

P-11924

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **16-173.402**
Solicitud de patente a nombre de **ASTRAZENECA AB**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad ASTRAZENECA AB, domiciliada Södertälje, Estocolmo, Suecia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **17919** notificado mediante notificación electrónica el 27 de diciembre de 2017, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 4 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Como primera medida, se modifica el capítulo reivindicatorio de tal forma que no se incluyen las antiguas reivindicaciones 1 a 8, y se introducen las nuevas reivindicaciones 1 a 3 dirigidas a la protección de una composición farmacéutica definida por sus características técnicas esenciales.
- 1.2** Además, no se incluye la antigua reivindicación 10.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y es en esencia el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

Por otra parte, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 del 2016.

3. Claridad de la solicitud

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

Primero que todo, reiteramos que se ha modificado el capítulo reivindicatorio con el fin de no incluir las antiguas reivindicaciones 1 a 8 e incluir las nuevas reivindicaciones 1 a 3 dirigidas a la protección de una composición farmacéutica. Soporte para las nuevas reivindicaciones 1 a 3 se encuentra en:

- Nueva reivindicación 1: página 30, líneas 15 a 32; página 7, línea 14; página 8, línea 31; página 10, líneas 4 a 5; página 12, línea 4; página 12, líneas 18 a 19; página 15, líneas 17 a 18; página 17, línea 16; y página 18, líneas 22 a 23 de la publicación internacional PCT/GB2015/050001;
- Nueva reivindicación 2: reivindicación original 8;
- Nueva reivindicación 3: ejemplo 9 incluido en la descripción de la solicitud.

El examinador debe notar que la nueva reivindicación 1 encuentra soporte en distintas partes de la descripción, más que en una sola modalidad y define la composición por componentes específicos que fueron probados por el solicitante y son descritos en los ejemplos de la solicitud. Adicionalmente, se indica que la nueva reivindicación 2 se dirige a la formulación específica para el producto ‘TAGRISSO’ (ejemplo 9).

En relación con los términos “*lubricante farmacéutico*” y “*desintegrante farmacéutico*”, se aclara al examinador que estos son específicamente definidos por componentes específicos en las reivindicaciones. En cuanto al término “*agente de solubilización farmacéutico*”, se aclara que el alcance de tal término es fácilmente entendido por una persona del oficio normalmente versada en la técnica teniendo en cuenta las definiciones incluidas por el solicitante en la descripción de la solicitud.

Respeto al término “*hidroxipropil celulosa con sustitución baja*”, deseamos explicar al examinador que este no hace referencia a un parámetro indefinido. Por el contrario, se considera que el término “*hidroxipropil celulosa con sustitución baja*” es entendido por una persona experta en la ciencia de formulación farmacéutica como un excipiente específico con parámetros estrechamente definidos. Como evidencia de esto, se llama la atención del examinador sobre la monografía de “*hidroxipropil celulosa con sustitución baja*” de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (sección del Formulario Nacional de USP40/NF35). Se adjunta tal documento como anexo al presente memorial. En dicho documento se indica que:

“La hidroxipropilcelulosa poco sustituida es un hidroxipropiléter de baja sustitución de celulosa. Cuando se seca a 105 ° C durante 1 h, contiene NLT 5.0% y NMT 16.0% de grupos hidroxipropoxi (–OCH₂CHOHCH₃)”

El término “NLT” es entendido por un experto en la técnica como “*no menos de*” y “NMT” como “*no más de*”. esta definición de hidroxipropil celulosa con sustitución baja es también incluida en la descripción de la solicitud (ver página 12, líneas 25 a 30 de la publicación internacional PCT/GB2015/050001). De esta forma, es evidente que dicho término es fácilmente entendido por la persona del oficio normalmente versada en la técnica.

En cuanto a la objeción a la antigua reivindicación 10, se indica que tal reivindicación no ha sido incluida en el presente capítulo reivindicatorio.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio que incluye 4 reivindicaciones se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 10 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos D1 (WO2013/014448), D2 (WO02083653) y D3 (WO2013/160916).

A este respecto, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“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”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante solicitar que se tengan en cuenta los siguientes argumentos que demuestran el nivel inventivo de la invención reclamada en las nuevas reivindicaciones 1 a 4.

Como primera medida, reiteramos que la nueva reivindicación 1 está dirigida a una composición farmacéutica caracterizada porque *“comprende: (a) de 7 a 25 partes del Agente; (b) de 55 a 85 partes de dos diluyentes farmacéuticos, en donde los dos diluyentes farmacéuticos son celulosa microcristalina y manitol; (c) de 2 a 8 partes de un desintegrante farmacéutico, en donde el desintegrante farmacéutico es hidroxipropil celulosa con sustitución baja; y (d) de 1,5 a 2,5 partes de un lubricante farmacéutico, en donde el lubricante farmacéutico es estearil fumarato de sodio; en donde un agente de solubilización farmacéutico no está presente; en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes (a)+(b)+(c)+(d)=100; en donde la celulosa microcristalina constituye de 7 a 30 % en peso de los dos diluyentes farmacéuticos (b); y en donde el Agente es N-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo”*.

Teniendo en cuenta la modificación a las reivindicaciones, el examinador debe notar que la presencia de los desintegrantes farmacéuticos **y** los lubricantes farmacéuticos no es opcional, y la nueva composición requiere la presencia de ambos componentes. Los diluyentes farmacéuticos, desintegrantes farmacéutico y lubricante farmacéutico son

también definidos por compuestos específicos. Además, se especifica la ausencia de un agente de solubilización farmacéutico en la composición.

El efecto técnico general proporcionado por estas diferencias es **producir un perfil de disolución significativamente mejorado para la composición**. Como se presenta en la tabla del Ejemplo Comparativo 1 incluido en la descripción de la solicitud, dicho ejemplo proporciona únicamente 15,8% de disolución después de 15 minutos a un pH de 6,8. En comparación, el perfil de disolución equivalente que exhiben los ejemplos de la composición descrita en la nueva reivindicación 1 oscilan entre 69,4 y 89,9% (ver ejemplos 3, 4, 5, 6A, 6B, 6D, 7A, 8A, 8B y 9). Adicionalmente, con el fin de permitir que el examinador compare directamente el efecto técnico de los cambios individuales, el solicitante proporciona una serie de ejemplos comparativos adicionales en la solicitud original, que muestran claramente la conexión entre las características diferenciadoras destacadas anteriormente y el efecto técnico general. Así, los ejemplos 7A y 7B proporcionan una comparación directa del efecto de introducir un desintegrante en la composición. Además, los ejemplos 3, 4, 5 y 6A a 6D muestran que un lubricante puede ser introducido en la composición sin un impacto perjudicial significativo (se requiere un lubricante con el fin de permitir preparación de tabletas a gran escala, ver página 16, líneas 10 a 16 de la publicación internacional PCT/GB2015/050001). Finalmente, los ejemplos 2 y 3 muestran que minimizar la cantidad del agente de solubilización en la composición mejora la disolución global.

La importancia de lograr una alta disolución global de las composiciones descritas en la solicitud no debe subestimarse. Las composiciones descritas en la presente invención están destinadas para su uso en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) avanzado, (ver página 1, líneas 24-26 y página 25, línea 29 de la publicación internacional PCT/GB2015/050001). Se sabe que, a lo largo del curso clínico de esta enfermedad, alrededor del 6-7% de los pacientes sufrirán disfagia, que es una dificultad notable para tragar las tabletas. Dada la frecuencia de este tipo de cáncer, un gran número de pacientes se ven afectados (ver documento Camidge DR, J R Soc Med, 2001, 94, 567-572; que se presenta como anexo al presente memorial junto con su correspondiente traducción al castellano).

Por consiguiente, **el problema objetivo que enfrenta el experto en la técnica es proporcionar una composición mejorada del ingrediente activo AZD9291 que muestre una tasa de disolución global suficientemente mejorada que sea adecuada para el uso en pacientes con NSCLC avanzado, incluidos aquellos que sufren de disfagia**.

Al revisar los documentos citados por el examinador como estado de la técnica que afecta la patentabilidad de la invención reclamada, se encuentra que el documento D1 describe el uso del Agente para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, tal documento no proporciona ninguna enseñanza sobre cómo se podría preparar una composición farmacéutica con un perfil de disolución muy mejorado para la administración del Agente a los pacientes. Además, D1 no propone el uso de desintegrantes, lubricantes o agentes de solubilización, y mucho menos la combinación específica de estos excipientes como se encuentra en la presente invención.

En cuanto al documento D2, se encuentra que tal anterioridad enumera una serie de excipientes farmacéuticos para uso en una formulación de tableta (página 131). Sin embargo, D2 no enseña que cualquiera de estos excipientes farmacéuticos sería adecuado para mejorar el perfil de disolución de una composición. Tampoco se proporcionan datos que sugieran que estos excipientes puedan mejorar el perfil de disolución de una composición. Además, el documento D2 no muestra la combinación específica de Agente, celulosa microcristalina, manitol, hidroxipropilcelulosa con sustitución baja, estearil fumarato de sodio y la ausencia de un agente de solubilización farmacéutico como se define en la nueva reivindicación 1 de la presente invención, cuya combinación conduce a un inesperada buen perfil de disolución.

En particular, la persona experta en la técnica hubiera tenido la expectativa razonable de que la introducción de un agente de solubilización hubiera mejorado la velocidad de disolución del ingrediente activo. Sin embargo, por el contrario, el solicitante ha descubierto sorprendentemente que este no era el caso, y que una velocidad de disolución mejorada solo resulta a partir de **minimizar** el uso de un agente de solubilización en las composiciones de tableta (página 14, líneas 30-31 de la publicación internacional PCT/GB2015/050001). **Este resultado es contrario a la intuición y es completamente inesperado.** En consecuencia, la persona experta consideraría que la presente invención no es obvia a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, ya sea que se tomen solos o en combinación.

Por su parte, el documento D3 describe una “*dispersión sólida amorfa de malato de sunitinib en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable*” (ver resumen). La descripción de la solicitud indica que:

“Hemos encontrado una nueva dispersión sólida amorfa de malato de sunitinib en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dispersión sólida amorfa del malato de sunitinib es estable, reproducible y, por lo tanto, la dispersión sólida amorfa del malato de sunitinib es adecuada para formular malato de sunitinib.

Normalmente, las formas amorfas son higroscópicas. La dispersión sólida amorfa del malato de sunitinib no es higroscópica” (ver página 2, línea 30 a página 3, línea 4 de la publicación internacional PCT/GB2015/050001; el subrayado es nuestro).

Un experto en la técnica de formulación farmacéutica entendería que los compuestos que son higroscópicos tienen una alta afinidad con el agua. Por el contrario, se entiende que los compuestos que tienen un perfil de disolución pobre tienen una afinidad deficiente hacia el agua. Por lo tanto, la persona experta no usaría el documento D3 como base para mejorar el perfil de disolución de una composición.

En cualquier caso, aunque el documento D3 describe posibles diluyentes, desintegrantes y lubricantes para la formación de una composición, no hay ninguna sugerencia de que alguno de estos excipientes farmacéuticos sea adecuado para mejorar el perfil de disolución, ni podría inferirse de ningún dato. Además, el documento D3 no enseña que la combinación específica de Agente, celulosa microcristalina, manitol, hidroxipropilcelulosa con sustitución baja, estearil fumarato de sodio y ningún agente de solubilización farmacéutico, como se define en la reivindicación 1 de la presente invención, conduciría a un perfil de disolución inesperadamente bueno. Dicha anterioridad tampoco describe que minimizar el uso de un agente de solubilización en las composiciones de tableta mejoraría la velocidad de disolución del ingrediente activo. Una persona experta, tomando juntos los documentos D1 y D3, no encontraría motivación para probar la combinación específica de excipientes de la presente invención.

Por lo tanto, consideramos que los pasos necesarios para llegar a la composición descrita en la reivindicación 1, cuya composición exhibe tal perfil deseado, implicó necesariamente para su desarrollo un paso inventivo.

Evidencia técnica adicional

Adicional a los argumentos presentados anteriormente, se llama la atención del examinador sobre los datos incluidos en Tabla 1 a continuación, que demuestran que la adición de un agente de solubilización conduce sorprendentemente a un grado significativo de degradación del ingrediente activo.

Tabla 1. Impurezas totales en el lote inicial y después de 2 semanas a 70 °C y 80% de humedad relativa

	Impurezas totales (%) en el lote inicial	Impurezas totales (%) después de 2 semanas a 70°C / 80% de humedad relativa
Ejemplo 2	0,49	6,15
Ejemplo 3	0,49	0,81

La cantidad de impurezas totales (utilizando el estándar aceptado de un estudio de 2 semanas a 70°C y 80% de humedad relativa) aumentó de 0,81% (ejemplo 3) a 6,15% (ejemplo 2) cuando se incluyó un agente de solubilización. Según las Directrices del Comité Internacional de Armonización Q3B, las composiciones que presenten niveles de impurezas individuales superiores al 0,2% deben ir acompañadas de estudios toxicológicos adicionales para establecer un perfil de seguridad aceptable (ver página 7 y el Anexo 3 en la página 11 de las Directrices correspondientes) (para referencia del examinador, se presenta como adjunto al presente memorial copia de las Directrices junto con su respectiva traducción al castellano). La persona experta claramente no progresaría en una composición que exhibiera un nivel de impureza total superior al 6%. De nuevo, **el impacto perjudicial de la adición de un agente de solubilización fue inesperado.**

De acuerdo a lo anterior, reiteramos que la combinación de características descrita en la reivindicación 1 enmendada implica un paso inventivo.

Las ventajas globales exhibidas por la composición de la presente reivindicación 1 son evidentes. El ingrediente activo descrito en la solicitud (AZD9291) ha sido actualmente aprobado en más de 60 países, incluido Colombia, como osimertinib (Tagrisso®) para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación T790M del receptor del factor de crecimiento epidérmico metastásico (EGFR). A continuación, se presenta un extracto del Prospecto de Prescripción aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA):

3. How to take TAGRISSO

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take

- The recommended dose is one 80 mg tablet each day.
- If necessary, your doctor may reduce your dose to one 40 mg tablet each day.

How to take

- TAGRISSO is taken by mouth. Swallow the tablet whole with water. Do not crush, split or chew the tablet.
- Take TAGRISSO every day at the same time.
- You can take this medicine with or without food.

If you have trouble swallowing the tablet, you can mix it in water:

- Put the tablet in a glass.
- Add 50 mL (about two-thirds of a tumblerful) of still (non-fizzy) water – do not use any other liquids.
- Stir the water until the tablet breaks up into very small pieces - the tablet will not completely dissolve.
- Drink the liquid straight away.
- To make sure you have taken all of the medicine, rinse the glass thoroughly with another 50 mL of water and drink it.

Se debe notar que la etiqueta proporciona específicamente que los pacientes que tienen dificultad en tragar la tableta son capaces de mezclarla con agua y luego beber el líquido resultante de inmediato. La EMA no hubiera permitido incluir tal indicación en el Prospecto de Prescripción si la composición no mostrara un perfil de disolución suficientemente bueno.

5. Conclusiones

Considerando los argumentos indicados anteriormente, es claro que la invención descrita en las nuevas reivindicaciones 1 a 4 cumple con los requisitos de nivel inventivo, tal como se define en el artículo 18 de la Decisión 486/00 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio. Así, respetuosamente se solicita que se reconozca la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial, y, por lo tanto, la Superintendencia de Industria y Comercio conceda el privilegio de patente para la invención titulada “*COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN N-(2-{2-DIMETILAMINOETIL-METILAMINO}-4-METOXI-5-{[4-(1-METILINDOL-3-IL) PIRIMIDIN-2-IL] AMINO} FENIL) PROP-2-ENAMIDA*” a nombre de ASTRAZENECA AB.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente

invencción, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *“Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos”*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

6. Anexos

- 6.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye 4 reivindicaciones.
- 6.2 Comprobante de pago de tasa nuevo examen de patentabilidad.
- 6.3 Monografía de “*hidroxipropil celulosa con sustitución baja*” de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (sección del Formulario Nacional de USP40/NF35).
- 6.4 Camidge DR, J R Soc Med, 2001, 94, 567-572, junto con su correspondiente traducción al castellano.
- 6.5 Directrices del Comité Internacional de Armonización Q3B junto su correspondiente traducción al castellano.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

www.clarkemodet.com

ESPAÑA · PORTUGAL · ARGENTINA · BRASIL · CHILE · COLOMBIA · MÉXICO · PERÚ · URUGUAY · VENEZUELA

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - (a) de 7 a 25 partes del Agente
 - 5 (b) de 55 a 85 partes de dos diluyentes farmacéuticos, en donde los dos diluyentes farmacéuticos son celulosa microcristalina y manitol;
 - (c) de 2 a 8 partes de un desintegrante farmacéutico, en donde el desintegrante farmacéutico es hidroxipropil celulosa con sustitución baja; y
 - (d) de 1,5 a 2,5 partes de un lubricante farmacéutico, en donde el lubricante
10 farmacéutico es estearil fumarato de sodio;en donde un agente de solubilización farmacéutico no está presente; en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes (a)+(b)+(c)+(d)=100; en donde la celulosa microcristalina constituye de 7 a 30 % en peso de los dos diluyentes farmacéuticos (b); y en donde el Agente es *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-[[4-(1-
15 metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Agente es la sal mesilato de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-[[4-(1-
20 metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, que comprende:
 - (a) 19 partes de la sal mesilato de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-
25 [[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida;
 - (b) 59 partes de manitol;
 - (c) 15 partes de celulosa microcristalina;
 - (d) 5 partes de hidroxipropil celulosa con sustitución baja;
 - (e) 2 partes de estearil fumarato de sodio.
30
4. Una tableta farmacéutica que comprende la composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

- A_4 = peak area of isopropyl iodide from the *Sample solution*
 F = response factor calculated from above
 M_1 = molar mass of hydroxypropoxy group, 75.1
 1.15 = correction factor to correlate results to previous assay method replaced by this method
 A_3 = peak area of the internal standard from the *Sample solution*
 W_2 = weight of the sample (dried substance) in the *Sample solution* (mg)
 M_2 = molar mass of isopropyl iodide, 170.0
Acceptance criteria: 53.4%–80.5% of hydroxypropoxy groups

IMPURITIES• **RESIDUE ON IGNITION** (281)

Sample: 1.0 g

Analysis: Proceed as directed in the chapter, using a platinum crucible.

