

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 - 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
(571) 2444938 - 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-189543- -00007-0000

Fecha: 2016-03-23 15:50:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

REFERENCIA:

Expediente No. 14-189543

TÍTULO:

**"UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE EN COMPUESTO
ÁCIDO {8-FLUORO-2-[4-(3-METOXIFENIL) PIPERAZIN-
1-IL]-3-[2-METOXI-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-3,4-
DIHIDROQUINAZOLIN-4-IL}-ACÉTICO Y CICLODEXTRINA
COMO EXCIPIENTE"**

SOLICITANTE:

AICURIS GMBH & CO. KG

TRÁMITE:

RESPUESTA A REQUERIMIENTO DE FONDO OFICIO

N°13369

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, en mi condición de apoderado de la sociedad **AICURIS GMBH & CO. KG**, dentro del término legal y luego de haber solicitado prórroga para dar respuesta al oficio de la referencia, presento respuesta a la acción oficial notificada mediante el oficio No. **13369 del 17 de noviembre de 2015**, en los siguientes términos:

Excepción a la Patentabilidad

- El objeto de la reivindicación 19 no es patentable, de acuerdo con el artículo 20 D 486, lit d.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

En respuesta a este requerimiento, nos permitimos decir que se ha retirado la reivindicación 19, por lo cual, se ruega sea reconsiderada y retirada esta objeción.

Reivindicaciones de Uso

- El uso de las reivindicaciones 16 a 18 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14. Aunque la reivindicación 16 se encabeza como "una composición", esta se define en términos del uso de la composición de la solicitud.

Las reivindicaciones 16 a 18 han sido retiradas del pliego reivindicatorio modificado. Se ruega, por tanto, sea reconsiderada y retirada esta objeción.

Título

- El título se considera general, porque al mencionar 'un derivado de dihidroquinazolina antiviralmente activo', se incluyen muchos compuestos posibles que contienen esta característica, pero no hacen parte del objeto de la solicitud. Se solicita modificar el título de la solicitud.

El título de la solicitud se modifica de la siguiente manera: "una composición que comprende en compuesto ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil) piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}-acético y ciclodextrina como excipiente"

Reivindicaciones

- La reivindicación 1 incluye la frase 'para administración intravenosa', se solicita que se debe eliminar. Además, la expresión 'al menos' se considera un término impreciso y no limitativo que no permite diferenciar el objeto de la solicitud con respecto al estado de la técnica, por lo que se requiere eliminarla. Se sugiere mencionar de manera específica las cantidades y/o proporciones porcentuales del principio activo y de los excipientes.
- Las reivindicaciones 2 y 3, se solicita eliminar la expresión 'al menos' por ser

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A. A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

imprecisa y no limitativa, así como se solicita mencionar las cantidades y/o proporciones porcentuales de los excipientes mencionados dentro de las composiciones de la solicitud.

- Las reivindicaciones 6 y 9, se sugiere sustituir el término 'equivalentes' por 'proporción' o 'relación peso a peso' que corresponden a términos técnicos más precisos, porque en el campo técnico correspondiente a la solicitud, un equivalente corresponde a un concepto que relaciona para una sustancia o para un electrolito, la cantidad molar de la sustancia con respecto a su intercambio electrónico o número de oxidación o carga, según el caso.

En procura de superar las objeciones planteadas por ese Despacho y siguiendo las sugerencias del examinador, el solicitante presenta nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 15 reivindicaciones y en el cual se han efectuado las siguientes modificaciones:

