuesta).

Al respecto y teniendo en cuenta las observaciones del solicitante, se ha analizado y evaluado nuevamente el nivel inventivo del nuevo capítulo reivindicatorio, indicando claramente cuál es el estado de la técnica más cercano para la materia solicitada y cómo el experto en la materia con la demás información del estado de la técnica llega a la materia reclamada, tal como se explica en el aparte de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	CA2440699	1-3	Nivel inventivo
D2	US2597329	1-3	Nivel inventivo
D3	CA2471755	4-18	Nivel inventivo
D4	CA2426074	4-18	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el 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.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
04 DIC. 2009

CONCEPTO TECNICO No. 3768	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--

Título del original en inglés

HENNINGSTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17ª ed.

© 1987, The Philadelphia College of Pharmacy and Science.

Publicado en su 16ª anteversión e impreso por

Black 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 Farmacoterapia 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 Comisión USP.

La Comisión no se hace responsable por ninguna cita incorrecta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del extracto de partes del contenido 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 considerada como tal. En caso de que surja alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales contenidos de la USP o de la NF sobre fuerza, calidad, pureza, empaque o rotulación de las drogas y sus representaciones aquí, prevalecerán el contenido 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.

Júnin 831, 1º piso - Buenos Aires

Esta edición se terminó de imprimir

en el mes de julio de 1987

en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.

San José 831, Buenos Aires

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

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

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

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

En cambio, se comprobó que con la nitrofurantoina 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

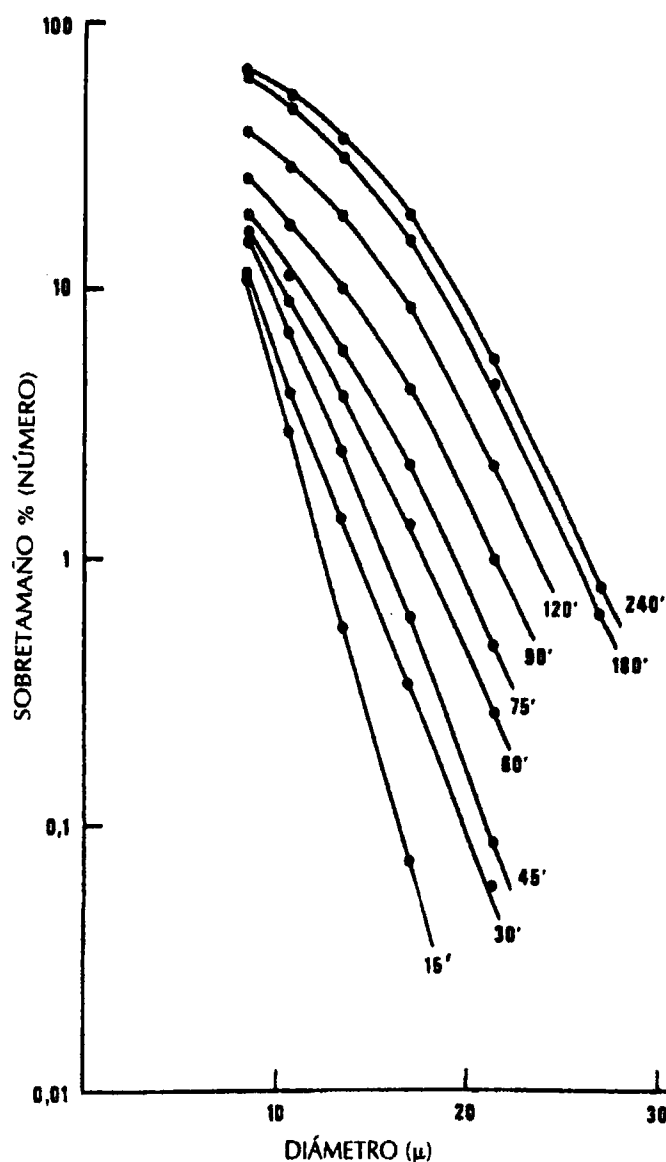


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

(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-

anti-
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 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