Acceptance criteria: NMT 0.8%

• **SILICA**

[CAUTION]—Perform the mixing and heating of the mixtures containing hydrofluoric acid in a well-ventilated hood.]

Analysis: If the addition of silica is stated on the label, and if more than 0.2% residue is found from the *Residue on Ignition* test, moisten the residue with water, and add 5 mL of hydrofluoric acid in small portions. Evaporate on a steam bath to dryness, and cool. Add 5 mL of hydrofluoric acid and 0.5 mL of sulfuric acid, and evaporate to dryness. Slowly increase the temperature until all of the acids have been volatilized, and ignite at $1000 \pm 25^\circ$. Cool in a desiccator, and weigh. The difference between the final weight and the weight of the initially ignited portion represents the weight of silica.

Acceptance criteria: The weight of silica is NMT 0.6%.

• **LEAD** (251): NMT 10 ppm.**Delete the following:**

- **HEAVY METALS, Method II** (231): NMT 20 ppm. (Official 1-Jan-2018)

SPECIFIC TESTS

- **PH** (791): 5.0–8.0, in a solution (1 in 100), prepared by evenly distributing the powder into boiling carbon dioxide-free water and stirring the mixture with a magnetic stirrer
- **LOSS ON DRYING** (731)
Analysis: Dry at 105° for 4 h.
Acceptance criteria: NMT 5.0%
- **VISCOSITY—ROTATIONAL METHODS** (912): Determine the apparent viscosity at the concentration and temperature specified on the label with a suitable rotational viscometer (see *Labeling*).♦

ADDITIONAL REQUIREMENTS

- **PACKAGING AND STORAGE:** Store in well-closed containers.♦
- **LABELING:** Label it to indicate the viscosity in an aqueous solution of stated concentration and temperature. The indicated viscosity may be in the form of a range encompassing 50%–150% of the average value. Suitable anti-caking agents, such as silica, should be stated on the label.♦

- **USP REFERENCE STANDARDS** (11)
 USP Hydroxypropyl Cellulose RS

Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose

DEFINITION

Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose is a low-substituted hydroxypropyl ether of cellulose. When dried at 105° for 1 h, it contains NLT 5.0% and NMT 16.0% of hydroxypropoxy groups ($-\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_3$).

IDENTIFICATION• **A.**

Sample: 20 mg

Analysis: Shake the *Sample* with 2 mL of water, and cautiously add 1 mL of a solution of anthrone in sulfuric acid (350 µg/mL).

Acceptance criteria: A blue to greenish-blue color develops at the zone of contact.

• **B.**

Sample: 0.1 g

Analysis: Shake the *Sample* thoroughly with 10 mL of water. Add 1 g of sodium hydroxide, and shake until it becomes homogeneous. Save 5 mL of this solution for *Identification* test C. To 0.1 mL of this solution add 9 mL of 32 N sulfuric acid, and shake. Heat in a water bath for 3 min, accurately timed, and immediately cool in an ice bath. While the mixture is cold, carefully add 0.6 mL of ninhydrin TS. Allow to stand at room temperature.

Acceptance criteria: The red color that appears immediately turns to violet within 100 min.

• **C.**

Sample solution: 5 mL of the solution prepared for *Identification* test B

Analysis: Shake the *Sample solution* with 10 mL of a mixture of acetone and methanol (4:1).

Acceptance criteria: A white, flocculent precipitate is formed.

ASSAY• **PROCEDURE**

[CAUTION]—Hydriodic acid and its reaction byproducts are highly toxic. Perform all steps of the *Standard solution* and the *Sample solution* in a properly functioning hood. Specific safety practices to be followed are to be identified to the analyst performing this test.]

Apparatus: For the reaction vial, use a 5-mL pressure-tight serum vial, 50 mm in height, 20 mm in outside diameter, and 13 mm in inside diameter at the mouth. The vial is equipped with a pressure-tight septum having a polytetrafluoroethylene-faced butyl rubber and an air-tight seal using an aluminum crimp or any sealing system that provides sufficient air-tightness. Use a heater having a heating module that has a square-shape aluminum block with holes 20 mm in diameter and 32 mm in depth, into which the reaction vial fits. The heating module is also equipped with a magnetic stirrer capable of mixing the contents of the vial, or use a reciprocal shaker that performs a reciprocating motion of approximately 100 times/min.

Hydriodic acid: Use a reagent having a typical concentration of HI about 57%.

Internal standard solution: 30 mg/mL of *n*-octane in *o*-xylene

Standard solution: Into a suitable serum vial, weigh between 60 and 100 mg of adipic acid, and add 2.0 mL of *Hydriodic acid* and 2.0 mL of *Internal standard solution* into the vial. Close the vial securely with a suitable septum stopper. Weigh the vial and contents, add 15–22 µL of isopropyl iodide through the septum with

a syringe, weigh again, and calculate the weight of isopropyl iodide added, by difference. Use the upper layer as the *Standard solution*.

Sample solution: Transfer 0.065 g of dried Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose to a 5-mL thick-walled reaction vial equipped with a pressure-tight septum-type closure, add between 60 and 100 mg of adipic acid, and pipet 2.0 mL of *Internal standard solution* into the vial. Cautiously pipet 2.0 mL of *Hydriodic acid* into the mixture, immediately cap the vial tightly, and weigh. Using the magnetic stirrer equipped in the heating module, or using a reciprocal shaker, mix the contents of the vial continuously, heating and maintaining the temperature of the contents at $130 \pm 2^\circ$ for 60 min. If a reciprocal shaker or magnetic stirrer cannot be used, shake the vial well by hand at 5-min intervals during the initial 30 min of the heating time. Allow the vial to cool, and weigh. If the weight loss is greater than or equal to 0.50% of the contents or there is evidence of a leak, discard the mixture, and prepare another *Sample solution*.

Chromatographic system

(See *Chromatography* <621>, *System Suitability*.)

Mode: GC

Detector: Thermal conductivity or hydrogen flame ionization

Column: 3–4-mm $\times$ 1.8–3-m glass, packed with 20% liquid phase G28 on 100–120 mesh support S1C that is not silanized. [NOTE—Use a column giving well resolved peaks of methyl iodide, isopropyl iodide, and the internal standard in this order.]

Carrier gas: Helium is used for the thermal conductivity detector; helium or nitrogen can be used for the hydrogen flame-ionization detector.

Column temperature: 100°

Flow rate: With the *Standard solution*, adjust the flow rate so that the retention time of the internal standard is about 10 min.

Injection volume: 1–2 μ L

Analysis

Samples: Upper layer of the *Standard solution* and the *Sample solution*

Calculate the percentage of hydroxypropoxy ($-\text{OC}_3\text{H}_6\text{OH}$) in the sample taken:

$$\text{Result} = (Q_{Tb}/Q_{Sb}) \times (W_{Sb}/W_U) \times 44.17$$

Q_{Tb} = ratio of the peak area of isopropyl iodide to *n*-octane in the *Sample solution*

Q_{Sb} = ratio of the peak area of isopropyl iodide to *n*-octane in the *Standard solution*

W_{Sb} = weight of isopropyl iodide in the *Standard solution* (mg)

W_U = weight of Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose calculated on the dried basis, taken for the *Sample solution* (mg)

Acceptance criteria: 5.0%–16.0% on the dried basis

IMPURITIES

• **RESIDUE ON IGNITION** <281>: NMT 0.5%

• **CHLORIDE AND SULFATE**, *Chloride* <221>

Sample solution: Shake 0.50 g of Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose thoroughly with 30 mL of boiling water, heat on a water bath for 10 min, and filter the supernatant by decantation while hot. Wash the residue thoroughly with 50 mL of boiling water, combine the washings with the filtrate, and add water to make 100 mL after cooling.

Control solution: 0.25 mL of 0.02 N hydrochloric acid

Analysis: Using 10 mL of the *Sample solution* and the *Control solution*, proceed as directed in the chapter, starting with the addition of the nitric acid.

Acceptance criteria: NMT 0.36%; the *Sample* shows no more chloride than the *Control solution*.

Delete the following:

- **HEAVY METALS**, *Method II* <231>: NMT 10 $\mu\text{g/g}$ (Official 1-Jan-2018)

SPECIFIC TESTS

• **LOSS ON DRYING** <731>

Analysis: Dry at 105° for 1 h.

Acceptance criteria: NMT 5.0%

ADDITIONAL REQUIREMENTS

• **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in tight containers.

Hydroxypropyl Methylcellulose—see *Hypromellose General Monographs*

Hymetellose

Methylhydroxyethylcellulose;

Cellulose 2-hydroxyethyl methyl ether [9032-42-2].

DEFINITION

Hymetellose is a partly O-(methylated) and O-(2-hydroxyethylated) cellulose.

IDENTIFICATION

• **A.**

Sample solution: Use the *Sample solution* prepared in the test for *Color of Solution*.

Analysis: Heat the *Sample solution* in a water bath while stirring.

Acceptance criteria: At a temperature above 50° , the solution becomes cloudy or a flocculent precipitate is formed. The solution becomes clear again on cooling.

• **B.**

Sample solution: 1 mL of the solution from *Identification test A*

Analysis: Transfer the *Sample solution* to a glass plate, and allow the water to evaporate.

Acceptance criteria: A thin film is formed.

• **C.**

Sample solution: 10 mL of the solution from *Identification test A*

Analysis: To the *Sample solution* add 0.3 mL of 2 N acetic acid and 2.5 mL of tannic acid TS.

Acceptance criteria: A yellowish-white, flocculent precipitate is formed that dissolves in ammonia TS.

• **D.**

Sample: 1 g

Diethanolamine–sodium nitroprusside solution:

50 mg/mL of sodium nitroprusside solution adjusted with 1 N hydrochloric acid to a pH of 9.8. Mix 11 mL of this solution with 1 mL of a diethanolamine solution (200 mg/mL) in water.

Analysis: In a test tube about 160 mm long, thoroughly mix the *Sample* with 2 g of finely powdered manganese sulfate. Introduce, to a depth of 2 cm into the upper part of the tube, a strip of filter paper impregnated with a freshly prepared *Diethanolamine–sodium nitroprusside solution*. Insert the tube 8 cm into a silicone-oil bath at 190° – 200° . Perform a blank test without the addition of Hymetellose.

Acceptance criteria: The filter paper becomes blue within 10 min.

• **E.**

Sample: 0.2 g

Analysis: Dissolve the *Sample* completely, without heating, in 15 mL of 70% sulfuric acid. Pour the solution while stirring into 100 mL of ice water, and dilute with ice water to 250 mL. Transfer 1 mL of this solution to a

The causes of dysphagia in carcinoma of the lung

D R Camidge PhD MRCP

J R Soc Med 2001;94:567–572

SUMMARY

Dysphagia occurs in only a small percentage of patients with lung cancer, but the frequency of this cancer means that large numbers are affected. Non-quantitative analysis of a large Scottish series of lung cancer cases indicates the following eight broad categories of dysphagia according to underlying mechanisms: mediastinal disease; cervical lymphadenopathy; brainstem lesions; gastrointestinal tract metastases; associated systemic disorders; second primaries; oropharyngeal and oesophageal infections; and radiation-induced oesophageal toxicity.

INTRODUCTION

Carcinoma of the lung affects 125 men per 100 000 and 33 women per 100 000 of the UK population¹. About 80% of cases are non-small-cell and 20% small-cell carcinomas². Although respiratory symptoms predominate, substantial numbers of patients experience difficulty in swallowing. LeRoux³ reported that 1–2% of lung cancer patients had dysphagia at presentation—about the same proportion as those with wheeze or stridor. When the full clinical course of the disease is considered the percentage experiencing dysphagia rises to 6–7%^{4,5}.

According to Stankey *et al.*⁶ in 1969, the dysphagia associated with lung cancer could be accounted for in all cases by three possible mechanisms—first and most commonly, extrinsic compression of the oesophagus within the mediastinum; second, compression of the pharynx and upper oesophagus by lymph-node deposits within the neck; and third and most infrequently, oesophageal stenosis secondary to antecedent mediastinal radiotherapy. To these three causes Makker *et al.*⁷, in 1995, added secondary achalasia. The present communication aims to expand this list further towards completeness.

In a prospective study from September 1999 to April 2001 in the Edinburgh Cancer Centre, cases of lung cancer associated with different causes of dysphagia were collected. In addition, both a literature search and a survey of the department's consultants (covering a cumulative oncological experience of 153 years) were undertaken to identify rarer causes. Six separate condition-related causes and two treatment-related causes of dysphagia were identified. The eight causes, with illustrative case histories, are discussed in detail below.

MEDIASTINAL DISEASE

Case history

A man of 53 had experienced dizziness and increasing dysphagia to solids for the previous month. CT scans revealed multiple cerebral metastases in addition to massive mediastinal lymphadenopathy almost completely obliterating the lumen of his oesophagus (Figure 1). Small-cell carcinoma was diagnosed on transoesophageal biopsy. A nasogastric tube was inserted endoscopically to allow enteral nutrition. After treatment with dexamethasone his dizziness improved and he received two cycles of cisplatin and etoposide chemotherapy. Within a few days of the first cycle his swallowing improved subjectively and the nasogastric tube was removed, but soon after the second cycle he became confused. Palliative whole-brain radiotherapy was given without apparent benefit and he died 12 days later.

Comment

In both the prospective data collection and the consultant survey the most commonly reported cause of lung-cancer-associated dysphagia was mediastinal disease (92% of all cases).

Direct invasion may occur with lesions in the left main bronchus but periesophageal or subcarinal lymph-node deposits are more often responsible⁶. Anatomically, the subcarinal lymph nodes, limited in their potential for lateral growth and therefore tending to expand posteriorly, are the group most likely to intrude on the adjacent oesophagus⁶. In addition to a direct physical effect on the passage of food, both small-cell and non-small-cell carcinomas have been reported to produce secondary achalasia by interfering with oesophageal motility^{7,8}. Whether this phenomenon reflects direct invasion of the nerve supply of the oesophagus is unclear. Changes in oesophageal motility have been observed after

Department of Oncology, Western General Hospital, Edinburgh EH4 2XU, Scotland, UK

E-mail: drcamidge@talk21.com

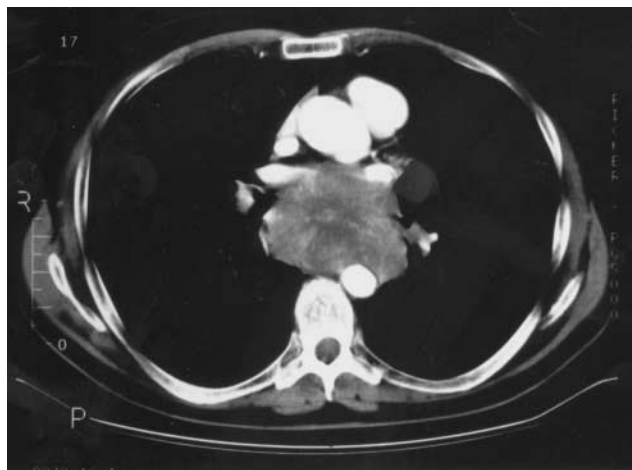


Figure 1 CT scan of chest showing massive mediastinal lymphadenopathy (secondary to small-cell carcinoma) obliterating the oesophageal lumen

pneumonectomy⁹, suggesting that nerve damage within the mediastinum might sometimes be the mechanism in lung cancer, but another possibility is a paraneoplastic effect on gastrointestinal motility^{10,11}.

CERVICAL LYMPHADENOPATHY

Case history

A woman aged 49 reported a dragging feeling in her chest and right-sided cervical lymphadenopathy. Lymph-node biopsy revealed adenocarcinoma. A 15 mm right midzone peripheral nodule with right hilar, right pretracheal, subcarinal and left para-aortic lymphadenopathy was apparent on a CT scan of the chest. In a clinical trial she received chemotherapy with gemcitabine and cisplatin. After two cycles of treatment the cervical lymphadenopathy had progressed. Over the next 6 weeks she reported worsening dysphagia, as the lymph-nodes on both sides of her neck



Figure 2 Chest X-ray of patient with cervical lymphadenopathy showing extent of bilateral soft-tissue masses in cervical region

enlarged into masses approximately 7 cm across (Figure 2). She became unable to swallow solids or liquids and was admitted for intravenous hydration and nasogastric feeding. Barium swallow showed extrinsic compression of the oesophagus at the level of the thoracic inlet but good flow throughout the rest of the oesophagus. Palliative radiotherapy to the neck and mediastinum produced little improvement in her dysphagia. She continued to be fed nasogastrically at home until her death 10 weeks later.

Comment

Cervical lymph nodes are involved in 15–20% of patients with lung cancer⁴.

BRAINSTEM LESIONS

Case history

A woman of 64 reported cough and intermittent hoarseness, and a CT scan showed a large left hilar mass encasing the left pulmonary artery with multiple enlarged mediastinal lymph-nodes. Small-cell carcinoma was found on bronchoscopic biopsy, and she had a complete radiological response to four cycles of cisplatin and etoposide. The chemotherapy was followed by consolidation radiotherapy (40 Gray in fifteen fractions over 22 days) to the mediastinum with prophylactic cranial irradiation (30 Gray in ten fractions over 12 days). 22 months later she developed progressive dysphagia over 2 weeks. A chest X-ray revealed complete collapse of the left lung. She received palliative radiotherapy to the mediastinum (20 Gray in five fractions over 5 days). Two weeks from the end of radiotherapy she was admitted because of the sensation of food sticking in her throat, reduced oral intake and dehydration. The presumptive diagnosis was radiation oesophagitis, and she improved over 7 days with parenteral fluid support. 12 days later, although tolerating semisolid food, she became unable to swallow liquids. A barium swallow showed no obstructive lesion but there was considerable aspiration into the lungs. On neurological assessment her speech was nasal and movement was reduced on the left side of the soft palate. The patient was intolerant of MRI scanning but a contrast CT scan of the brain revealed a 1 cm metastasis in the right side of the brainstem (Figure 3). Despite intravenous dexamethasone her level of consciousness deteriorated and she died 6 days later.