- La **reivindicación 1 ha sido modificada** para definir más claramente la composición que se reclama; el solicitante ha limitado dicha reivindicación con una parte de la reivindicación 9 del capítulo anteriormente presentado. De este modo la objeción sobre cantidades y/o proporciones de la reivindicación 1 queda superada. Asimismo, se ha eliminado la frase 'para administración intravenosa' y el término 'al menos' para mayor claridad.
- Las **reivindicaciones 2 y 3** han sido objetadas por el Examinador porque tienen el término 'al menos'. Al respecto el solicitante desea aclarar que el término "al menos" significa lo mismo que la expresión "uno o más", que puede ser amplio, pero no falto de claridad. En contra de la opinión del Examinador este término permite una comparación con el estado de la técnica de forma que por ejemplo un documento que divulgase la característica de "cero" (0), se podría comparar con la materia-objeto de las reivindicaciones y claramente no caería dentro de la característica "uno o más". Cualquier otro número por ejemplo 1, 3, 7 o 100 sí caerían dentro de dicha característica y la anticiparían. Por ello este término es amplio lo cual no significa que no sea claro, ya que sí permite la comparación con el estado de la técnica.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 - 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
(571) 2444938 - 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Al menos, no es un término como sería “aproximadamente” que en efecto introduce una cierta indeterminación de los límites del valor correspondiente (ver 2.6.5.3).

Este término no es sólo habitual en patentes, y aparece en multitud de patentes concedidas en numerosos países, sino también en varias patentes recientemente concedidas en Colombia (por ejemplo la patente No. 14-065.568 o la patente No. 13-126.418).

Por lo tanto, respetuosamente, el solicitante desea manifestar que no retira este término de las reivindicaciones objetadas.

- **Reivindicaciones 6 y 9:** el solicitante desea indicar que el término ‘equivalente’ es usualmente empleado en química. Por ejemplo en el Libro “Problemas y Cuestiones de las Olimpiadas de Química” (2011)¹, en la página 63, se menciona un concepto de peso equivalente que se relaciona con lo que se quiere expresar en las reivindicaciones objetadas. Es un término relacionado con la concentración de un compuesto químico, por lo cual el solicitante manifiesta respetuosamente que no se retira de tales reivindicaciones; no obstante, el solicitante desea hacer una modificación en la reivindicación 9, en donde se restringe la cantidad de ciclodextrina con respecto al compuesto ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético.

Nivel Inventivo

El Examinador objeta el capítulo reivindicatorio tanto la composición como el método para producir dicha composición farmacéutica con los siguientes argumentos:

- El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la combinación de la solicitud y descrita en la reivindicación 1, porque divulga una composición inyectable que comprende el compuesto ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético para tratar infecciones causadas por citomegalovirus.

¹ http://www.losavancesdelaquimica.com/wp-content/uploads/cues1_val11.pdf

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

- La diferencia entre la composición de la presente solicitud con respecto a la divulgada en el documento D1, consiste en que la presente solicitud la composición comprende ciclodextrinas.
- Esta diferencia confiere el efecto técnico de incrementar la solubilidad y la estabilidad de la composición de la solicitud, mediante la determinación de la eficiencia in vitro de las mismas.
- El problema técnico objetivo que se pretende resolver es el siguiente: como modificar la composición de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluoro-metil)-fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético divulgada en el documento D1, para obtener una composición con solubilidad y estabilidad mejoradas.
- El documento D2 divulga una composición inyectable que comprende el compuesto antiviral (UC781) de baja solubilidad en agua y sulfobutileter β -ciclodextrina, para incrementar la solubilidad y estabilidad de dicho compuesto. Se menciona que las ciclodextrinas incrementan la solubilidad y estabilidad de fármacos de baja solubilidad mediante la formación de complejos de inclusión.
- Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos de los documentos D1 y D2, sin ningún esfuerzo, modificaría la composición descrita en el documento D1, incluyendo en la composición las ciclodextrinas para incrementar la estabilidad y solubilidad del compuesto, tal como lo sugiere el documento D2, para obtener la composición propuesta en la solicitud de manera obvia o evidente.
- La reivindicación 1, así como sus dependiente 2 a 11 carecen de nivel inventivo.
- La reivindicación 12 relacionada con un método para producir una composición farmacéutica cuyo principio activo es ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluoro-metil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético, el examinador también la objeta con los mismos documentos D1 y D2 afirmando la diferencia entre el proceso de la presente solicitud con respecto al divulgada en el documento D1, consiste en que la presente solicitud el proceso comprende la adición de un buffer para ajustar el pH y si es posible, esterilizar con calor. Y que esta

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 - 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
(571) 2444938 - 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

diferencia confiere el efecto técnico de incrementar la solubilidad y la estabilidad de la composición de la solicitud, mediante la determinación de la eficiencia in vitro de las mismas.