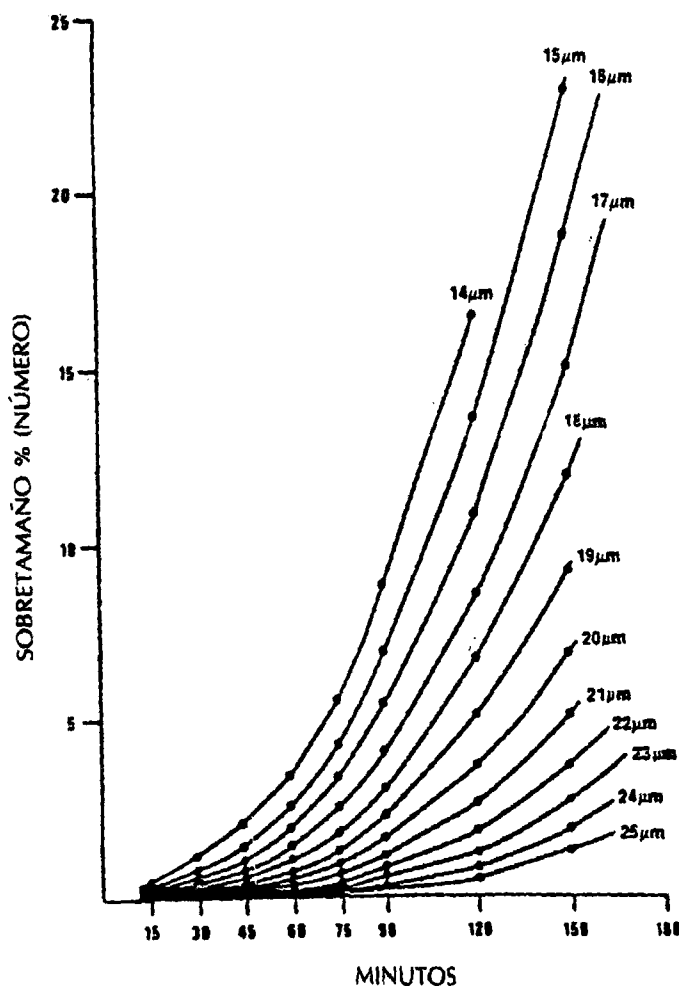


Fig. 76-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

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

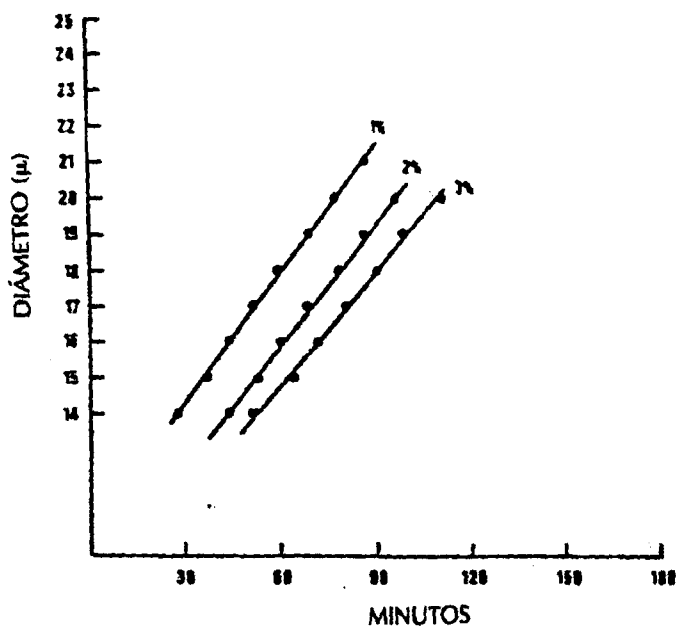


Fig. 76-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

del compuesto. Áislese 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) Recrístalícese 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.