Comment

Damage to the nucleus ambiguus in the ventral medulla, comprising the motor nuclei of the IXth, Xth and XIth cranial nerves, may affect both phonation and swallowing (bulbar palsy)¹². A similar clinical appearance (but with



Figure 3 Contrast enhanced CT scan of brain showing solitary right brainstem metastasis from small-cell carcinoma

more prominent upper-motor-neuron signs including an exaggerated jaw jerk) may be seen with lesions within the internal capsule affecting the supranuclear control of this region (pseudobulbar palsy). Either syndrome may be caused by metastatic disease. From a large study based in South East Scotland, 50% of intracranial tumours are secondaries and by far the most common source of these (53%) is lung cancer¹³. In necropsy series cerebral metastases can be documented in about 20% of lung cancer cases⁴. In LeRoux's series 3.3% of lung cancer patients presented with intracranial lesions³: the commonest manifestation is hemiplegia, but about 5% have isolated cranial nerve palsies.

Occasionally, brainstem dysfunction can also be treatment-related. In a phase I study of diethylnorspermine the dose-limiting toxicity of the drug was a central nervous system syndrome characterized by ataxia, dysarthria and dysphagia¹⁴.

GASTROINTESTINAL TRACT METASTASES

Case history

A woman aged 62 reported pain in the left side of her tongue. On examination the tongue was fixed: no ulceration was present but a mass was palpable at the

base which on biopsy contained metastatic adenocarcinoma. A CT scan of the chest and abdomen revealed a left lower lobe mass and multiple liver metastases. Histology of the lung mass was the same as that of the tongue lesion. She received combination chemotherapy with mitomycin C, ifosfamide and cisplatin. After two cycles her tongue was less uncomfortable but after four it was worse again and her oral intake declined. She was admitted for pain control and died 6 weeks later.

Comment

Gastrointestinal metastases are found at necropsy in 2–10% of patients with lung cancer^{15,16}. Lung cancer is the commonest source of oropharyngeal metastases¹⁷, and in the rest of the upper gastrointestinal tract only malignant melanoma and breast cancer are more frequent sources of metastasis¹⁸. The most common gastrointestinal site for lung-cancer metastasis is the oesophagus, particularly the middle third¹⁶. Often the metastatic spread is clinically unsuspected. In one necropsy series only 15% of patients with lung cancer directly involving the oesophagus had a history of dysphagia¹⁶.

ASSOCIATED SYSTEMIC DISORDERS

Case history

A man aged 76 reported weight loss and waterbrash but nothing abnormal was seen on oesophagogastroscopy. Within 2 months he developed progressive dysphagia, periorbital oedema and weakness and discomfort in his shoulders and thighs. His creatine kinase was 1205 U/L (normal range 24–161) and muscle biopsies and electromyography indicated dermatomyositis. A screening CT scan of his chest revealed a right apical mass which on biopsy proved to be squamous cell carcinoma. The muscle tenderness and swallowing improved with prednisolone. He was given palliative radiotherapy to the mediastinum and right apex and died 4 months later.

Comment

Dermatomyositis is associated with an underlying visceral malignancy in 15–35% of cases¹⁹. The most common underlying malignancies are lung, breast, female genital tract, stomach, rectum, kidney and testis²⁰. Symptoms and signs characteristically include a heliotrope rash, Gottron's papules in the hands and proximal limb myalgia and weakness. If the musculature of the upper gastrointestinal tract is involved the consequences can include nasal speech, regurgitation and dysphagia²⁰. Clinical dysphagia is seen in 40–60% of patients with dermatomyositis or polymyositis, although manometric abnormalities are found in 69–80%²¹. The management consists of steroids with or without steroid-sparing agents such

as azathioprine; upper oesophageal dysfunction responds better than lower²¹. Effective antitumour therapy sometimes lessens the inflammation.

What other paraneoplastic conditions cause dysphagia? Systemic sclerosis, in which the oesophagus is commonly involved, has been associated with lung cancer though the association is not as strong as for dermatomyositis²². Tomkin suggests that haemoptysis in the context of systemic sclerosis should always stimulate a search for underlying lung malignancy²². The Eaton–Lambert syndrome develops in 3% of patients with small-cell lung carcinoma²³. Although this autoimmune condition is principally characterized by proximal muscle fatiguability, dysphonia and dysphagia can occur²³.

SECOND PRIMARY

Case history

A woman of 56 had a right upper lobectomy for poorly differentiated adenocarcinoma of the lung. 7 years later she began to have dysphagia and odynophagia. Endoscopic biopsies of an obstructing mucosal lesion revealed a squamous carcinoma of the upper oesophagus 20–26 cm from the incisors. Dilatation was followed by palliative radiotherapy to the upper oesophagus. She remained well until her death 18 months later.

Comment

The ‘association’ of cancers may reflect nothing more than the chance occurrence of two common conditions within an individual. Indeed, the fact that several different histological types of lung cancer, including both adenocarcinoma and small-cell carcinoma, have been reported in association with squamous carcinoma of the oesophagus does support such a ‘coincidence theory’^{24,25}. However, the fact that lung and oesophageal cancers have been reported synchronously²⁶ as well as metachronously (as in this case) does raise the possibility that lifestyle or genetic factors could converge within individuals to increase the risk of malignant transformations at several sites at the same time. The most notable example concerns patients with squamous cell carcinomas of the head and neck, 16% of whom go on to develop second neoplasms (nearly one-third of which will be primary lung cancers)²⁷. Therefore a malignancy distinct from the original lung primary should always be borne in mind as the possible cause of a patient’s dysphagia.

OROPHARYNGEAL AND OESOPHAGEAL INFECTIONS

Case history

A man aged 56 who had smoked 30 cigarettes a day for 40 years was referred to the ear, nose and throat clinic with

increasing hoarseness of voice. A left vocal cord palsy was noted in addition to poor short-term memory and multiple skin nodules. An excision biopsy of one of the skin nodules revealed neoplastic cells with scanty mucin production consistent with metastatic spread from a lung primary. On CT scanning a large peripheral lung mass was seen abutting the pleural surface in the left upper lobe with hilar, aortopulmonary and subcarinal lymphadenopathy. A CT scan of his head showed multiple cerebral metastases. He was started on oral dexamethasone 16 mg daily, with some improvement in his short-term memory, and palliative radiotherapy to the whole brain was initiated; after 7 days the daily dose of dexamethasone was reduced to 8 mg. 5 days later he began to feel nauseated, and after another 48 hours he developed dysphagia and started to regurgitate food soon after eating. A barium swallow showed free flow of contrast but with widespread mucosal ulceration throughout the length of the oesophagus highly suggestive of oesophageal candidiasis. His swallowing improved after 7 days of oral fluconazole 100 mg. He was transferred to a hospice three weeks after admission, where he died 10 days later.

Comment

Oropharyngeal candidal infections are common in cancer patients²⁸. They are usually obvious clinically but seldom cause enough oropharyngeal discomfort to limit intake²⁹. Candidal infections of the oesophagus are, in contrast, commonly associated with both severe dysphagia and odynophagia. Although a well recognized complication of leukaemias and lymphomas (or their treatment), oesophageal candidiasis is less often associated with lung cancer²⁸. Abnormal oesophageal motility (due to obstruction or achalasia) may be a predisposing factor²⁸, as may be use of corticosteroids, antibiotics or radiotherapy²⁹. The definitive diagnosis of oesophageal candida rests on oesophagoscopy and biopsy³⁰, but in practice antifungal agents such as fluconazole are often used empirically. The presence or absence of oropharyngeal candida is not predictive of oesophageal disease³⁰.

Viral and bacterial stomatitis and oesophagitis can occur in the lung cancer population but they are sufficiently rare that additional risk factors, such as underlying HIV infection, should probably be sought²⁸.

RADIATION-INDUCED OESOPHAGEAL TOXICITY

Case history

A man aged 55 sought advice for hoarseness and left anterior chest pain. A CT scan revealed a 4.7 × 4 cm left hilar mass extending anterior to the left main bronchus with right paratracheal lymphadenopathy. A biopsy specimen obtained at video-assisted thoracoscopy showed adenocarcinoma of the lung. In a clinical trial he received weekly

gemcitabine and concomitant radical radiotherapy (60 Gray in thirty fractions over 46 days) to the left lung mass and mediastinum. Odynophagia gradually developed two weeks into his radiotherapy. The discomfort progressed, limiting his intake of solid food and hot liquids. Soluble aspirin and Mucaine (aluminium and magnesium hydroxide and oxetacaine) were ineffective but some symptomatic relief was achieved with dihydrocodeine. There was no response to a trial of fluconazole. His swallowing difficulties disappeared 6 weeks after the end of his radiotherapy. He remained well, without dysphagia or evidence of progression, 8 months later.

Comment

Symptomatic acute radiation oesophagitis usually develops 2 or 3 weeks after the beginning of treatment and may last for several months. Kaasa *et al.*³¹ followed the subjective reporting of dysphagia in 51 patients with inoperable non-small-cell lung cancer treated with 42 Gray in fifteen fractions over 3 weeks. After 2 weeks of treatment 75% reported dysphagia. Three weeks after the end of treatment this had fallen to 64% and 8 weeks later to 22%. Maguire *et al.*⁵ similarly found that 75% of their patients receiving high-dose conformal radiotherapy for lung cancer (64.2–85.6 Gray) experienced dysphagia. However, the degree of dysphagia was very variable. On a well-recognized morbidity scale (RTOG), only 11% had grade 3 acute oesophageal toxicity (requiring parenteral fluid support). Factors that seemed to predispose to severe acute toxicity were the existence of dysphagia before treatment and the use of hyperfractionated treatment regimens. Chronic oesophageal toxicity was much rarer than acute toxicity in the series of Maguire *et al.* (18%), with grade 3 toxicity (requiring dilatation) developing in only 3% of patients. Again pretreatment dysphagia was a risk factor. The incidence of severe late toxicity seems to be increased when chemotherapy and radiotherapy³² are used together.

CONCLUSION

In lung cancer life expectancy is often short, and rapid palliation of symptoms is of paramount importance. Many different mechanisms can underlie dysphagia in lung cancer. By considering the eight broad categories discussed above the clinician should aim to reach the correct diagnosis and start appropriate treatment promptly.

REFERENCES

- Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 1990;**26**:1167–256
- Clark R, Ihde DC. Small-cell lung cancer: treatment, progress and prospects. *Oncology (Huntingt)* 1998;**12**:647–58
- LeRoux BT. The presentation of bronchial carcinoma. *Scott Med J* 1968;**13**:31–7
- Hyde L, Hyde C. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974;**65**:299–306
- Maguire PD, Sibley GS, Zhou S-M, *et al.* Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced oesophageal toxicity. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1999;**45**:97–103
- Stankey RM, Roshe J, Sogocio RM. Carcinoma of the lung and dysphagia. *Dis Chest* 1969;**55**:13–17
- Makker HK, Chisholm R, Rate AJ, Bancewicz J, Bernstein A. Dysphagia due to secondary achalasia as an early manifestation of squamous cell carcinoma. *Postgrad Med J* 1995;**71**:505–6
- Goldin NR, Burns TW, Ferrante WA. Secondary achalasia: association with adenocarcinoma of the lung and reversal with radiation therapy. *Am J Gastroenterol* 1983;**78**:203–5
- Dougenis D, Morrit GN, Vagianos C, Farr S, Hedley-Brown A. Motility disorders of the esophagus before and after pneumonectomy for lung carcinoma. *Eur Surg Res* 1996;**28**:461–5
- Fielding JC, Badenoch J, Millward-Sadler GH. Dysphagia, vomiting and obdurate constipation as a metabolic manifestation of malignancy. *J Ir Med Assoc* 1973;**66**:384–5
- Chu G, Wilson PC, Carter CB, Lennon VA, Roberts-Thompson IC. Intestinal pseudoobstruction, type I antineuronal nuclear antibodies and small cell carcinoma of the lung. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;**8**:604–6
- Patten J. The brain stem. In: Patten J, ed. *Neurological Differential Diagnosis*, 2nd edn. London: Springer-Verlag, 1996:166
- Counsell CE, Collie DA, Grant R. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989–90. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;**61**:143–50
- Creaven PJ, Perez R, Pendyala L, *et al.* Unusual central nervous system toxicity in a phase I study of N-1, N-11-diethylnorspermine in patients with advanced malignancy. *Invest New Drugs* 1997;**15**:227–34
- Joffe N. Symptomatic gastrointestinal metastases secondary to bronchogenic carcinoma. *Clin Radiol* 1978;**29**:217–25
- Antler AS, Ongh Y, Pitchumoni CS, Davidian M, Thelmo W. Gastrointestinal metastases from malignant tumours of the lung. *Cancer* 1982;**49**:170–2
- Kim RY, Perry SR, Levy DS. Metastatic carcinoma to the tongue. *Cancer* 1979;**43**:386–9
- Higgins PM. Pyloric obstruction due to a metastatic deposit from carcinoma of the bronchus. *Can J Surg* 1962;**5**:438–41
- Barnes BE. Dermatomyositis and malignancy. *Ann Intern Med* 1976;**84**:68–76
- Rowell NR, Goodfield MJD. Dermatomyositis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*, Vol. 3, 6th edn. Oxford: Blackwell Science, 1998:2555–65
- Romans B, Cohen S. A rheumatologist's view of polymyositis/dermatomyositis: extracutaneous and extramuscular involvement and overlap syndromes. *Clin Dermatol* 1988;**6**:15–22
- Tomkin GH. Systemic sclerosis associated with carcinoma of the lung. *Br J Dermatol* 1969;**81**:213–16
- Deron P. Dysphagia with systemic diseases. *Acta Oto-Rhino-Laryngol Belg* 1994;**48**:191–200
- Shuangshoti S, Shuangshoti S. Fatal haemorrhage from additional primary esophageal squamous cell carcinoma in a patient previously having primary bronchogenic adenocarcinoma. *J Med Assoc Thai* 1995;**78**:443–8
- Fekete F, Gayet B, Kaissarian G, Zouari Z. Associated cancers of the esophagus and the lung. *Chirurgie* 1993;**119**:59–60
- Shuangshoti S. Primary carcinomas of esophagus and bronchus with presentation simulating primary carcinoma of thyroid gland. *J Med Assoc Thai* 1982;**65**:68–74

- 27 Leon X, Quer M, Diez S, Orus C, Lopez-Pousa A, Burgues J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1999;**21**:204–10
- 28 Wilcox CM, Karowe MW. Esophageal infections: etiology, diagnosis and management. *Gastroenterologist* 1994;**2**:188–206
- 29 Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR, *et al.* Epidemiology of oropharyngeal candida colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:3896–900
- 30 Isaac DW, Parham DM, Patrick CC. The role of esophagoscopy in diagnosis and management of esophagitis in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1997;**28**:299–303
- 31 Kaasa S, Mastkaasa A, Thorud E. Toxicity, physical function and everyday activity reported by patients with inoperable non-small cell lung cancer in a randomized trial (chemotherapy versus radiotherapy). *Acta Oncol* 1988;**27**:343–9
- 32 Horwich A, Lokich JJ, Bloomer WD. Doxorubicin, radiotherapy and oesophageal stricture. *Lancet* 1975;**ii**:80–3

Las causas de disfagia en carcinoma del pulmón

D R Camidge, PhD MRCP

J R Soc Med 2001;94:567-572

SUMARIO

La disfagia se produce en solo un pequeño porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón, pero la frecuencia de este cáncer significa que grandes números están afectados. El análisis no cuantitativo de una gran serie escocesa de casos de cáncer de pulmón indica las siguientes ocho amplias categorías de disfagia según los mecanismos subyacentes: enfermedad mediastínica; linfadenopatía cervical; lesiones del tronco encefálico; metástasis del tubo gastrointestinal; trastornos sistémicos asociados; segundos tumores primarios; infecciones bucofaríngeas y esofágicas; y toxicidad esofágica inducida por la radiación.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma del pulmón afecta a 125 hombres por cada 100.000 y 33 mujeres por cada 100.000 de la población del Reino Unido¹. Aproximadamente el 80 % de los casos son carcinomas de células no pequeñas y el 20 % son de células pequeñas². Aunque los síntomas respiratorios predominan, números sustanciales de pacientes experimentan dificultad al tragar. LeRoux³ informó que el 1-2 % de los pacientes con cáncer de pulmón tenían disfagia en la primera consulta—aproximadamente la misma proporción que aquellos con jadeo o estridor. Cuando se considera la evolución clínica completa de la enfermedad, el porcentaje que experimenta disfagia asciende al 6-7 %^{4,5}.

Según Stankey et al.⁶ en 1969, la disfagia asociada al cáncer de pulmón podrían ser explicada en todos los casos por tres posibles mecanismos—primero y más común comúnmente, compresión extrínseca del esófago dentro del mediastino; segundo, compresión de la faringe y esófago superior por depósitos de ganglios linfáticos dentro del cuello; y tercero y el más poco frecuente, estenosis esofágica secundaria a radioterapia mediastínica antecedente. A estas tres causas Makker et al.⁷ en 1995 añadieron la acalasia secundaria. La presente comunicación tiene

como objetivo expandir esta lista hacia la completitud.