Además, que el documento D2 divulga un método para obtener una composición inyectable que contiene el compuesto antiviral UC781, donde el compuesto antiviral se disuelve con un excipiente (sulfobutileter – β – ciclodextrina) en solución acuosa de fosfato buffer 10mM a pH 7 (ajustable con NaOH), donde dicha solución se filtra por membrana de 0.22 μ m y en alguno de los pasos se puede incluir un proceso de esterilización por autoclave a 121.8°C por 15 minutos.

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en los documentos D1 y D2, sin ningún esfuerzo, modificaría el proceso descrito en el documento D1, incluyendo una solución buffer de fosfato 10mM a pH 7 ajustable con NaOH y opcionalmente incluir un proceso de esterilización por calor, tal como lo sugiere el documento D2, para obtener la composición propuesta en la solicitud de manera obvia o evidente. En consecuencia, la reivindicación 12, de acuerdo a lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de nivel inventivo, así como sus dependientes 13 a 15.

Frente a los argumentos presentados por el examinador, el solicitante respetuosamente desea manifestar que no está de acuerdo con la objeción de falta de Nivel Inventivo del objeto reivindicado por lo siguiente:

D1 divulga dihidroquinazolinas sustituidas y su uso en el tratamiento de enfermedades, en particular en el tratamiento de infecciones víricas por *Herpes viridae*, incluyendo el citomegalovirus humano (HCMV). Ver el resumen y las reivindicaciones.

En su comunicación el examinador, hace referencia al compuesto de la página 54, Ejemplo 14 que describe el compuesto ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético. Este compuesto tiene la siguiente fórmula estructural:

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

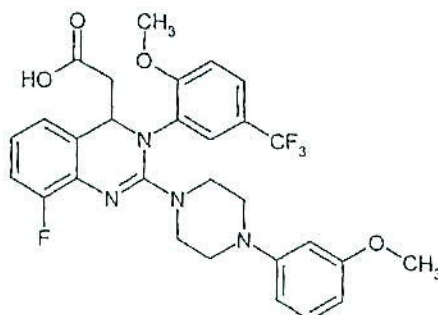
MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 - 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
(571) 2444938 - 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI



D1 (ES2284007) describe que sus composiciones se pueden usar en una forma para su administración parenteral, por ejemplo por vía intravenosa. Véase por favor página 11, líneas 29 a 33 de D1.

Además, en la página 80, líneas 54 a 64 de D1 (ES2284007) se describe una composición que es una "Solución que puede administrarse por vía intravenosa." La solución contiene 10 a 500 mg del compuesto del Ejemplo 1 (es decir, ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}-acético), 15 g de polietilenglicol, 400 y 250 g de agua para inyección.

De lo anterior, el solicitante manifiesta estar de acuerdo con el examinador en el sentido que tal documento D1 no divulga ninguna composición que contiene una ciclodextrina. De hecho en D1 no hay ninguna mención de ciclodextrinas. Además, el solicitante llama la atención que D1 no se refiere ni describe ningún aspecto relacionado con la solubilidad respecto a algún compuesto específico, es decir, D1 no contempla algún problema técnico relativo a la solubilidad o estabilidad de alguno de los compuestos que allí se reclamaron en su momento.

El solicitante afirma que el efecto técnico asociado a esta diferencia en relación con lo descrito en D1 puede verse en la solubilidad y estabilidad del Letemovir en soluciones farmacéuticas adecuadas para su aplicación parenteral.