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

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

Difracción de rayos X en polvos. Los materiales cristali-

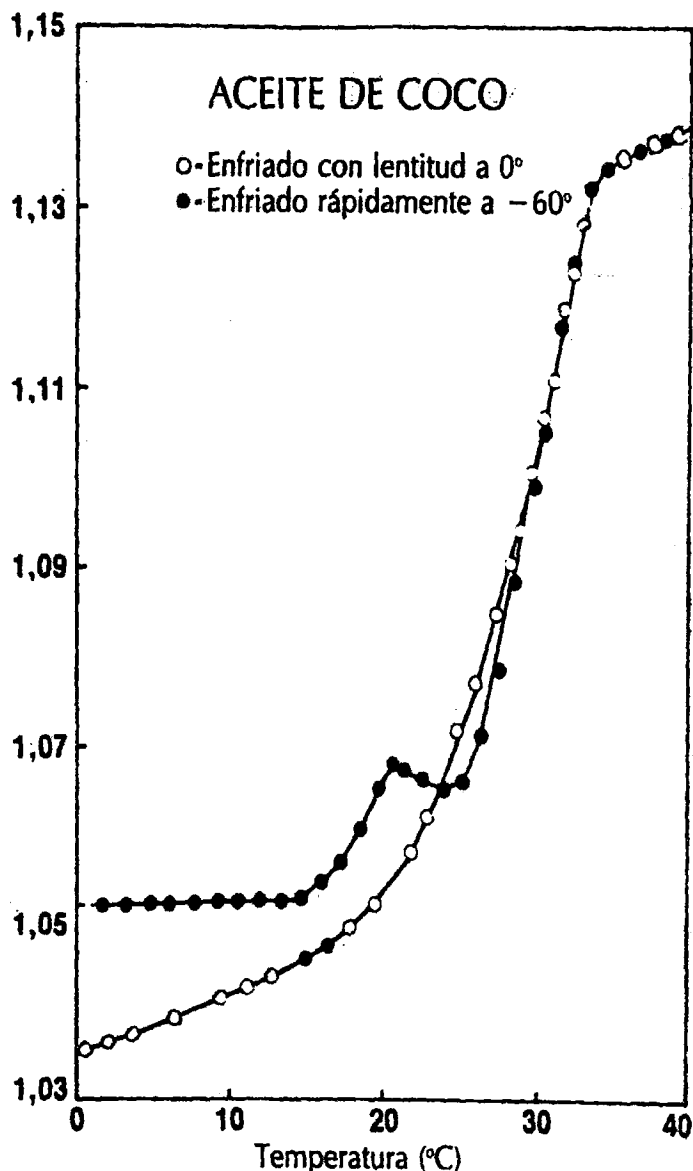


Fig. 76-7. Curvas dilatómetricas, aceite de coco (teobroma) enfriado con lentitud y con rapidez.

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

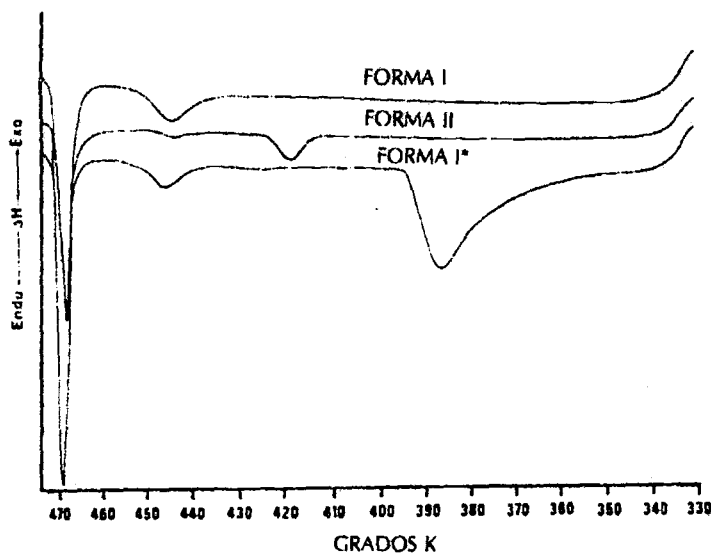


Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, I* y II de SK&F 30097.

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

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:

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

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-

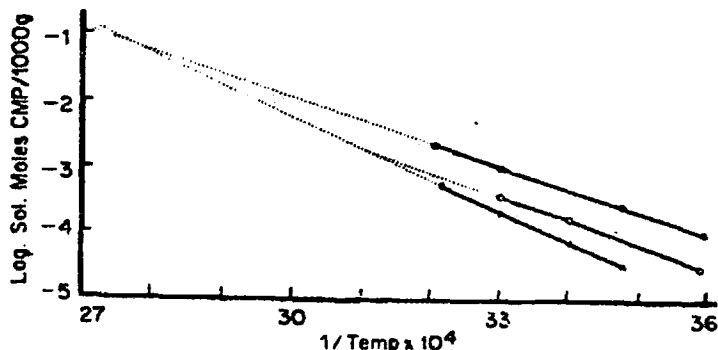


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C de palmitato de cloranfenicol. Clave: Polimorfos A →; B ● y C ○.