En un estudio prospectivo de septiembre de 1999 a abril de 2001 en el Centro del Cáncer de Edimburgo, se recogieron los casos de cáncer de pulmón asociados a diferentes causas de disfagia. Además, se realizaron tanto una búsqueda bibliográfica como un estudio de los asesores del departamento (que cubren una experiencia oncológica acumulada de 153 años) para identificar causas más raras. Se identificaron seis causas separadas relacionadas con la afección y dos causas relacionadas con el tratamiento de disfagia. Las ocho causas, con casos clínicos ilustrativos, se tratan en detalle a continuación.

ENFERMEDAD MEDIASTÍNICA

Caso clínico

Un hombre de 53 años había sufrido mareos y disfagia cada vez mayor a los sólidos durante el mes previo. Los TAC revelaron múltiples metástasis cerebrales, además de linfadenopatía mediastínica masiva casi completamente obliterante de la luz de su esófago (Figura 1). Se diagnosticó carcinoma de células pequeñas en biopsia transesofágica. Se insertó una sonda nasogástrica endoscópicamente para permitir

la nutrición enteral. Después del tratamiento con dexametasona mejoraron sus mareos y recibió dos ciclos de quimioterapia con cisplatino y etopósido. En el plazo de algunos días desde el primer ciclo mejoró su tragar subjetivamente y se retiró la sonda nasogástrica, pero poco después del segundo ciclo fue confuso. Se administró radioterapia paliativa del cerebro completo sin beneficio aparente y murió 12 días después.

Comentario

En tanto el conjunto de datos prospectivos como el estudio de los asesores, las causas más comúnmente informadas de la disfagia asociada al cáncer de pulmón fue la enfermedad mediastínica (92 % de todos los casos).

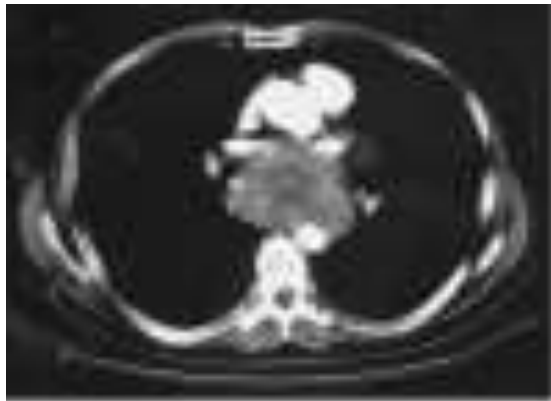


Figura 1 TAC de pecho que muestra la linfadenopatía mediastínica masiva (secundaria a carcinoma de células pequeñas) obliterante de la luz esofágica.

La invasión directa puede producirse con lesiones en el bronquio principal izquierdo, pero los depósitos de ganglios linfáticos periesofágicos o subcarinales son más frecuentemente responsables⁶. Anatómicamente, los ganglios linfáticos subcarinales, limitados en sus posibilidades de crecimiento lateral y, por tanto, que tienden a expandirse posteriormente, son el grupo que más probablemente se meterá en el esófago adyacente⁶. Además de un efecto físico directo sobre el paso de comida, se ha informado que tanto los carcinomas de células pequeñas como de células no pequeñas producen acalasia secundaria que interfiere con la motilidad esofágica^{7,8}. No está claro si este fenómeno refleja invasión directa del suministro nervioso del esófago.

Se han observado cambios en la motilidad esofágica después de neumonectomía⁹, sugiriendo que el daño nervioso dentro del mediastino podría algunas veces ser el mecanismo en el cáncer de pulmón, pero otra posibilidad es un efecto paraneoplásico sobre la motilidad gastrointestinal^{10,11}.

LINFADENOPATÍA CERVICAL

Caso clínico

Una mujer de 49 años de edad informó de una sensación de arrastre en su pecho y linfadenopatía cervical del lado derecho. La biopsia de ganglios linfáticos reveló adenocarcinoma. Fue evidente un nódulo periférico en la zona central derecha de 15 mm con linfadenopatía hiliar derecha, pretraqueal derecha, subcarinal y para-aortica izquierda en un TAC del pecho. En un ensayo clínico recibió quimioterapia con gemcitabina y cisplatino. Después de dos ciclos de tratamiento, la linfadenopatía cervical había progresado. Durante las siguientes 6 semanas informó disfagia que empeoraba, a medida que los ganglios linfáticos en ambos lados de su cuello se agrandaban en masas de aproximadamente 7 cm (Figura 2). Llegó a ser incapaz de tragar sólidos o líquidos y fue ingresada para hidratación intravenosa y alimentación nasogástrica. La esofagografía con bario mostró compresión extrínseca del esófago al nivel de la entrada torácica, pero buen flujo a través del resto del esófago. La terapia paliativa al cuello y mediastino produjo poca mejora en su disfagia. Continuó siendo alimentada por sonda nasogástrica en casa hasta su muerte 10 semanas después.



Figura 2 Radiografía del tórax de paciente con linfadenopatía cervical que muestran el grado de masas bilaterales de tejido blanco en la región

cervical

Comentario

Los ganglios linfáticos cervicales participan en el 15-20 % de los pacientes con cáncer de pulmón⁴.

LESIONES DEL TRONCO ENCEFÁLICO

Caso clínico

Una mujer de 64 años informó tos y ronquera intermitente, y un TAC mostró una gran masa hilar izquierda que revestía la arteria pulmonar izquierda con múltiples ganglios linfáticos mediastínicos agrandados. Se encontró carcinoma de células pequeñas en la biopsia broncoscópica, y tuvo una respuesta radiológica completa a cuatro ciclos de cisplatino y etopósido. La quimioterapia fue seguida de radioterapia de consolidación (40 Gray en quince fracciones durante 22 días) al mediastino con irradiación craneal profiláctica (30 Gray en diez fracciones durante 12 días). 22 meses después desarrolló disfagia progresiva durante 2 semanas. Una radiografía del tórax reveló el colapso completo del pulmón izquierdo. Recibió radioterapia paliativa al mediastino (20 Gray en cinco fracciones durante 5 días). Dos semanas desde el final de la radioterapia fue ingresada debido a la sensación de adherencia de la comida en su garganta, consumo oral reducido y deshidratación. El presunto diagnóstico fue esofagitis por radiación, y mejoró durante 7 días con apoyo de líquido parenteral. 12 días después, aunque toleraba comida semisólida, fue incapaz de tragar líquidos. Una esofagografía con bario mostró lesión no obstructiva, pero hubo aspiración considerable en los pulmones. En la evaluación neurológica su habla era nasal y el movimiento se redujo en el lado izquierdo del velo del paladar. La paciente fue intolerante a resonancia magnética, pero un TAC de contraste del cerebro reveló una metástasis de 1 cm en el lado derecho del tronco encefálico (Figura 3). A pesar de la dexametasona intravenosa, su nivel de consciencia se deterioró y murió 6 días después.



Figura 3 CAT de contraste potenciado del cerebro que muestra metástasis solitaria del tronco encefálico derecho de carcinoma de células pequeñas

Comentario

El daño al núcleo ambiguo en la médula ventral, que comprende los núcleos motores de los nervios craneales IX, X y XI, puede afectar tanto la fonación como el tragar (parálisis bulbar)¹². Puede observarse un aspecto clínico similar (pero con signos de las neuronas motoras superiores más prominentes, que incluyen un tirón exagerado de la mandíbula) con lesiones dentro de la cápsula interna que afecta el control supranuclear de esta región (parálisis pseudobulbar). Puede producirse cualquier síndrome por enfermedad metastásica. A partir de un estudio más grande basado en Escocia del Sudeste, el 50 % de los tumores intracraneales son secundarios y con creces la fuente más común de éstos (53 %) es cáncer de pulmón¹³. En series de autopsias, la metástasis cerebral puede ser documentada en aproximadamente el 20 % de los casos de cáncer de pulmón⁴. En la serie de LeRoux, el 3,3 % de los pacientes con cáncer de pulmón presentaron lesiones intracraneales: la manifestación más común es la hemiplejía, pero aproximadamente el 5 % tienen parálisis nerviosas craneales aisladas.

Ocasionalmente, la disfunción del tronco encefálico también puede estar relacionada con el tratamiento. En un estudio de fase I de

dietilnorespermina, la toxicidad limitante de la dosis del fármaco fue un síndrome del sistema nervioso central caracterizado por ataxia, disartria y disfagia¹⁴.

METÁSTASIS DEL TUBO GASTROINTESTINAL

Caso clínico

Una mujer de 62 de edad informó dolor en el lado izquierdo de su lengua. En el examen la lengua se fijó: no estaba presente ulceración, pero sí una masa era palpable en la base que en la biopsia contuvo adenocarcinoma metastásico. Un CAT del pecho y abdomen revelaron una masa lobular inferior izquierda y múltiples metástasis del hígado. La histología de la masa pulmonar fue la misma que la de la lesión de la lengua. Recibió quimioterapia de combinación con mitomicina C, ifosfamida y cisplatino. Después de dos ciclos su lengua era menos incómoda, pero después de cuatro era peor otra vez y disminuyó su ingestión oral. Fue ingresada para control del dolor y murió 6 semanas después.

Comentario

Se encuentran metástasis gastrointestinales en la autopsia en el 2-10 % de los pacientes con cáncer de pulmón^{15,16}. El cáncer de pulmón es la fuente más común de metástasis bucofaríngeas¹⁷, y en el resto del tubo gastrointestinal solo melanoma maligno y cáncer de mama son las fuentes de metástasis más frecuentes¹⁸. El sitio gastrointestinal más común para las metástasis del cáncer de pulmón es el esófago, particularmente el tercio central¹⁶. Frecuentemente, la diseminación metastásica es clínicamente insospechada. En una serie de autopsias solo el 15 % de los pacientes con cáncer de pulmón que implicaban directamente al esófago tenían una historia de disfagia¹⁶.

TRASTORNOS SISTÉMICOS ASOCIADOS

Caso clínico

Un hombre de 76 años de edad informó pérdida de peso y ardor de estómago, pero no se observó nada anormal en la esofagogastroscoopia. En el plazo de 2 meses

desarrolló disfagia progresiva, edema periorbital y debilidad y molestia en sus hombros y muslos. Su creatinina cinasa era 1205 U/l (intervalo normal 24-161) y biopsias de músculo y electromiografía indicaron dermatomiositis. Un TAC de detección de su pecho reveló una masa apical derecha que en biopsia demostró ser carcinoma de células escamosas. El dolor muscular con la palpación y el tragar mejoraron con prednisolona. Se le dio radioterapia paliativa al mediastino y el ápice derecho y murió 4 meses después.

Comentario

La dermatomiositis está asociada con un tumor maligno visceral subyacente en el 15-35 % de los casos¹⁹. Los tumores malignos subyacentes más comunes son pulmón, mama, aparato genital femenino, estómago, recto, riñón y testículo²⁰. Los síntomas y signos característicamente incluyen una erupción heliotrope, pápulas de Gottron en las manos y mialgia de las extremidades proximales y debilidad. Si la musculatura del tubo gastrointestinal superior participa en las consecuencias puede incluir habla nasal, regurgitación y disfagia²⁰. La disfagia clínica se observa en el 40-60 % de los pacientes con dermatomiositis o polimiositis, aunque las anomalías manométricas se encuentran en el 69-80 %²¹. El tratamiento consiste en esteroides con o sin agentes ahorradores de esteroides tales como azatioprina; la disfunción esofágica superior responde mejor que la inferior²¹. La terapia antitumoral eficaz reduce algunas veces la inflamación.

¿Qué otras afecciones paraneoplásicas producen disfagia? La esclerosis sistémica, en la que el esófago está comúnmente implicado, se ha asociado a cáncer de pulmón, aunque la asociación no es tan fuerte como para la dermatomiositis²². Tomkin sugiere que la hemoptisis en el contexto de esclerosis sistémica debe siempre estimular una búsqueda de tumor maligno de pulmón subyacente²². El síndrome de Eaton-Lambert se desarrolla en el 3 % de los pacientes con carcinoma de pulmón de células pequeñas²³. Aunque esta afección autoinmunitaria se caracteriza principalmente por fatigabilidad del músculo proximal, puede producirse disfonía y disfagia²³.

SEGUNDO TUMOR PRIMARIO

Caso clínico

Una mujer de 56 años tenía una lobectomía superior derecha para adenocarcinoma del pulmón poco diferenciado. 7 años después empezó a tener disfagia y odinofagia. Las biopsias endoscópicas de una lesión de mucosa obstructiva revelaron un carcinoma escamoso del esófago superior 20-26 cm de los incisivos. La dilatación fue seguida de radioterapia paliativa al esófago superior. Siguió bien hasta su muerte 18 meses después.

Comentario

La 'asociación' de cánceres puede reflejar nada más que la casualidad de dos afecciones comunes dentro de un individuo. De hecho, se ha informado del hecho de que varios tipos histológicos diferentes de cáncer de pulmón, que incluyen tanto adenocarcinoma como carcinoma de células pequeñas, en asociación con carcinoma escamoso de esófago, soporta una 'teoría de coincidencia' tal^{24,25}. Sin embargo, el hecho de que los cánceres de pulmón y de esófago se hayan informado sincrónicamente²⁶, además de metacrónicamente (como en este caso), no aumenta la posibilidad de que el estilo de vida o los factores genéticos converjan dentro de individuos para aumentar el riesgo de transformaciones malignas en varios sitios al mismo tiempo. El ejemplo más notable se refiere a pacientes con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, el 16 % de ellos continúan desarrollando segundas neoplasias (casi un tercio de ellos serán cánceres de pulmón primarios)²⁷. Por tanto, un tumor maligno distinto del tumor primario de pulmón original debe siempre ser tenido en mente como la posible causa de una disfagia del paciente.

INFECCIONES BUCOFARÍNGEAS Y ESOFÁGICAS

Caso clínico

Un hombre de 56 años de edad que había fumado 30 cigarrillos al día durante 40 años se derivó a la clínica de otorrinolaringología con ronquera de la voz cada vez mayor. Se observó una parálisis de la cuerda vocal

izquierda, además de mala memoria a corto plazo y múltiples nódulos de la piel. Una biopsia por escisión de uno de los nódulos de la piel reveló células neoplásicas con producción de mucina insuficiente de acuerdo con la diseminación metastásica de un tumor primario de pulmón. En el TAC se observó una gran masa de pulmón periférica que sobresalía de la superficie pleural en el lóbulo superior izquierdo con linfadenopatía hilar, aortopulmonar y subcarinal. Un TAC de su cabeza mostró múltiples metástasis cerebrales. Empezó con dexametasona oral 16 mg al día, con alguna mejora en su memoria a corto plazo, y se inició radioterapia paliativa al cerebro completo; después de 7 días la dosis diaria de dexametasona se redujo a 8 mg. 5 días después empezó a sentir náuseas, y después de otras 48 horas desarrolló disfagia y empezó a regurgitar la comida poco después de comerla. Una esofagografía con bario mostró flujo libre de contraste, pero con ulceración de la mucosa extendida a través de la longitud del esófago, altamente sugerente de candidiasis esofágica. Mejoró su tragar después de 7 días de fluconazol oral 100 mg. Se transfirió a un hospital para enfermos terminales tres semanas después del ingreso, donde murió 10 días después.

Comentario

Las infecciones bucofaríngeas por *Candida* son comunes en pacientes con cáncer²⁸. Son normalmente clínicamente obvias, pero raramente producen molestia bucofaríngea suficiente como para limitar la ingesta²⁹. Las infecciones por *Candida* del esófago están, a diferencia, comúnmente asociadas a tanto disfagia grave como odinofagia. Aunque es una complicación bien reconocida de leucemias y linfomas (o su tratamiento), la candidiasis esofágica está menos frecuentemente asociada a cáncer de pulmón²⁸. La motilidad esofágica normal (debido a obstrucción o acalasia) puede ser un factor predisponente²⁸, como puede ser el uso de corticosteroides, antibióticos o radioterapia²⁹. El diagnóstico definitivo de candidiasis esofágica depende de la esofagoscopia y biopsia³⁰, pero en la práctica se usan frecuentemente agentes antifúngicos tales como fluconazol empíricamente. La presencia o ausencia de candidiasis

bucofaríngea no es predictiva de enfermedad esofágica³⁰.

La estomatitis y esofagitis viral y bacteriana pueden producirse en la población de cáncer de pulmón, pero son suficientemente raras tal que probablemente deben buscarse factores de riesgo adicionales, tal como infección por VIH subyacente²⁸.

TOXICIDAD ESOFÁGICA INDUCIDA POR RADIACIÓN

Caso clínico

Un hombre de 55 años acudió al médico para ronquera y dolor del pecho anterior izquierdo. Un TAC reveló una masa hilar izquierda de 4,7 × 4 cm que se extendía anterior al bronquio principal izquierdo con linfadenopatía paratraqueal derecha. Un espécimen de biopsia obtenido en toracoscopia asistida por vídeo mostró adenocarcinoma del pulmón. En un ensayo clínico recibió semanalmente gemcitabina y radioterapia radical concomitante (60 Gray en treinta fracciones durante 46 días) a la masa del pulmón izquierdo y mediastino. Se desarrolló odinofagia gradualmente dos semanas en su radioterapia. La molestia progresó, limitando su ingesta de comida sólida y líquidos calientes. La aspirina soluble y mucaína (hidróxido de aluminio y magnesio y oxetacaína) fueron ineficaces, pero se logró algún alivio sintomático con dihidrocodeína. No hubo respuesta a un ensayo de fluconazol. Sus dificultades para tragar desaparecieron 6 semanas después del final de su radioterapia. Siguió bien, sin disfagia o evidencia de progresión, 8 meses después.