De otro lado, con respecto al documento D2, el solicitante señala que de acuerdo con este documento, (International Journal of Pharmaceutics 396, 2010, 1 - 10) la sustancia antiviral descrita en ella, que es activa contra el VIH, debe ser disuelta en Captisol o ya se encuentra disuelta en Captisol para ser aplicable (ver Materiales y Métodos). La estructura

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

química de la sustancia activa (A) contra el VIH es químicamente diferente de Letermovir;
es decir, el compuesto de la formulación de la presente invención.



Compuesto de D2

En la página 4 del documento D2, la solubilidad de la sustancia farmacológica activa contra el VIH se discute en Captisol en la Figura 2, y en ella la solubilidad se muestra como una función de la concentración Captisol.

El solicitante desea señalar muy respetuosamente que la sustancia activa contra el VIH en D2 es tan diferente de Letermovir por lo cual no se pueden sacar conclusiones científicas de que también el compuesto Letermovir deba ser altamente soluble y estable en Captisol.

Por tanto, el solicitante manifiesta que es arriesgado extrapolar conclusiones que valen para un determinado compuesto químico a otros compuestos químicos con estructuras y propiedades físico-química diferentes. El solicitante desea llamar la atención del Examinador en que el Letermovir, es un compuesto zwitteriónico, dependiente del pH a diferencia de la sustancia activa contra el VIH en D2.

Además, el solicitante quiere resaltar que también se discute en D2 que la sustancia activa contra el VIH no es lo suficientemente estable en Captisol ni en otros disolventes, y por ello se proponen estrategias en D2 que deberían hacer a la sustancia activa contra el VIH más estable.

Con este fin, señala el solicitante, que D2 muestra, por ejemplo, en la página 9 en la sección "4. Conclusiones" la solución se pueden estabilizar con Tween 80 y DMSO o EDTA en combinación con ácido cítrico. Por lo tanto, el solicitante considera que la enseñanza de

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 - 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
(571) 2444938 - 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

D2, como se demostró anteriormente, no guiaría a una persona experta en la técnica cuando parte del documento D1 hacia una formulación aplicable clínicamente del compuesto Letermovir, zwitteriónico, y por lo tanto dependiente del pH con ciclodextrinas, aun cuando el Captisol mencionado en D2 es un tipo de ciclodextrinas. Fue sorprendente e inesperado que Letermovir en las formulaciones de ciclodextrina de la invención diera lugar a una excelente solubilidad y estabilidad para Letermovir para la presente invención.

A la vista de las observaciones anteriores, el solicitante sostiene respetuosamente que la divulgación de D1, por sí sola o en combinación con la divulgación de D2, no hace que la invención reivindicada resulte obvia.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en las reivindicaciones, así como la argumentación indicada en el presente escrito, se ruega sean reconsideradas y retiradas las objeciones emitidas por el Examinador.

En vista de las modificaciones efectuadas es evidente que los cambios efectuados y las argumentaciones técnicas expuestas cumplen con los lineamientos establecidos en el artículo 45 de la Decisión 486.

ANEXO

- Nuevo capítulo reivindicatorio modificado conforme a las precisiones indicadas en este memorial.
- Menargues, S, Latre, F. "Problemas y cuestiones de las olimpiadas de química". Vol. 1. Noviembre 2011. Pág. 63.

PETICIÓN

Basándonos en los argumentos expuestos, consideramos que la totalidad de las objeciones presentadas por el Examinador han sido superadas, y que el nuevo capítulo reivindicatorio cumple con el requisito de claridad y con los requisitos de Patentabilidad como son Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial. En consecuencia, solicito a esa Superintendencia proceder a la Concesión del Título de Patente de Invención, de acuerdo con el capítulo reivindicatorio adjunto a este memorial y los argumentos expuestos.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial



Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 - 31 Of. 202
Tels (571) 2444096 - 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdeclaw.com

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Atentamente,



JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

C.C. No. 19.270.955 de Bogotá

T.P. No. 43.308 del C.S. de la J.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica inyectable intravenosa, caracterizada porque comprende lo siguiente, específicamente:

- a) ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, o un solvato o un solvato de una sal del mismo,
- b) un excipiente seleccionado de las ciclodextrinas, y
- c) agua,

y caracterizada asimismo porque con relación al contenido de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluoro-metil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético, contiene de 1 a 10 equivalentes de ciclodextrina así como de 0 a 2.0 equivalentes de NaOH.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque además comprende al menos un amortiguador de pH, seleccionado preferentemente independientemente de los amortiguadores de fosfato, los amortiguadores Tris y los amortiguadores de citrato.