Comentario

La esofagitis sintomática por radiación aguda normalmente se desarrolla 2 o 3 semanas después del comienzo del tratamiento y puede durar varios meses. Kaasa et al.³¹ siguieron a sujetos que informaron disfagia en 51 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas inoperable tratado con 42 Gray en quince fracciones durante 3 semanas. Después de 2 semanas de tratamiento el 75 % informó disfagia. Tres semanas después del final de tratamiento ésta había disminuido al 64 % y 8

semanas después al 22 %. Maguire et al.⁵ encontraron similarmente que el 75 % de sus pacientes que recibieron radioterapia conformada de alta dosis para cáncer de pulmón (64,2-85,6 Gray) experimentaron disfagia. Sin embargo, el grado de disfagia fue muy variable. En una escala de morbilidad bien reconocida (RTOG), solo el 11 % tuvo toxicidad esofágica aguda de grado 3 (que requirió soporte de fluido parenteral). Factores que parecieron predisponer a la toxicidad aguda grave fueron la existencia de disfagia antes del tratamiento y el uso de pautas de tratamiento hiperfraccionadas. La toxicidad esofágica crónica fue mucho más rara que la toxicidad aguda en la serie de Maguire et al. (18 %), con toxicidad de grado 3 (que requiere dilatación) que se desarrolla en solo el 3 % de los pacientes. Otra vez, la disfagia de pretratamiento fue un factor de riesgo. La incidencia de toxicidad tardía grave parece aumentar cuando se usan conjuntamente quimioterapia y radioterapia³².

CONCLUSIÓN

En cáncer de pulmón, la esperanza de vida es frecuentemente corta, y la rápida paliación de los síntomas es de importancia primordial. Muchos mecanismos diferentes pueden subyacer a la disfagia en el cáncer de pulmón. Considerando las ocho amplias categorías tratadas anteriormente, el profesional clínico debe tener como objetivo alcanzar el correcto diagnóstico y empezar tratamiento apropiado rápidamente.

REFERENCIAS

1. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 1990;26: 1167-256
2. Clark R, Ihde DC. Small-cell lung cancer: treatment, progress and prospects. *Oncology (Huntingt)* 1998;12: 647-58
3. LeRoux BT. The presentation of bronchial carcinoma. *Scott Med J* 1968;13: 31-7
4. Hyde L, Hyde C. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974;65: 299-306
5. Maguire PD, Sibley GS, Zhou S-M, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced oesophageal toxicity. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1999;45: 97-103
6. Stankey RM, Roshe J, Sogocio RM. Carcinoma of the lung and dysphagia. *Dis Chest* 1969;55: 13-17

7. Makker HK, Chisholm R, Rate AJ, Bancewicz J, Bernstein A. Dysphagia due to secondary achalasia as an early manifestation of squamous cell carcinoma. *Postgrad Med J* 1995;71: 505-6
8. Goldin NR, Burns TW, Ferrante WA. Secondary achalasia: association with adenocarcinoma of the lung and reversal with radiation therapy. *Am J Gastroenterol* 1983;78: 203-5
9. Dougenis D, Morrit GN, Vagianos C, Farr S, Hedley-Brown A. Motility disorders of the esophagus before and after pneumonectomy for lung carcinoma. *Eur Surg Res* 1996;28: 461-5
10. Fielding JC, Badenoch J, Millward-Sadler GH. Dysphagia, vomiting and obdurate constipation as a metabolic manifestation of malignancy. *J Ir Med Assoc* 1973;66: 384-5
11. Chu G, Wilson PC, Carter CB, Lennon VA, Roberts-Thompson IC. Intestinal pseudoobstruction, type I antineuronal nuclear antibodies and small cell carcinoma of the lung. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8: 604-6
12. Patten J. The brain stem. In: Patten J, ed. *Neurological Differential Diagnosis*, 2nd edn. London: Springer-Verlag, 1996: 166
13. Counsell CE, Collie DA, Grant R. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989-90. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61: 143-50
14. Creaven PJ, Perez R, Pendyala L, *et al.* Unusual central nervous system toxicity in a phase I study of N-1, N-11-diethylnorspermine in patients with advanced malignancy. *Invest New Drugs* 1997;15: 227-34
15. Joffe N. Symptomatic gastrointestinal metastases secondary to bronchogenic carcinoma. *Clin Radiol* 1978;29: 217-25
16. Antler AS, Ongh Y, Pitchumoni CS, Davidian M, Thelmo W. Gastrointestinal metastases from malignant tumours of the lung. *Cancer* 1982;49: 170-2
17. Kim RY, Perry SR, Levy DS. Metastatic carcinoma to the tongue. *Cancer* 1979;43: 386-9
18. Higgins PM. Pyloric obstruction due to a metastatic deposit from carcinoma of the bronchus. *Can J Surg* 1962;5: 438-41
19. Barnes BE. Dermatomyositis and malignancy. *Ann Intern Med* 1976;84: 68-76
20. Rowell NR, Goodfield MJD. Dermatomyositis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*, Vol. 3, 6th edn. Oxford: Blackwell Science, 1998: 2555-65
21. Romans B, Cohen S. A rheumatologist's view of polymyositis/dermatomyositis: extracutaneous and extramuscular involvement and overlap syndromes. *Clin Dermatol* 1988;6: 15-22
22. Tomkin GH. Systemic sclerosis associated with carcinoma of the lung. *Br J Dermatol* 1969;81: 213-16
23. Deron P. Dysphagia with systemic diseases. *Acta Oto-Rhino-Laryngol Belg* 1994;48: 191-200
24. Shuangshoti S, Shuangshoti S. Fatal haemorrhage from additional primary esophageal squamous cell carcinoma in a patient previously having primary bronchogenic adenocarcinoma. *J Med Assoc Thai* 1995;78: 443-8
25. Fekete F, Gayet B, Kaisserian G, Zouari Z. Associated cancers of the esophagus and the lung. *Chirurgie* 1993;119: 59-60
26. Shuangshoti S. Primary carcinomas of esophagus and bronchus with presentation simulating primary carcinoma of thyroid gland. *J Med Assoc Thai* 1982;65: 68-74
27. Leon X, Quer M, Diez S, Orus C, Lopez-Pousa A, Burgues J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1999;21: 204-10
28. Wilcox CM, Karowe MW. Esophageal infections: etiology, diagnosis and management. *Gastroenterologist* 1994;2: 188-206
29. Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR, *et al.* Epidemiology of oropharyngeal candida colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol* 1999;37: 3896-900
30. Isaac DW, Parham DM, Patrick CC. The role of esophagoscopy in diagnosis and management of esophagitis in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1997;28: 299-303
31. Kaasa S, Mastkaasa A, Thorud E. Toxicity, physical function and everyday activity reported by patients with inoperable non-small cell lung cancer in a randomized trial (chemotherapy versus radiotherapy). *Acta Oncol* 1988;27: 343-9
32. Horwich A, Lokich JJ, Bloomer WD. Doxorubicin, radiotherapy and oesophageal stricture. *Lancet* 1975;ii: 80-3

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

IMPURITIES IN NEW DRUG PRODUCTS

Q3B(R2)

Current *Step 4* version
dated 2 June 2006

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

Q3B(R2)
Document History

First Codification	History	Date	New Codification November 2005
Q3B	Approval by the Steering Committee under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	29 November 1995	Q3B
Q3B	Approval by the Steering Committee under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	6 November 1996	Q3B
Q3B(R)	Approval by the Steering Committee of the first Revision under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	7 October 1999	Q3B(R1)
Q3B(R)	Approval by the Steering Committee of the first Revision under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	5 February 2003	Q3B(R1)

Current *Step 4* version

Q3B(R2)	Approval by the Steering Committee of the revision of the Attachment 2 directly under <i>Step 4</i> without further public consultation.	2 June 2006	Q3B(R2)
---------	--	-------------	---------

IMPURITIES IN NEW DRUG PRODUCTS

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached *Step 4* of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 5 February 2003, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH

Attachment 2 has been revised on 6 June 2006.

TABLE OF CONTENTS

1.	INTRODUCTION	1
1.1	Objective of the guideline	1
1.2	Background.....	1
1.3	Scope of the guideline	1
2.	RATIONALE FOR THE REPORTING AND CONTROL OF DEGRADATION PRODUCTS.....	1
3.	ANALYTICAL PROCEDURES.....	2
4.	REPORTING DEGRADATION PRODUCTS CONTENT OF BATCHES	2
5.	LISTING OF DEGRADATION PRODUCTS IN SPECIFICATIONS..	3
6.	QUALIFICATION OF DEGRADATION PRODUCTS.....	4
7.	GLOSSARY.....	6
	Attachment 1: Thresholds for Degradation Products in New Drug Products	7
	Attachment 2: Illustration of Reporting Degradation Product Results for Identification and Qualification in an Application.....	9
	Attachment 3: Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product	11

IMPURITIES IN NEW DRUG PRODUCTS

1. INTRODUCTION

1.1 Objective of the guideline

This document provides guidance for registration applications on the content and qualification of impurities in new drug products produced from chemically synthesised new drug substances not previously registered in a region or member state.

1.2 Background

This guideline is complementary to the ICH Q3A(R) guideline “Impurities in New Drug Substances”, which should be consulted for basic principles. The ICH Q3C guideline “Residual Solvents” should also be consulted, if appropriate.

1.3 Scope of the guideline

This guideline addresses only those impurities in new drug products classified as degradation products of the drug substance or reaction products of the drug substance with an excipient and/or immediate container closure system (collectively referred to as “degradation products” in this guideline). Generally, impurities present in the new drug substance need not be monitored or specified in the new drug product unless they are also degradation products (see ICH Q6A guideline on specifications).

Impurities arising from excipients present in the new drug product or extracted or leached from the container closure system are not covered by this guideline. This guideline also does not apply to new drug products used during the clinical research stages of development. The following types of products are not covered in this guideline: biological/biotechnological products, peptides, oligonucleotides, radiopharmaceuticals, fermentation products and semi-synthetic products derived therefrom, herbal products, and crude products of animal or plant origin. Also excluded from this document are: (1) extraneous contaminants that should not occur in new drug products and are more appropriately addressed as good manufacturing practice (GMP) issues, (2) polymorphic forms, and (3) enantiomeric impurities.

2. RATIONALE FOR THE REPORTING AND CONTROL OF DEGRADATION PRODUCTS

The applicant should summarise the degradation products observed during manufacture and/or stability studies of the new drug product. This summary should be based on sound scientific appraisal of potential degradation pathways in the new drug product and impurities arising from the interaction with excipients and/or the immediate container closure system. In addition, the applicant should summarise any laboratory studies conducted to detect degradation products in the new drug product. This summary should also include test results of batches manufactured during the development process and batches representative of the proposed commercial process. A rationale should be provided for exclusion of those impurities that are not degradation products (e.g., process impurities from the drug substance and impurities arising from excipients). The impurity profiles of the batches representative of the proposed commercial process should be compared with the profiles of batches used in development and any differences discussed.

Any degradation product observed in stability studies conducted at the recommended storage condition should be identified when present at a level greater than (>) the

identification thresholds given in Attachment 1. When identification of a degradation product is not feasible, a summary of the laboratory studies demonstrating the unsuccessful efforts to identify it should be included in the registration application.

Degradation products present at a level of not more than ($\leq$) the identification threshold generally would not need to be identified. However, analytical procedures should be developed for those degradation products that are suspected to be unusually potent, producing toxic or significant pharmacological effects at levels not more than ($\leq$) the identification threshold. In unusual circumstances, technical factors (e.g., manufacturing capability, a low drug substance to excipient ratio, or the use of excipients that are crude products of animal or plant origin) can be considered as part of the justification for selection of alternative thresholds based upon manufacturing experience with the proposed commercial process.

3. ANALYTICAL PROCEDURES

The registration application should include documented evidence that the analytical procedures have been validated and are suitable for the detection and quantitation of degradation products (see ICH Q2A and Q2B guidelines on analytical validation). In particular, analytical procedures should be validated to demonstrate specificity for the specified and unspecified degradation products. As appropriate, this validation should include samples stored under relevant stress conditions: light, heat, humidity, acid/base hydrolysis, and oxidation. When an analytical procedure reveals the presence of other peaks in addition to those of the degradation products (e.g., the drug substance, impurities arising from the synthesis of the drug substance, excipients and impurities arising from the excipients), these peaks should be labeled in the chromatograms and their origin(s) discussed in the validation documentation.

The quantitation limit for the analytical procedure should be not more than ($\leq$) the reporting threshold.

Degradation product levels can be measured by a variety of techniques, including those that compare an analytical response for a degradation product to that of an appropriate reference standard or to the response of the new drug substance itself. Reference standards used in the analytical procedures for control of degradation products should be evaluated and characterised according to their intended uses. The drug substance can be used to estimate the levels of degradation products. In cases where the response factors are not close, this practice can still be used if a correction factor is applied or the degradation products are, in fact, being overestimated. Acceptance criteria and analytical procedures, used to estimate identified or unidentified degradation products, are often based on analytical assumptions (e.g., equivalent detector response). These assumptions should be discussed in the registration application.

Differences between the analytical procedures used during development and those proposed for the commercial product should also be discussed.

4. REPORTING DEGRADATION PRODUCTS CONTENT OF BATCHES

Analytical results should be provided in the registration application for all relevant batches of the new drug product used for clinical, safety, and stability testing, as well as batches that are representative of the proposed commercial process. Quantitative results should be presented numerically, and not in general terms such as “complies”, “meets limit” etc. Any degradation product at a level greater than ($>$) the reporting

threshold (see Attachment 1), and total degradation products observed in the relevant batches of the new drug product, should be reported with the analytical procedures indicated. Below 1.0%, the results should be reported to the number of decimal places (e.g., 0.06%) in the applicable reporting threshold; at and above 1.0%, the results should be reported to one decimal place (e.g., 1.3%). Results should be rounded using conventional rules (see Attachment 2). A tabulation (e.g., spreadsheet) of the data is recommended. Degradation products should be designated by code number or by an appropriate descriptor, e.g., retention time. If a higher reporting threshold is proposed, it should be fully justified. All degradation products at a level greater than (>) the reporting threshold should be summed and reported as total degradation products.

Chromatograms with peaks labelled (or equivalent data if other analytical procedures are used) from representative batches, including chromatograms from analytical procedure validation studies and from long-term and accelerated stability studies, should be provided. The applicant should ensure that complete degradation product profiles (e.g., chromatograms) of individual batches are available, if requested.

For each batch of the new drug product described in the registration application, the documentation should include:

- Batch identity, strength, and size
- Date of manufacture
- Site of manufacture
- Manufacturing process
- Immediate container closure
- Degradation product content, individual and total
- Use of batch (e.g., clinical studies, stability studies)
- Reference to analytical procedure used
- Batch number of the drug substance used in the new drug product
- Storage conditions for stability studies

5. LISTING OF DEGRADATION PRODUCTS IN SPECIFICATIONS

The specification for a new drug product should include a list of degradation products expected to occur during manufacture of the commercial product and under recommended storage conditions. Stability studies, knowledge of degradation pathways, product development studies, and laboratory studies should be used to characterise the degradation profile. The selection of degradation products in the new drug product specification should be based on the degradation products found in batches manufactured by the proposed commercial process. Those individual degradation products with specific acceptance criteria included in the specification for the new drug product are referred to as "specified degradation products" in this guideline. Specified degradation products can be identified or unidentified. A rationale for the inclusion or exclusion of degradation products in the specification should be presented. This rationale should include a discussion of the degradation profiles observed in the safety and clinical development batches and in stability studies, together with a consideration of the degradation profile of batches manufactured by the proposed commercial process. Specified identified degradation

products should be included along with specified unidentified degradation products estimated to be present at a level greater than ($>$) the identification threshold given in Attachment 1. For degradation products known to be unusually potent or to produce toxic or unexpected pharmacological effects, the quantitation/detection limit of the analytical procedures should be commensurate with the level at which the degradation products should be controlled. For unidentified degradation products, the procedure used and assumptions made in establishing the level of the degradation product should be clearly stated. Specified unidentified degradation products should be referred to by an appropriate qualitative analytical descriptive label (e.g., "unidentified A", "unidentified with relative retention of 0.9"). A general acceptance criterion of not more than ($\leq$) the identification threshold (Attachment 1) for any unspecified degradation product and an acceptance criterion for total degradation products should also be included.

For a given degradation product, its acceptance criterion should be established by taking into account its acceptance criterion in the drug substance (if applicable), its qualified level, its increase during stability studies, and the proposed shelf life and recommended storage conditions for the new drug product. Furthermore, each acceptance criterion should be set no higher than the qualified level of the given degradation product.

Where there is no safety concern, degradation product acceptance criteria should be based on data generated from batches of the new drug product manufactured by the proposed commercial process, allowing sufficient latitude to deal with normal manufacturing and analytical variation and the stability characteristics of the new drug product. Although normal manufacturing variations are expected, significant variation in batch-to-batch degradation product levels can indicate that the manufacturing process of the new drug product is not adequately controlled and validated (see ICH Q6A guideline on specifications, decision tree #2, for establishing an acceptance criterion for a specified degradation product in a new drug product).

In this guideline, the use of two decimal places for thresholds (See Attachment 1) does not necessarily indicate the precision of the acceptance criteria for specified degradation products and total degradation products.

In summary, the new drug product specification should include, where applicable, the following list of degradation products:

- Each specified identified degradation product
- Each specified unidentified degradation product
- Any unspecified degradation product with an acceptance criterion of not more than ($\leq$) the identification threshold
- Total degradation products.

6. QUALIFICATION OF DEGRADATION PRODUCTS

Qualification is the process of acquiring and evaluating data that establishes the biological safety of an individual degradation product or a given degradation profile at the level(s) specified. The applicant should provide a rationale for establishing degradation product acceptance criteria that includes safety considerations. The level of any degradation product present in a new drug product that has been adequately tested in safety and/or clinical studies would be considered qualified. Therefore, it is useful to include any available information on the actual content of degradation

products in the relevant batches at the time of use in safety and/or clinical studies. Degradation products that are also significant metabolites present in animal and/or human studies are generally considered qualified. Degradation products could be considered qualified at levels higher than those administered in safety studies based on a comparison between actual doses given in the safety studies and the intended dose of the new drug product. Justification of such higher levels should include consideration of factors such as: (1) the amount of degradation product administered in previous safety and/or clinical studies and found to be safe; (2) the increase in the amount of the degradation product; and (3) other safety factors, as appropriate.