3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque además comprende al menos un azúcar, preferentemente seleccionado del grupo que consiste de glucosa, sacarosa, lactosa, maltosa, trealosa, sorbitol y manitol.

4. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada en que el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, un solvato o un solvato de una sal del mismo está presente en una cantidad que corresponde de 1 a 100 mg, de manera preferente de 2 a 50 mg, de manera más preferente de 2 a 25 mg, y en

particular de 5 a 20 mg del compuesto activo puro por ml de preparación.

5. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada en que la preparación tiene un pH en el intervalo de 7.5 a 8.5.

6. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada en que por lo menos un excipiente está presente una cantidad de 1 a 5 equivalentes, de manera preferente de 2 a 5 equivalentes y de manera más preferente de 2.5 a 4.5 equivalente en relación con relación al contenido de ácido fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético.

7. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada en que 100 ml de la composición comprende lo siguiente:

- a) 0.2-2.0 g, de manera preferente 0.5-1.25 g de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético, o una sal, un solvato o un solvato de una sal del mismo,
- b) 2.5 g, de manera preferente 0.5-1.5 g de arginina,
- c) 1.5-9.5 g, de manera preferente 2.0-4.75 g de glucosa
- d) 0.6-4.0 g, de manera preferente 0.75-2.0 g de NaH_2PO_4 y
- e) agua,

en donde la composición tiene un pH en el intervalo de 7.5 a 8.5, de manera preferente 7.7 a 8.0.

8. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada en que el excipiente se selecciona de las

β -ciclodextrinas y las β -ciclodextrinas modificadas, en particular las hidroxialquil- β -ciclodextrina, las alquilhidroxialquil- β -ciclodextrinas y las sulfoalquil-ciclodextrinas.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada en que la preparación, con relación al contenido de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluoro-metil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético, contiene de 2 a 7 equivalentes, y en particular de 2.5 a 5 equivalentes de ciclodextrina así como de 0.5 a 1.5 equivalentes, y en particular de 0.75 a 0.9 equivalentes de NaOH.

10. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o de conformidad con las reivindicaciones 8 o 9, caracterizada en que 100 ml de la composición comprenden lo siguiente:

- a) 0.5-2.5 g, de manera preferente 1.0-2.0 g de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético una sal, un solvato o un solvato de una sal del mismo,
- b) 10.0-30.0 g, de manera preferente 12.5g-22.5 g de HP- β -ciclodextrina,
- c) 0.0-350 mg, de manera preferente 75-225 mg, en particular 100-125 mg de NaOH, y
- d) agua

en donde la preparación tiene un pH en el intervalo de 7.5 a 8.5.

11. Una composición farmacéutica sólida, caracterizada porque se produce al liofilizar una preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Un método para producir una composición farmacéutica según

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 usando, caracterizado porque comprende los siguientes pasos, específicamente:

- A) disolver por lo menos un excipiente en el agua,
- B) adicionar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxi-fenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, o un solvato de una sal del mismo a la solución obtenida en el paso A),
- C) si es necesario, adicionar al menos un azúcar y/o al menos un amortiguador,
- D) ajustar el pH al valor deseado a fin de obtener una composición farmacéutica, y
- E) filtrar estéril la solución obtenida en el paso D) y rellenar en recipientes adecuados.
- F) si es necesario, realizar una esterilización final de la solución obtenida en el paso E) bajo calor.