If the qualification thresholds given in Attachment 1 are exceeded and data are unavailable to qualify the proposed acceptance criterion of a degradation product, additional studies to obtain such data can be appropriate (see Attachment 3).

Higher or lower thresholds for qualification of degradation products can be appropriate for some individual new drug products based on scientific rationale and level of concern, including drug class effects and clinical experience. For example, qualification can be especially important when there is evidence that such degradation products in certain new drug products or therapeutic classes have previously been associated with adverse reactions in patients. In these instances, a lower qualification threshold can be appropriate. Conversely, a higher qualification threshold can be appropriate for individual new drug products when the level of concern for safety is less than usual based on similar considerations (e.g., patient population, drug class effects, and clinical considerations). Proposals for alternative thresholds would be considered on a case-by-case basis.

The "Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product" (Attachment 3) describes considerations for the qualification of degradation products when thresholds are exceeded. In some cases, reducing the level of degradation product (e.g., use of a more protective container closure or modified storage conditions) to not more than ($\leq$) the threshold can be simpler than providing safety data. Alternatively, adequate data could be available in the scientific literature to qualify a degradation product. If neither is the case, additional safety testing should be considered. The studies considered appropriate to qualify a degradation product will depend on a number of factors, including the patient population, daily dose, and route and duration of new drug product administration. Such studies can be conducted on the new drug product or substance containing the degradation products to be controlled, although studies using isolated degradation products can sometimes be appropriate.

Although this guideline is not intended to apply during the clinical research stage of development, in the later stages of development the thresholds in this guideline can be useful in evaluating new degradation products observed in new drug product batches prepared by the proposed commercial process. Any new degradation product observed in later stages of development should be identified (see the "Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product" in Attachment 3) if its level is greater than ($>$) the identification threshold given in Attachment 1. Similarly, qualification of the degradation product should be considered if its level is greater than ($>$) the qualification threshold given in Attachment 1.

Safety studies should provide a comparison of results of safety testing of the new drug product or drug substance containing a representative level of the degradation

product with previously qualified material, although studies using the isolated degradation products can also be considered.

7. GLOSSARY

Degradation Product: An impurity resulting from a chemical change in the drug substance brought about during manufacture and/or storage of the new drug product by the effect of, for example, light, temperature, pH, water, or by reaction with an excipient and/or the immediate container closure system.

Degradation Profile: A description of the degradation products observed in the drug substance or drug product.

Development Studies: Studies conducted to scale-up, optimise, and validate the manufacturing process for a drug product.

Identification Threshold: A limit above (>) which a degradation product should be identified.

Identified Degradation Product: A degradation product for which a structural characterisation has been achieved.

Impurity: Any component of the new drug product that is not the drug substance or an excipient in the drug product.

Impurity Profile: A description of the identified and unidentified impurities present in a drug product.

New Drug Substance: The designated therapeutic moiety that has not been previously registered in a region or member state (also referred to as a new molecular entity or new chemical entity). It can be a complex, simple ester, or salt of a previously approved substance.

Qualification: The process of acquiring and evaluating data that establishes the biological safety of an individual degradation product or a given degradation profile at the level(s) specified.

Qualification Threshold: A limit above (>) which a degradation product should be qualified.

Reporting Threshold: A limit above (>) which a degradation product should be reported.

Specified Degradation Product: A degradation product that is individually listed and limited with a specific acceptance criterion in the new drug product specification. A specified degradation product can be either identified or unidentified.

Unidentified Degradation Product: A degradation product for which a structural characterisation has not been achieved and that is defined solely by qualitative analytical properties (e.g., chromatographic retention time).

Unspecified Degradation Product: A degradation product that is limited by a general acceptance criterion, but not individually listed with its own specific acceptance criterion, in the new drug product specification.

Attachment 1: Thresholds for Degradation Products in New Drug Products

Reporting Thresholds

<u>Maximum Daily Dose</u> ¹	<u>Threshold</u> ^{2,3}
≤ 1 g	0.1%
> 1 g	0.05%

Identification Thresholds

<u>Maximum Daily Dose</u> ¹	<u>Threshold</u> ^{2,3}
< 1 mg	1.0% or 5 µg TDI, whichever is lower
1 mg - 10 mg	0.5% or 20 µg TDI, whichever is lower
>10 mg - 2 g	0.2% or 2 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.10%

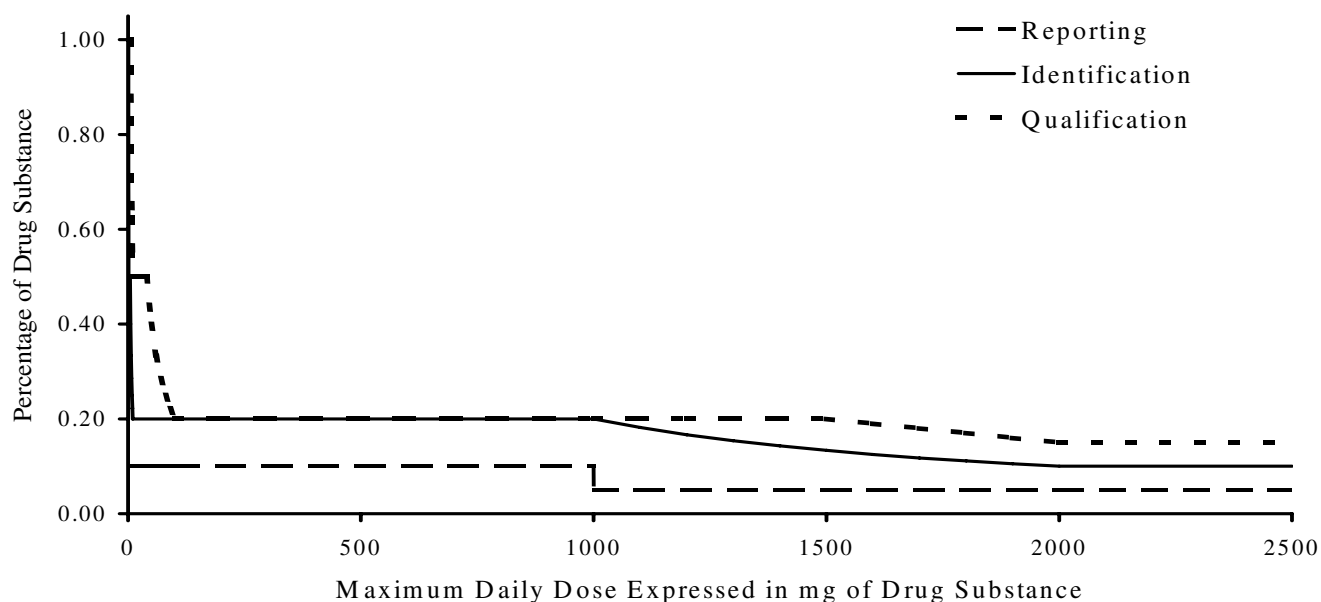
Qualification Thresholds

<u>Maximum Daily Dose</u> ¹	<u>Threshold</u> ^{2,3}
< 10 mg	1.0% or 50 µg TDI, whichever is lower
10 mg - 100 mg	0.5% or 200 µg TDI, whichever is lower
>100 mg - 2 g	0.2% or 3 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.15%

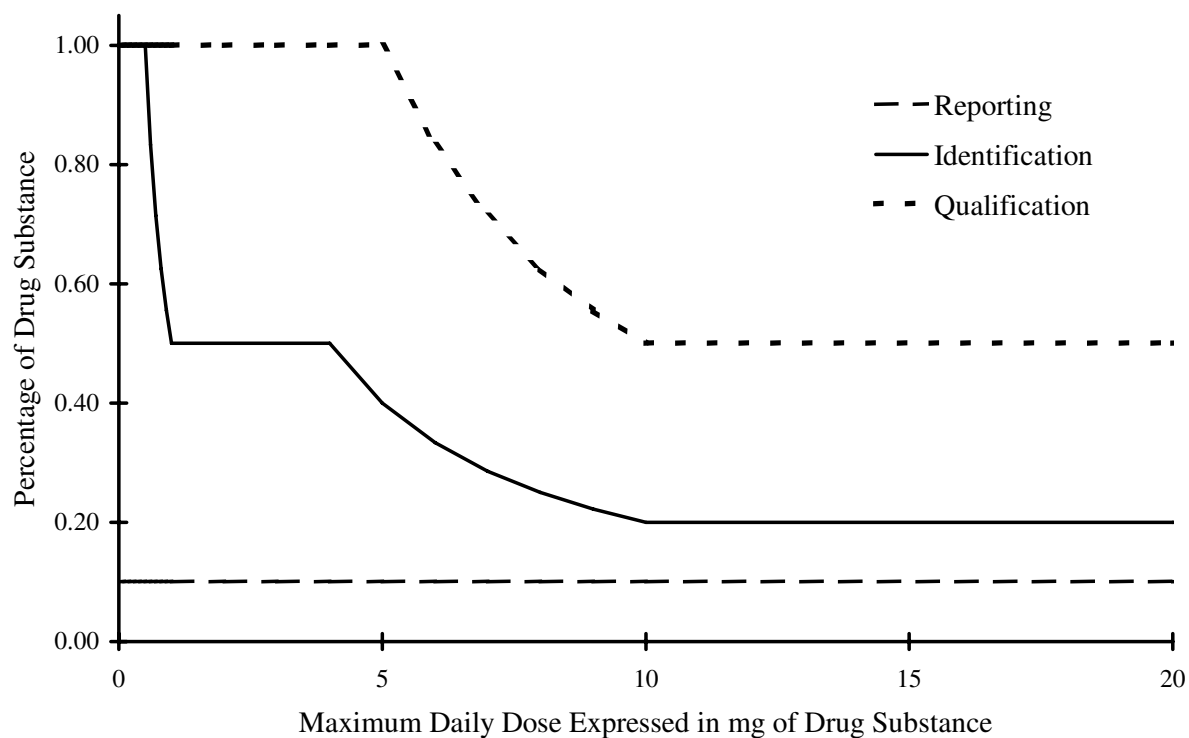
Notes on Attachment 1

- 1 The amount of drug substance administered per day
- 2 Thresholds for degradation products are expressed either as a percentage of the drug substance or as total daily intake (TDI) of the degradation product. Lower thresholds can be appropriate if the degradation product is unusually toxic.
- 3 Higher thresholds should be scientifically justified.

Illustration of Thresholds for Reporting, Identification, and Qualification of Degradation Products in New Drug Products as a Function of Maximum Daily Dose¹



Expanded Scale:



¹ Note : Actual threshold values should be taken from the preceding table in this attachment.

Attachment 2: Illustration of Reporting Degradation Product Results for Identification and Qualification in an Application

The attachment is only illustrative and is not intended to serve as a template how results on degradation products should be presented in an application file. Normally raw data are not provided.

Example 1: 50 mg Maximum Daily Dose

Reporting threshold: 0.1%

Identification threshold: 0.2%

Qualification threshold: 200 µg

'Raw' Result (%)	Reported Result (%) (Reporting Threshold = 0.1%)	Total Daily Intake (TDI) of the Degradation Product (rounded result in µg)	Action	
			<u>Identification Threshold</u> 0.2% exceeded?	<u>Qualification Threshold</u> 200 µg TDI exceeded?
0.04	Not reported	20	None	None
0.2143	0.2	100	None	None
0.349	0.3 ¹	150	Yes	None ¹
0.550	0.6 ¹	300	Yes	Yes ¹

Example 2: 1.9 gram Maximum Daily Dose

Reporting threshold: 0.05%

Identification threshold: 2 mg

Qualification threshold: 3 mg

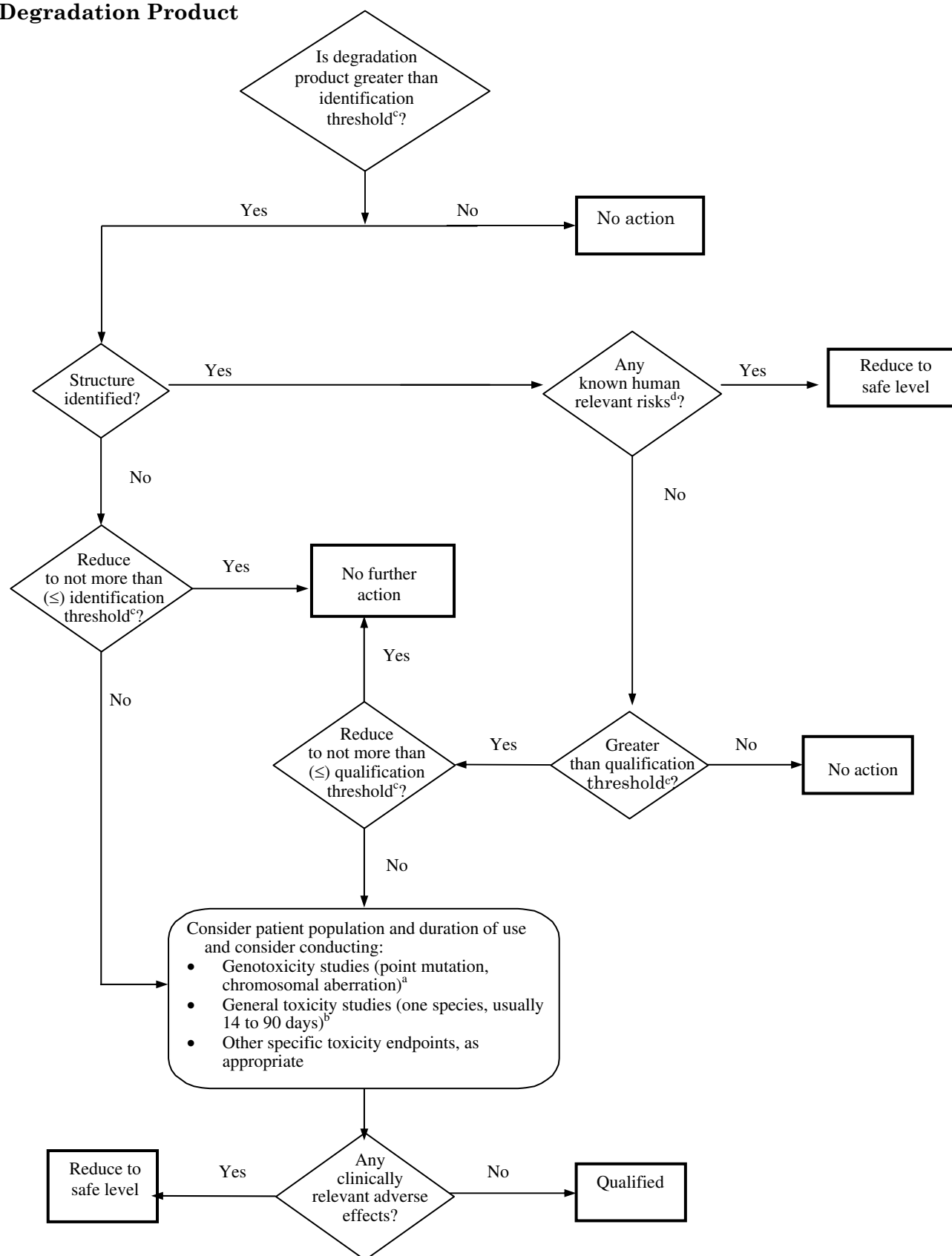
'Raw' Result (%)	Reported Result (%) (Reporting Threshold = 0.05%)	Total Daily Intake (TDI) of the Degradation Product (rounded result in mg)	Action	
			<u>Identification Threshold</u> 2 mg TDI exceeded?	<u>Qualification Threshold</u> 3 mg TDI exceeded?
0.049	Not reported	1	None	None
0.079	0.08	2	None	None
0.183	0.18 ¹	3	Yes	None ^{1, 2}
0.192	0.19 ¹	4	Yes	Yes ¹

Notes on attachment 2

- 1 After identification, if the response factor is determined to differ significantly from the original assumptions, it can be appropriate to re-measure the actual amount of the degradation product present and re-evaluate against the qualification threshold (see Attachment 1).

- 2 To verify if a threshold is exceeded, a reported result has to be evaluated against the thresholds as follows: when the threshold is described in %, the reported result rounded to the same decimal place as the threshold should be compared directly to the threshold. When the threshold is described in TDI, the reported result should be converted to TDI, rounded to the same decimal place as the threshold and compared to the threshold e.g. an amount of 0.18% degradation level corresponds to a TDI of 3.4 mg impurity (absolute amount) which is then rounded down to 3 mg; so the qualification threshold expressed in TDI (3 mg) is not exceeded.

Attachment 3: Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product



Notes on Attachment 3

- a) If considered desirable, a minimum screen (e.g., genotoxic potential), should be conducted.

A study to detect point mutations and one to detect chromosomal aberrations, both in vitro, are considered an appropriate minimum screen.
- b) If general toxicity studies are desirable, one or more studies should be designed to allow comparison of unqualified to qualified material. The study duration should be based on available relevant information and performed in the species most likely to maximise the potential to detect the toxicity of a degradation product. On a case-by-case basis, single-dose studies can be appropriate, especially for single-dose drugs. In general, a minimum duration of 14 days and a maximum duration of 90 days would be considered appropriate.
- c) Lower thresholds can be appropriate if the degradation product is unusually toxic.
- d) For example, do known safety data for this degradation product or its structural class preclude human exposure at the concentration present?

EL CONSEJO INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN DE LOS REQUISITOS
TÉCNICOS PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

GUÍA TRIPARTITA ARMONIZADA DE ICH

IMPUREZAS EN NUEVOS MEDICAMENTOS

Q3B(R2)

Versión actual *Etap*a 4
fecha

da 2 de junio de 2006

Esta guía ha sido desarrollada por el apropiado Grupo de Trabajo de Expertos de ICH y ha sido objeto de consulta por las partes reglamentarias, conforme al proceso de ICH. En la Etapa 4 del proceso se recomienda la adopción del borrador final a los organismos reguladores de la Unión Europea, Japón y EE.UU.

Q3B(R2)

Historia de documentos

Primera codificación	Historia	Fecha	Nueva codificación Noviembre de 2005
Q3B	Aprobación por el Comité de Dirección en virtud de la Etapa 2 y publicación para consulta pública.	29 de noviembre de 1995	Q3B
Q3B	Aprobación por el Comité de Dirección en virtud de la Etapa 4 y recomendación de adopción a los tres organismos reguladores de ICH.	6 de noviembre de 1996	Q3B
Q3B(R)	Aprobación por el Comité de Dirección de la primera Revisión en virtud de la Etapa 2 y publicación para consulta pública.	7 de octubre de 1999	Q3B(R1)
Q3B(R)	Aprobación por el Comité de Dirección de la primera Revisión en virtud de la Etapa 4 y recomendación de adopción a los tres organismos reguladores de ICH.	5 de febrero de 2003	Q3B(R1)

Versión actual *Etapa 4*

Q3B(R2)	Aprobación por el Comité de Dirección de la revisión del Anexo 2 directamente en virtud de la <i>Etapa 4</i> sin consulta pública adicional	2 de junio de 2006	Q3B(R2)
---------	---	--------------------	---------

IMPUREZAS EN NUEVOS MEDICAMENTOS

Guía tripartita armonizada de ICH

Habiendo alcanzado la *Etapa 4* del Proceso de ICH en la reunión del Comité de Dirección el 5 de febrero de 2003, se recomienda la adopción de esta guía a las tres partes reguladoras de ICH

El Anexo 2 ha sido revisado el 6 de junio de 2006.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Objetivo de la guía	1
1.2	Antecedentes.....	1
1.3	Alcance de la guía	1
2.	LÓGICA PARA LA NOTIFICACIÓN Y CONTROL DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN	1
3.	PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.....	2
4.	NOTIFICACIÓN DEL CONTENIDO DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE LOTES	3
5.	LISTADO DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN EN ESPECIFICACIONES.....	4
6.	CUALIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN.....	5
7.	GLOSARIO.....	6
	Anexo 1: Umbrales para los productos de degradación en nuevos medicamentos.....	8
	Anexo 2: Ilustración de la notificación de resultados de productos de degradación para la identificación y cualificación en una solicitud.....	9
	Anexo 3: Árbol de decisiones para la identificación y cualificación de una producto de degradación.....	12

IMPUREZAS EN NUEVOS MEDICAMENTOS

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Objetivo de la guía

Este documento proporciona orientación para las solicitudes de registro sobre el contenido y la cualificación de impurezas en nuevos medicamentos producidos a partir de nuevos principios activos químicamente sintetizados no previamente registrados en una región o estado miembro.

1.2 Antecedentes

Esta guía es complementaria a la guía ICH Q3A(R) “Impurezas en nuevos principios activos”, que debe ser consultada para los principios básicos. La guía ICH Q3C “Disolventes residuales” también debe ser consultada, si es apropiado.

1.3 Alcance de la guía

Esta guía trata solo de aquellas impurezas en nuevos medicamentos clasificadas como productos de degradación del principio activo o productos de reacción del principio activo con un excipiente y/o sistema de cierre del recipiente inmediato (denominados conjuntamente “productos de degradación” en esta guía). Generalmente, las impurezas presentes en el nuevo principio activo no necesitan ser monitorizadas o especificadas en el nuevo medicamento, a menos que también sean productos de degradación (véase la guía ICH Q6A en las especificaciones).

Las impurezas que surgen de excipientes presentes en el nuevo medicamento o extraídas o lixiviadas del sistema de cierre del recipiente no están cubiertas por esta guía. Esta guía tampoco se aplica a nuevos medicamentos usados durante las etapas de investigación clínica de desarrollo. Los siguientes tipos de productos no están cubiertos en esta guía: productos biológicos/biotecnológicos, péptidos, oligonucleótidos, productos radiofarmacéuticos, productos de fermentación y productos semisintéticos derivados de los mismos, productos herbales y productos en bruto de origen animal o vegetal. También están excluidos de este documento: (1) contaminantes extraños que no deben producirse en nuevos medicamentos y se tratan más apropiadamente como cuestiones de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP), (2) formas polimórficas y (3) impurezas enantioméricas.

2. LÓGICA PARA LA NOTIFICACIÓN Y CONTROL DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN

El solicitante debe resumir los productos de degradación observados durante la fabricación y/o estudios de estabilidad del nuevo medicamento. Este sumario debe basarse en la valoración científica lógica de las posibles vías de degradación en el nuevo medicamento e impurezas que surgen de la interacción con excipientes y/o el sistema de cierre del recipiente inmediato. Además, el solicitante debe resumir cualquier estudio de laboratorio realizado para detectar productos de degradación en el nuevo medicamento. Este resumen debe también incluir resultados de ensayos de lotes fabricados durante el proceso de desarrollo y lotes representativos del proceso comercial propuesto. Debe proporcionarse una lógica para la exclusión de aquellas impurezas que no son productos de degradación (por ejemplo, impurezas de proceso del principio activo e impurezas que surgen de excipientes). Los perfiles de impurezas de los lotes representativos del

proceso comercial propuesto deben compararse con los perfiles de lotes usados en desarrollo y cualquier diferencia tratada.

Cualquier producto de degradación observado en estudios de estabilidad realizados a la condición de almacenamiento recomendada debe identificarse cuando esté presente a un nivel superior ($>$) a los umbrales de identificación dados en el Anexo 1. Cuando la identificación de un producto de degradación no sea factible, debe incluirse en la solicitud de registro un sumario del estudio de laboratorio que demuestre los esfuerzos insatisfactorios para identificarlo.

Los productos de degradación presentes a un nivel de no más ($\leq$) del umbral de identificación generalmente no necesitarían ser identificados. Sin embargo, deben desarrollarse procedimientos analíticos para aquellos productos de degradación que se sospecha que son inusualmente potentes, que producen efectos farmacológicos tóxicos o significativos a niveles no superiores ($\leq$) al umbral de identificación. En circunstancias poco usuales, factores técnicos (por ejemplo, capacidad de fabricación, una baja relación de principio activo con respecto a excipiente, o el uso de excipientes que son productos en bruto de origen animal o vegetal) pueden ser considerados parte de la justificación para la selección de umbrales alternativos basándose en la experiencia de fabricación con el proceso comercial propuesto.

3. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

La solicitud de registro debe incluir pruebas documentales de que los procedimientos analíticos han sido validados y son adecuados para la detección y cuantificación de los productos de degradación (véanse las guías ICH Q2A y Q2B sobre validación analítica). En particular, deben validarse procedimientos analíticos para demostrar la especificidad por los productos de degradación especificados y no especificados. Según convenga, esta validación debe incluir muestras guardadas en condiciones de estrés relevantes: luz, calor, humedad, hidrólisis ácido/base y oxidación. Cuando un procedimiento analítico revela la presencia de otros picos, además de aquellos de los productos de degradación (por ejemplo, el principio activo, impurezas que surgen de la síntesis del principio activo, excipientes e impurezas que surgen de los excipientes), estos picos deben marcarse en los cromatogramas y tratarse su origen (orígenes) en la documentación de validación.

El límite de cuantificación para el procedimiento analítico debe no ser superior ($\leq$) al umbral de notificación.

Pueden medirse niveles de producto de degradación mediante una variedad de técnicas, que incluyen aquellas que comparan una respuesta analítica para un producto de degradación con la de un patrón de referencia apropiado o con la respuesta del nuevo principio activo en sí. Patrones de referencia usados en los procedimientos analíticos para el control de productos de degradación deben ser evaluados y caracterizados según sus usos previstos. El principio activo puede usarse para estimar los niveles de productos de degradación. En casos en los que los factores de respuesta no sean próximos, todavía puede usarse esta práctica si se aplica un factor de corrección o los productos de degradación están, en realidad, siendo sobrestimados. Los criterios de aceptación y los procedimientos analíticos, usados para estimar productos de degradación identificados o no identificados, se basan frecuentemente en suposiciones analíticas (por ejemplo, equivalentes a la respuesta del detector). Estas suposiciones deben ser tratadas en la solicitud de registro.

También deben ser tratadas las diferencias entre los procedimientos analíticos usados durante el desarrollo y aquellos propuestos para el producto comercial.

4. NOTIFICACIÓN DEL CONTENIDO DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE LOTES

Deben proporcionarse resultados analíticos en la solicitud de registro para todos los lotes relevantes del nuevo medicamento usado para pruebas clínicas, de seguridad y estabilidad, además de lotes que son representativos del proceso comercial propuesto. Deben presentarse resultados cuantitativos numéricamente, y no en términos generales tales como “se ajusta”, “cumple el límite”, etc. Cualquier producto de degradación a un nivel superior ($>$) al umbral de notificación (véase el Anexo 1), y productos de degradación totales observados en los lotes relevantes del nuevo medicamento, debe ser notificado con los procedimientos analíticos indicados. Por debajo del 1,0 %, los resultados deben ser notificados con el número de cifras decimales (por ejemplo, 0,06 %) en el umbral de notificación aplicable; en y por encima del 1,0 %, los resultados deben ser notificados con una cifra decimal (por ejemplo, 1,3 %). Los resultados deben ser redondeados usando reglas convencionales (véase el Anexo 2). Se recomienda una tabulación (por ejemplo, hoja de cálculo) de los datos. Los productos de degradación deben ser designados por número de código o por un descriptor apropiado, por ejemplo, tiempo de retención. Si se propone un umbral de notificación más alto, debe ser completamente justificado. Todos los productos de degradación a un nivel superior ($>$) al umbral de notificación deben ser sumados y notificados como productos de degradación totales.

Deben proporcionarse cromatogramas con picos marcados (o datos equivalentes si se usan otros procedimientos analíticos) de los lotes representativos, que incluyen cromatogramas de los estudios de validación del procedimiento analítico y de estudios de estabilidad a largo plazo y acelerados. El solicitante debe garantizar que estén disponibles perfiles de productos de degradación completos (por ejemplo, cromatogramas) de lotes individuales, si se solicita.

Para cada lote del nuevo medicamento descrito en la solicitud de registro, la documentación debe incluir:

- Identidad del lote, concentración y tamaño
- Fecha de fabricación
- Sitio de fabricación
- Proceso de fabricación
- Cierre de recipiente inmediato
- Contenido de productos de degradación, individuales y totales
- Uso del lote (por ejemplo, estudios clínicos, estudios de estabilidad)
- Referencia al procedimiento analítico usado
- Número de lote del principio activo usado en el nuevo medicamento
- Condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad

5. LISTADO DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN EN ESPECIFICACIONES

La especificación para un nuevo medicamento debe incluir una lista de productos de degradación que se espera se produzcan durante la fabricación del producto comercial y en condiciones de almacenamiento recomendadas. Deben usarse estudios de estabilidad, conocimiento de vías de degradación, estudios de desarrollo de producto y estudios de laboratorio para caracterizar el perfil de degradación. La selección de productos de degradación en la nueva especificación de medicamento debe basarse en los productos de degradación encontrados en lotes fabricados por el proceso comercial propuesto. Aquellos productos de degradación individuales con criterios de aceptación específicos incluidos en la especificación para el nuevo medicamento se denominan "productos de degradación especificados" en esta guía. Los productos de degradación especificados pueden estar identificados o no identificados. Debe presentarse una lógica para la inclusión o exclusión de productos de degradación en la especificación. Esta lógica debe incluir una discusión de los perfiles de degradación observados en los lotes de seguridad y de desarrollo clínico y en estudios de estabilidad, junto con una consideración del perfil de degradación de lotes fabricados por el proceso comercial propuesto. Los productos de degradación identificados especificados deben incluirse junto con productos de degradación no identificados especificados que se estima que están presentes a un nivel superior ($>$) al umbral de identificación dado en el Anexo 1. Para productos de degradación conocidos por ser inusualmente potentes o por producir efectos farmacológicos tóxicos o inesperados, la cuantificación/límite de detección de los procedimientos analíticos debe ser proporcional al nivel al que los productos de degradación deben controlarse. Para productos de degradación no identificados, el procedimiento usado y las suposiciones hechas en el establecimiento del nivel del producto de degradación deben ser claramente establecidos. Productos de degradación no identificados especificados deben ser denominados por una etiqueta descriptiva analítica cualitativa apropiada (por ejemplo, "no identificado A", "no identificado con retención relativa de 0,9"). También debe incluirse un criterio de aceptación general de no más ($\leq$) del umbral de identificación (Anexo 1) para cualquier producto de degradación no especificado y un criterio de aceptación para productos de degradación totales.

Para un producto de degradación dado, su criterio de aceptación debe establecerse teniendo en cuenta su criterio de aceptación en el principio activo (si es aplicable), su nivel cualificado, su aumento durante los estudios de estabilidad, y la estabilidad en almacén propuesta y las condiciones de almacenamiento recomendadas para el nuevo medicamento. Además, cada criterio de aceptación debe ser establecido no superior al nivel cualificado del producto de degradación dado.

Donde no haya problemas de seguridad, los criterios de aceptación de los productos de degradación deben basarse en datos generados a partir de lotes del nuevo medicamento fabricados por el proceso comercial propuesto, permitiendo libertad suficiente para tratar con variación de fabricación y analítica normal y las características de estabilidad del nuevo medicamento. Aunque se esperan variaciones de fabricación normales, variación significativa en los niveles de productos de degradación lote a lote pueden indicar que el proceso de fabricación del nuevo medicamento no está adecuadamente controlado y validado (véase la guía ICH Q6A sobre especificaciones, árbol de decisiones N.º 2, para establecer un criterio de aceptación para un producto de degradación especificado en un nuevo medicamento).

En esta guía, el uso de dos cifras decimales para umbrales (véase el Anexo 1) no indica necesariamente la precisión de los criterios de aceptación para productos de degradación especificados y productos de degradación totales.

En resumen, la nueva especificación de medicamento debe incluir, si procede, la siguiente lista de productos de degradación:

- Cada producto de degradación identificado especificado
- Cada producto de degradación no identificado especificado
- Cualquier producto de degradación no especificado con un criterio de aceptación de no más ($\leq$) del umbral de identificación
- Productos de degradación totales.

6. CUALIFICACIÓN DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN

La cualificación es el proceso de adquirir y evaluar datos que establecen la seguridad biológica de un producto de degradación individual o un perfil de degradación dado al (a los) nivel(es) especificado(s). El solicitante debe proporcionar una lógica para establecer el criterio de aceptación de los productos de degradación incluyendo consideraciones de seguridad. El nivel de cualquier producto de degradación presente en un nuevo medicamento que ha sido adecuadamente probado en estudios de seguridad y/o clínicos se consideraría cualificado. Por tanto, es útil incluir cualquier notificación disponible sobre el contenido actual de productos de degradación en los lotes relevantes en el momento de uso en estudios de seguridad y/o clínicos. Productos de degradación que también son metabolitos significativos presentes en estudios animales y/o humanos se consideran generalmente cualificados. Los productos de degradación podrían considerarse cualificados a niveles superiores a aquellos administrados en estudios de seguridad basándose en una comparación entre la dosis real administrada en los estudios de seguridad y la dosis prevista del nuevo medicamento. La justificación de tales niveles más altos debe incluir la consideración de factores tales como: (1) la cantidad de producto de degradación administrada en estudios de seguridad y/o clínicos previos y que se encontró que era segura; (2) el aumento en la cantidad del producto de degradación; y (3) otros factores de seguridad, según convenga.

Si los umbrales de cualificación dados en el Anexo 1 son superados y los datos no están disponibles para cualificar el criterio de aceptación propuesto de un producto de degradación, pueden ser apropiados estudios adicionales para obtener tales datos (véase el Anexo 3).

Umbrales más altos o más bajos para la cualificación de productos de degradación pueden ser apropiados para algunos nuevos medicamentos individuales basándose en la lógica científica y el nivel de preocupación, que incluye efectos de clases de fármacos y experiencia clínica. Por ejemplo, la cualificación puede ser especialmente importante cuando haya evidencia de que tales productos de degradación en ciertos nuevos medicamentos o clases terapéuticas han estado previamente asociados a reacciones adversas en pacientes. En estos casos, un umbral de cualificación más bajo puede ser apropiado. En cambio, un umbral de cualificación más alto puede ser apropiado para nuevos medicamentos individuales cuando el nivel de preocupación por la seguridad sea inferior al usual basándose en consideraciones similares (por ejemplo, población de pacientes, efectos de la clase de fármacos y consideraciones clínicas). Se considerarían propuestas de umbrales alternativos individualmente.

El "Árbol de decisiones para la identificación y cualificación de un producto de degradación" (Anexo 3) describe consideraciones para la cualificación de productos de degradación cuando los umbrales son superados. En algunos casos, la reducción del nivel de productos de degradación (por ejemplo, uso de un cierre de recipiente más protector o condiciones de almacenamiento modificadas) a no más ($\leq$) del umbral puede ser más simple que proporcionar datos de seguridad. Alternativamente, podrían estar disponibles datos adecuados en la bibliografía científica para cualificar un producto de degradación. Si ninguno es el caso, deben considerarse pruebas de seguridad adicionales. Los estudios considerados apropiados para cualificar un producto de degradación dependerán de varios factores, que incluyen la población de pacientes, dosis diaria y vía y duración de la administración de nuevos medicamentos. Tales estudios pueden realizarse en el nuevo medicamento o sustancia que contiene los productos de degradación que van a controlarse, aunque estudios usando productos de degradación aislados pueden algunas veces ser apropiados.

Aunque esta guía no pretende aplicarse durante la etapa de investigación clínica de desarrollo, en las etapas posteriores de desarrollo los umbrales en esta guía pueden ser útiles en evaluar nuevos productos de degradación observados en nuevos lotes de medicamentos preparados por el proceso comercial propuesto. Debe identificarse cualquier nuevo producto de degradación observado en etapas posteriores de desarrollo (véase el "Árbol de decisiones para la identificación y cualificación de un producto de degradación" en el Anexo 3) si su nivel es mayor ($>$) que el umbral de identificación dado en el Anexo 1. Similarmente, debe considerarse la cualificación del producto de degradación si su nivel es que ($>$) mayor el umbral de cualificación dado en el Anexo 1.

Los estudios de seguridad deben proporcionar una comparación de resultados de pruebas de seguridad del nuevo medicamento o principio activo que contiene un nivel representativo del producto de degradación con material previamente cualificado, aunque también pueden considerarse estudios usando los productos de degradación aislados.

7. GLOSARIO

Producto de degradación: Una impureza resultante de un cambio químico en el principio activo provocada durante la fabricación y/o almacenamiento del nuevo medicamento por el efecto de, por ejemplo, luz, temperatura, pH, agua, o mediante la reacción con un excipiente y/o el sistema de cierre del recipiente inmediato.

Perfil de degradación: Una descripción de los productos de degradación observados en el principio activo o medicamento.

Estudios de desarrollo: Estudios realizados para aumentar la escala, optimizar y validar el proceso de fabricación para un medicamento.

Umbral de identificación: Un límite por encima ($>$) del cual un producto de degradación debe identificarse.

Producto de degradación identificado: Un producto de degradación para el que se ha logrado una caracterización estructural.

Impureza: Cualquier componente del nuevo medicamento que no es el principio activo o un excipiente en el medicamento.

Perfil de impurezas: Una descripción de las impurezas identificadas y no identificadas presentes en un medicamento.

Nuevo principio activo: El resto terapéutico diseñado que no ha sido previamente registrado en una región o estado miembro (también denominado una nueva entidad molecular o nueva entidad química). Puede ser un complejo, éster simple, o sal de una sustancia previamente autorizada.

Cualificación: El proceso de adquirir y evaluar datos que establecen la seguridad biológica de un producto de degradación individual o un perfil de degradación dado al (a los) nivel(es) especificado(s).

Umbral de cualificación: Un límite por encima (>) del cual un producto de degradación debe ser cualificado.

Umbral de notificación: Un límite por encima (>) del cual un producto de degradación debe ser notificado.

Producto de degradación especificado: Un producto de degradación que es individualmente enumerado y limitado con un criterio de aceptación específico en la especificación de nuevo medicamento. Un producto de degradación especificado puede ser tanto identificado como no identificado.

Producto de degradación no identificado: Un producto de degradación para el que una caracterización estructural no ha sido lograda y que se define únicamente por propiedades analíticas cualitativas (por ejemplo, tiempo de retención cromatográfico).

Producto de degradación no especificado: Un producto de degradación que está limitado por un criterio de aceptación general, pero no individualmente enumerado con su propio criterio de aceptación específico, en la especificación de nuevo medicamento.

Anexo 1: Umbrales para productos de degradación en nuevos medicamentos

Umbrales de notificación

<u>Dosis diaria máxima¹</u>	<u>Umbral^{2,3}</u>
≤ 1 g	0,1 %
> 1 g	0,05 %

Umbrales de identificación

<u>Dosis diaria máxima¹</u>	<u>Umbral^{2,3}</u>
< 1 mg	1,0 % o 5 µg de TDI, cualquiera que sea más bajo
1 mg – 10 mg	0,5 % o 20 µg de TDI, cualquiera que sea más bajo
> 10 mg – 2 g	0,2 % o 2 mg de TDI, cualquiera que sea más bajo
> 2 g	0,10 %

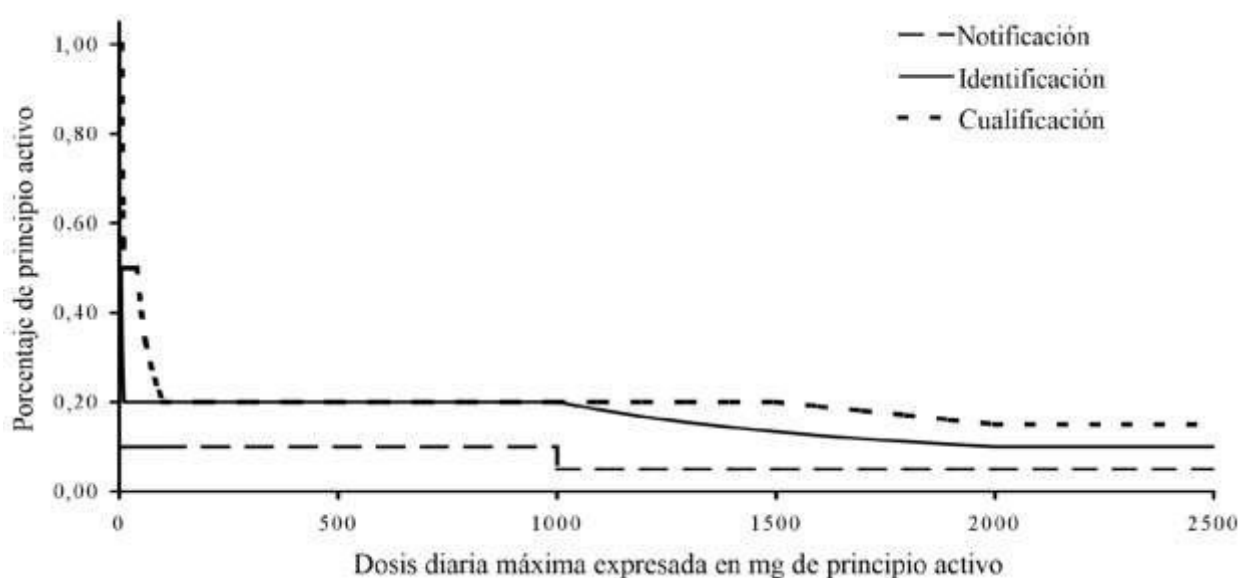
Umbral de cualificación

<u>Dosis diaria máxima¹</u>	<u>Umbral^{2,3}</u>
< 10 mg	1,0 % o 50 µg de TDI, cualquiera que sea más bajo
10 mg – 100 mg	0,5 % o 200 µg de TDI, cualquiera que sea más bajo
> 100 mg – 2 g	0,2 % o 3 mg de TDI, cualquiera que sea más bajo
> 2 g	0,15 %

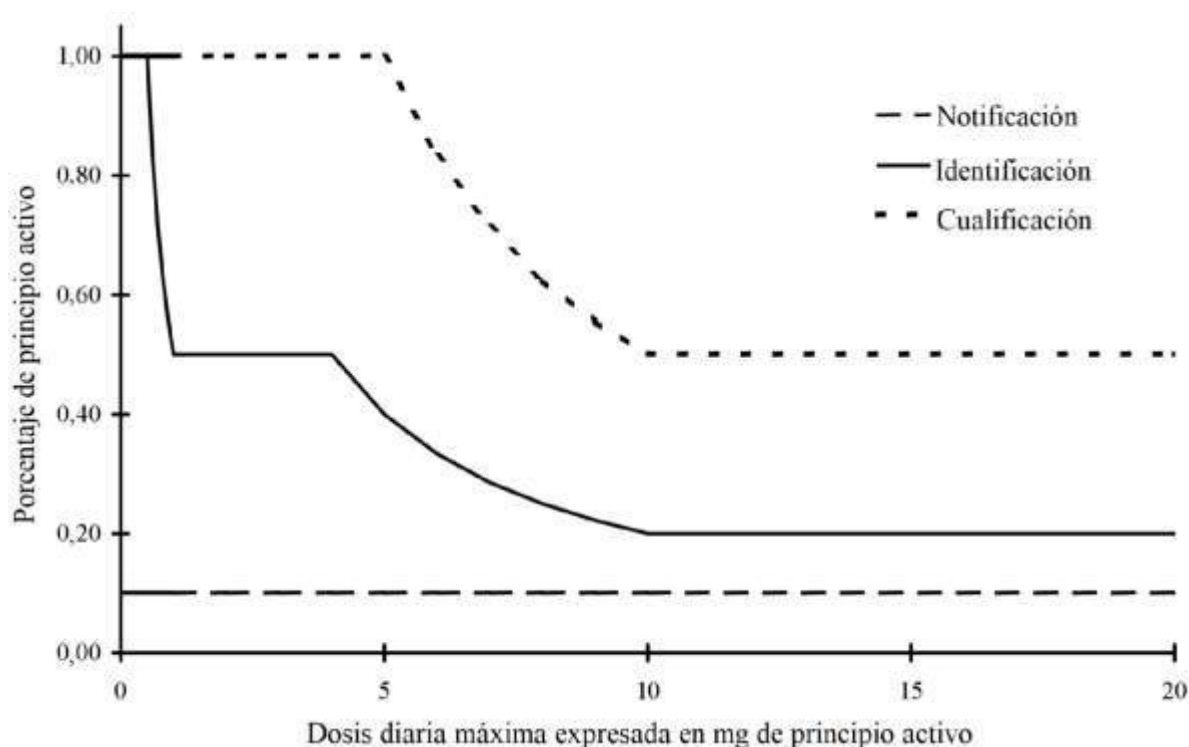
Notas sobre el Anexo 1

- 1 La cantidad de principio activo administrada por día
- 2 Los umbrales para productos de degradación se expresan o bien como un porcentaje del principio activo o como el consumo diario total (TDI) del producto de degradación. Umbrales más bajos pueden ser apropiados si el producto de degradación es inusualmente tóxico.
- 3 Umbrales más altos debe ser científicamente justificados.

Ilustración de umbrales para notificación, identificación y cualificación de productos de degradación en nuevos medicamentos en función de la dosis diaria máxima¹



Escala ampliada:



¹Nota: Los valores de umbral reales deben ser tomados a partir de la tabla precedente en este anexo.

Anexo 2: Ilustración de la notificación de los resultados de productos de degradación para la identificación y cualificación en una solicitud

El anexo es solo ilustrativo y no pretende servir de plantilla sobre cómo los resultados de productos de degradación deben ser presentados en un archivo de solicitud. Normalmente no se proporcionan datos sin procesar.

Ejemplo 1: 50 mg de dosis diaria máxima

Umbral de notificación: 0,1 %

Umbral de identificación: 0,2 %

Umbral de cualificación: 200 µg

Resultado 'sin procesar' (%)	Resultado notificado (%) (Umbral de notificación = 0,1 %)	Consumo diario total (TDI) del producto de degradación (resultado redondeado en µg)	Acción	
			¿Superado el umbral de identificación del 0,2 %?	¿Superado el umbral de cualificación de 200 µg de TDI?
0,04	No notificado	20	No	No
0,2143	0,2	100	No	No
0,349	0,31 ¹	150	Sí	No ¹
0,550	0,6 ¹	300	Sí	Sí ¹

Ejemplo 2: 1,9 gramos de dosis diaria máxima

Umbral de notificación: 0,05 %

Umbral de identificación: 2 mg

Umbral de cualificación: 3 mg

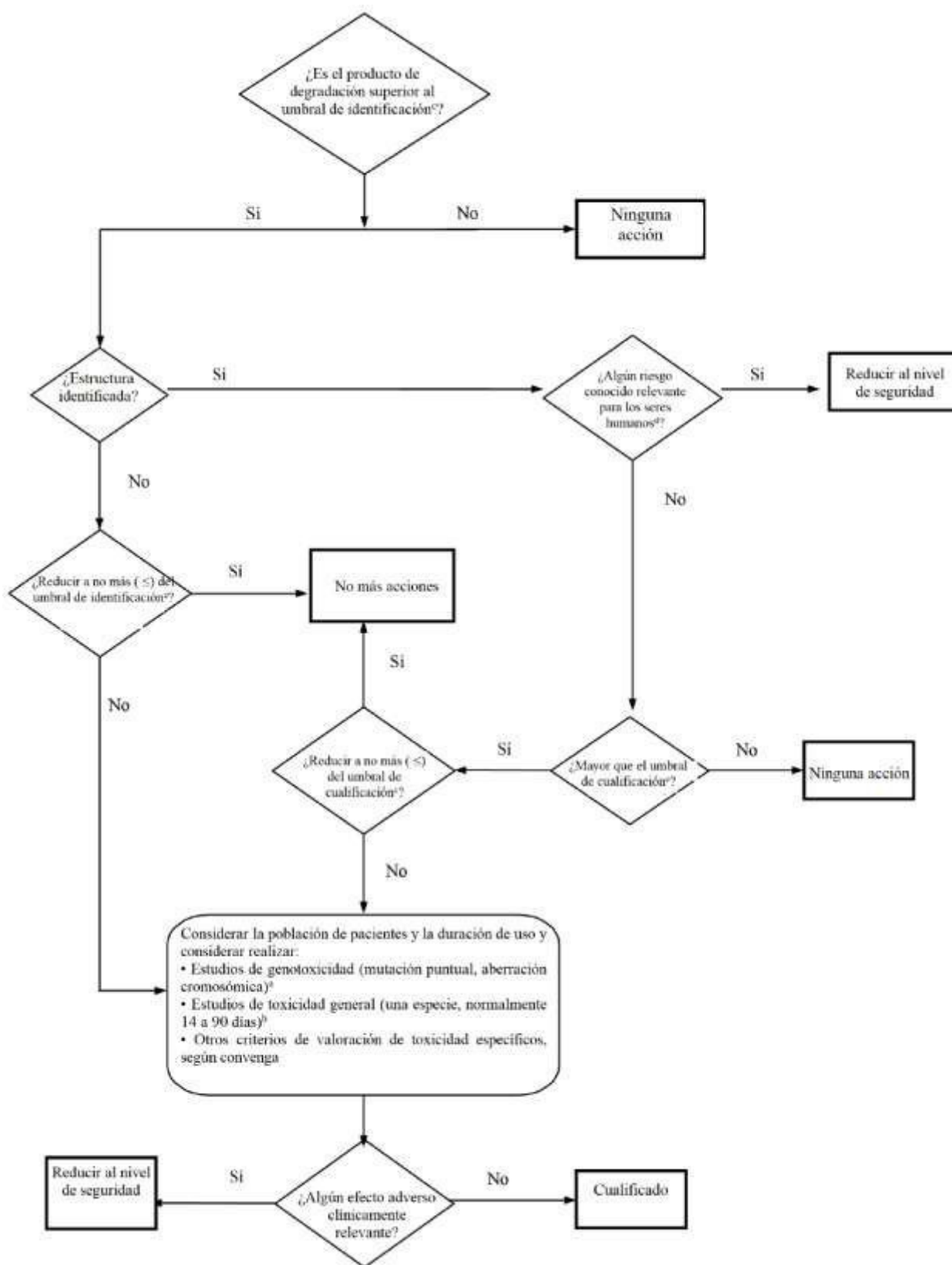
Resultado 'sin procesar' (%)	Resultado notificado (%) (Umbral de notificación = 0,05 %)	Consumo diario total (TDI) del producto de degradación (resultado redondeado en mg)	Acción	
			¿Superado el umbral de identificación de 2 mg de TDI?	¿Superado el umbral de cualificación de 3 mg de TDI?
0,049	No notificado	1	No	No
0,079	0,08	2	No	No
0,183	0,18 ¹	3	Sí	No ^{1,2}
0,192	0,19 ¹	4	Sí	Sí ¹

Notas sobre el Anexo 2

- Después de la identificación, si se determina que el factor de respuesta se diferencia significativamente de las suposiciones originales, puede ser apropiado volver a medir la cantidad real de producto de degradación presente y volver a evaluar según el umbral de cualificación (véase el Anexo 1).

- 2 Para verificar si se ha superado un umbral, tiene que evaluarse un resultado notificado según los umbrales del siguiente modo: cuando el umbral se describe en %, el resultado notificado redondeado a la misma cifra decimal que el umbral debe compararse directamente con el umbral. Cuando el umbral se describe en TDI, el resultado notificado debe convertirse en TDI, redondearse a la misma cifra decimal que el umbral y compararse con el umbral, por ejemplo, una cantidad del 0,18 % de nivel de degradación se corresponde con una TDI de 3,4 mg de impureza (cantidad absoluta) que entonces se redondea hacia abajo a 3 mg; así no se supera el umbral de cualificación expresado en TDI (3 mg).

Anexo 3: Árbol de decisiones para la identificación y cualificación de un producto de degradación



Notas sobre el Anexo 3

- a) Si se considera deseable, debe realizarse un cribado mínimo (por ejemplo, potencial genotóxico).

Un estudio para detectar mutaciones puntuales y uno para detectar aberraciones cromosómicas, ambos *in vitro*, se consideran un cribado mínimo apropiado.

- b) Si son deseables estudios de toxicidad generales, deben diseñarse uno o más estudios para permitir la comparación de material no calificado con calificado. La duración del estudio debe basarse en notificación relevante disponible y realizarse en las especies que lo más probablemente van a maximizar el potencial para detectar la toxicidad de un producto de degradación. Individualmente, pueden ser apropiados estudios de dosis única, especialmente para fármacos de dosis única. En general, se consideraría apropiada una duración mínima de 14 días y una duración máxima de 90 días.
- c) Umbrales más bajos pueden ser apropiados si el producto de degradación es inusualmente tóxico.
- d) Por ejemplo, ¿datos de seguridad conocidos para este producto de degradación o su clase estructural descartan la exposición del ser humano a la concentración presente?



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16173402
Recibo: 18-18111
Fecha: 12/03/2018

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 159890
CUS: 319943101

NC Solicitud de Patente PCT Fase Nacional
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN
N-(2-{2-DIMETILAMINOETIL-METILAMINO}-4-METOXI-5-{[4-(1-METILINDOL-3-IL)PIRIMIDIN-2-IL]AMINO}FENIL)
PROP-2-ENAMIDA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400