13. Un método para producir una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque comprende los siguientes pasos, específicamente:

- I.) disolver por lo menos un excipiente en una parte del agua,
- II.) adicionar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxi-fenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(tri-fluorometil)-fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, un solvato o un solvato de una sal del mismo a la solución obtenida en el paso I),
- III) si es necesario, ajustar el pH de la solución obtenida en el paso II) al valor deseado para obtener una primera solución,
- IV) disolver al menos un azúcar y/o un amortiguador en parte del agua,
- V) si es necesario, ajustar el pH de la solución obtenida en el paso IV) al valor deseado para obtener una segunda solución,
- VI) mezclar la primera y segunda solución para obtener una composición

farmacéutica, y

VII) filtrar estéril de la solución obtenida en el paso VI), y relleno en recipientes adecuados.

VIII) si es necesario, realizar una esterilización final de la solución obtenida en el paso VII) bajo calor.

14. Un método para producir una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, u 8 a 10, caracterizado porque comprende los siguientes pasos, específicamente:

- a) adicionar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxi-fenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(tri-fluorometil)-fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, un solvato o un solvato de una sal a una solución acuosa de NaOH, preferentemente una solución acuosa de NaOH 0.1 M para producir una solución o suspensión,
- b) adicionar agua a la solución o suspensión obtenida en el paso a),
- c) adicionar ciclodextrina y NaCl a la solución o suspensión obtenida en el paso b),
- d) filtrar estéril de la solución obtenida en el paso c), y relleno en recipientes adecuados.
- e) si es necesario, realizar una esterilización final de la solución obtenida en el paso d) bajo calor.

15. Un método para producir una composición farmacéutica sólida según la reivindicación 11, caracterizado porque comprende la producción de una composición farmacéutica de acuerdo con un método según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 seguido por la liofilización a la composición farmacéutica obtenida a fin de obtener una composición farmacéutica sólida.



PROBLEMAS Y CUESTIONES DE LAS OLIMPIADAS DE QUÍMICA

**(VOLUMEN 1: CUESTIONES DE
ESTEQUIOMETRÍA)**

**SERGIO MENARGUES
FERNANDO LATRE
NOVIEMBRE 2011**

1.159. Que el peso equivalente del calcio es 20, significa que:

- a) Los átomos de calcio pesan 20 g.
- b) 20 g de calcio se combinan con 1 g de hidrógeno.
- c) Un átomo de calcio pesa 20 veces más que uno de hidrógeno.
- d) 20 g de hidrógeno se combinan con 1 g de calcio.

(O.Q.L. Castilla-La Mancha 2010)

El concepto de peso equivalente emana de la ley de las proporciones recíprocas de Richter que dice que:

"las masas de elementos diferentes que se combinan con una misma masa de otro elemento dado, son las masas relativas de aquellos elementos cuando se combinan entre sí o bien múltiplos o submúltiplos de éstos".

Por tanto, si el peso equivalente de calcio es 20 g, quiere decir que 1 g de hidrógeno se combina con 20 g de calcio.

La respuesta correcta es la b.

1.160. Una muestra de 100 mg de un compuesto constituido solamente por C, H y O dio, al analizarla por combustión, 149 y 45,5 mg de CO_2 y H_2O , respectivamente. La fórmula empírica de este compuesto corresponde a:

- a) $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$
- b) $\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_2$
- c) $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_7$
- d) $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$

(Masas atómicas: C = 12; O = 16; H = 1)

(O.Q.L. Castilla-La Mancha 2010)

El número de mmoles de átomos de cada elemento en la muestra de compuesto X:

$$149 \text{ mg CO}_2 \cdot \frac{1 \text{ mmol CO}_2}{44 \text{ mg CO}_2} \cdot \frac{1 \text{ mmol C}}{1 \text{ mmol CO}_2} = 3,39 \text{ mmol C}$$

$$45,5 \text{ mg H}_2\text{O} \cdot \frac{1 \text{ mmol H}_2\text{O}}{18 \text{ mg H}_2\text{O}} \cdot \frac{2 \text{ mmol H}}{1 \text{ mmol H}_2\text{O}} = 5,06 \text{ mmol H}$$

El oxígeno contenido en la muestra se calcula por diferencia: