



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**INFLUENCIA DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA EN LAS  
PATENTES FARMACÉUTICAS**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A:**

**CARLOS MIJAIL LÓPEZ CRUZ**

DIRECTOR :  
DR. RAMÓN SOTO VÁZQUEZ

ASESOR :  
DRA. PATRICIA PARRA CERVANTES



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Dedicatoria**

*A mis padres*

## **Agradecimientos**

### **Gracias ...**

*A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser la base de mi educación  
desde Iniciación Universitaria*

*A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, y sus académicos, por desarrollar  
mis habilidades y mejorar mis conocimientos*

*Al Dr. Ramón Soto y a la Dra. Patricia Parra por darme libertad de ideas y el  
apoyo constante y continuo en el desarrollo del presente trabajo.*

*A Research Pro por mostrarme diversas aristas en el haber profesional de un  
Q.F.B. y fundamentalmente por creer en la creatividad y las ideas.*

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. Introducción</b> .....	5
<b>2. Marco teórico</b> .....	9
<b>2.1 Patentes</b> .....	9
<b>2.2 Tamaño de partícula<sup>7</sup></b> .....	29
<b>2.3 Estrategias de protección de tamaño de partícula</b> .....	57
<b>3. Planteamiento del problema</b> .....	62
<b>4. Objetivos</b> .....	63
<b>4.1 Objetivo general</b> .....	63
<b>4.2 Objetivos particulares</b> .....	63
<b>5. Metodología</b> .....	64
<b>6. Resultados y análisis de resultados</b> .....	65
<b>6.1 Búsqueda de patentes</b> .....	65
<b>6.2 Análisis experimental</b> .....	74
<b>6.3 Análisis conceptual</b> .....	91
<b>7. Conclusión</b> .....	97
<b>8. Referencias</b> .....	98

## **1. Introducción**

La innovación forma parte fundamental de desarrollo tecnológico, científico y económico del país, permitiendo, con el paso del tiempo, una mayor competitividad a nivel global.

La protección de los derechos de una invención por parte del estado hacia el inventor es la espina medular de fomento a la innovación y la tecnología, permitiendo garantizar un beneficio respecto a la autoría de las ideas al inventor. Lo anterior promueve la confianza de las instituciones, tanto privadas como públicas, de incentivar la investigación y el desarrollo tecnológico (en adelante I y D), y poder gozar de los beneficios financieros que éstos promueven, con la seguridad de contar con un respaldo legal. Dicho respaldo se puede presentar de diversas formas jurídicas, sin embargo, el presente proyecto se enfoca en un una en específico: la patente.

En la industria farmacéutica, la propiedad intelectual, y en específico las patentes, desempeñan un papel fundamental dentro su esquema económico y financiero, debido a que, cualquier avance, desarrollo o innovación se encuentra respaldado y protegido mediante las leyes del estado, su explotación y los derechos de la misma, depende exclusivamente del titular de la invención.

Las patentes farmacéuticas representan aproximadamente el 70% de todas las patentes que el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, registra como otorgadas. Lo anterior refleja la importancia de las patentes dentro del desarrollo tecnológico farmacéutico, y por tanto el entendimiento de las mismas resulta de

tanta importancia para los profesionistas que se encuentran dentro del campo farmacéutico y tecnológico.

La protección de una patente en el campo farmacéutico puede abarcar distintos aspectos; molécula (principio activo), síntesis de principio activo, combinación de principios activos, formulación, usos, farmacocinética, sales y estructuras polimórficas del principio activo, tamaño de partícula y proceso de forma farmacéutica.

El alto costo que implica la I y D de un nuevo producto farmacéutico deriva en una necesidad imperante por parte de la industria farmacéutica de proteger todos los aspectos relacionados con la invención con la finalidad de ampliar el rango de protección lo mayor posible, sin embargo, debido a que los países desarrollados son los que principalmente efectúan I y D necesarios para producir un medicamento innovador, la industria farmacéutica nacional se encuentra en muchas ocasiones con un número reducido de registro de patentes farmacéuticas competitivas, y por lo tanto con un lugar reducido en el mercado de medicamentos innovadores, disminuyendo su oferta únicamente a la producción de medicamentos genéricos.

El lugar que ocupa la protección de los derechos de propiedad industrial de la tecnología en la industria farmacéutica mediante la solicitud de títulos de patente tiene como objetivo consecuente el amortiguamiento de altos costos que implica la I y D de un nuevo producto farmacéutico, y constituye un incentivo para la adquisición de nuevos conocimientos que propicien el desarrollo tecnológico.

El registro de patentes desarrolladas mediante la estrategia denominada "evergreening", la cual consiste en realizar modificaciones fisicoquímicas a una molécula sin alterar las propiedades químicas y terapéuticas inherentes a la misma,

representa una alternativa importante para el desarrollo de las empresas farmacéuticas nacionales impulsando su actividad inventiva a partir de la modificación de moléculas existentes. Dicha estrategia, sin embargo, ha causado gran controversia a nivel mundial, causando que diversos países se nieguen a conceder registros a este tipo de patentes con el argumento de la falta de inventiva. Una modificación fisicoquímica importante de una molécula consiste en el cambio del tamaño de partícula, el cual como se verá más adelante, se encuentra relacionado directamente con la solubilidad de los principios activos, y por lo tanto con su biodisponibilidad, por lo que su importancia dentro del desarrollo tecnológico farmacéutico tiene especial relevancia. Dicha modificación representa un gran número de patentes de moléculas económicamente importantes desarrolladas a través de la estrategia evergreening, y cuyo otorgamiento sigue siendo un tema de discusión importante en materia de propiedad intelectual y desarrollo farmacéutico, debido a que por un lado representan una forma de fomentar la actividad inventiva de la industria farmacéutica nacional, y por el otro, en algunos casos, retrasan la aparición de medicamentos genéricos en el mercado.

El tamaño de partícula es una característica fisicoquímica de las moléculas cuya importancia se encuentra relacionada directamente con la solubilidad de los principios activos, y por lo tanto con su biodisponibilidad, por lo que su importancia dentro del desarrollo tecnológico farmacéutico tiene especial relevancia. La protección mediante patentes del tamaño de partícula se ha vuelto controversial debido a la imposibilidad que éstas presentan respecto a la aparición de medicamentos genéricos, los cuales como requisito para obtener un registro

sanitario y poder ser comercializados, necesitan comprobar que se no invaden patentes vigentes en México

El propósito del presente trabajo teórico-experimental radica en poder determinar la relación existente entre el tamaño de partícula, las propiedades fisicoquímicas, reológicas, la altura inventiva y las patentes en México, y de esta manera poder desarrollar alguna alternativa experimental para la introducción de medicamentos genéricos al mercado.

## 2. Marco teórico

### 2.1 Patentes

La **patente** es la principal figura jurídica para la protección de una invención, sin embargo, implícitamente se ha convertido en una herramienta para el desarrollo tecnológico y el fomento a la economía de un país.

Una patente es una prerrogativa que concede a su titular el derecho exclusivo a controlar quién fabrica, usa, vende, ofrece en venta o importa el producto o tecnología que reivindica. El **apartado reivindicatorio** de una patente, también llamado “reivindicaciones”, “capítulo reivindicatorio” o “claims” en inglés, es un conjunto de oraciones, usualmente ubicadas al final de la solicitud y que delimitan el alcance de la invención<sup>2</sup>. Las reivindicaciones representan la “esencia” de una patente, abarcando los aspectos que son considerados por parte del inventor adeptos para la protección. Para que dicha protección sea concedida por parte de la autoridad correspondiente, es necesario tener en cuenta tres aspectos fundamentales de la invención;

- **Novedad** – Refiere a todo aquello que no se encuentra descrito en el “**estado de la técnica**” (El estado de la técnica representa toda la información relacionada a la invención dentro de cualquier campo a nivel global). La implicación de la novedad requiere un criterio objetivo que destaque el avance de la técnica de la invención.
- **Altura Inventiva** – Representa la “chispa de genialidad” que propuso el trabajo del inventor al crear su obra<sup>9</sup>. Implica el esfuerzo creativo invertido

para el desarrollo de la invención, por lo que representa en gran medida la parte fundamental de la patente ser la característica que proporciona una distinción aceptable respecto a todo lo reportado con anterioridad.

La actividad inventiva además implica que la invención no resulte obvia para un experto en la materia.

- **Aplicación Industrial** – La invención debe ser industrializable, es decir, debe poder ser escalable a un nivel industrial. Lo anterior con la finalidad de fomentar el desarrollo de nuevas tecnologías y potenciar la actividad económica, fomentando innovaciones con utilidad práctica.

La Ley de la Propiedad Industrial de los Estados Unidos Mexicanos<sup>3</sup> (Artículo 16) señala lo siguiente respecto las características de patentabilidad;

Artículo 16.- Serán patentables las invenciones que sean nuevas, resultado de una actividad inventiva y susceptibles de aplicación industrial, en los términos de esta Ley, excepto:

- I.- Los procesos esencialmente biológicos para la producción, reproducción y propagación de plantas y animales;
- II.- El material biológico y genético tal como se encuentran en la naturaleza;
- III.- Las razas animales;
- IV.- El cuerpo humano y las partes vivas que lo componen, y
- V.- Las variedades vegetales.

Artículo 19.- No se considerarán invenciones para los efectos de esta Ley:

- I.- Los principios teóricos o científicos;

- II.- Los descubrimientos que consistan en dar a conocer o revelar algo que ya existía en la naturaleza, aun cuando anteriormente fuese desconocido para el hombre;
- III.- Los esquemas, planes, reglas y métodos para realizar actos mentales, juegos o negocios y los métodos matemáticos;
- IV.- Los programas de computación;
- V.- Las formas de presentación de información;
- VI.- Las creaciones estéticas y las obras artísticas o literarias;
- VII.- Los métodos de tratamiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico aplicables al cuerpo humano y los relativos a animales, y
- VIII.- *La yuxtaposición de invenciones conocidas o mezclas de productos conocidos, su variación de uso, de forma, de dimensiones o de materiales, salvo que en realidad se trate de su combinación o fusión de tal manera que no puedan funcionar separadamente o que las cualidades o funciones características de las mismas sean modificadas para obtener un resultado industrial o un uso no obvio para un técnico en la materia.*

De igual manera se señala lo siguiente respecto al (los) titular(es) de la patente;

Artículo 23.- La patente tendrá una vigencia de 20 años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa correspondiente.

Artículo 25.- El derecho exclusivo de explotación de la invención patentada confiere a su titular las siguientes prerrogativas:

I.- Si la materia objeto de la patente es un producto, el derecho de impedir a otras personas que fabriquen, usen, vendan, ofrezcan en venta o importen el producto patentado, sin su consentimiento, y

II.- Si la materia objeto de la patente es un proceso, el derecho de impedir a otras personas que utilicen ese proceso y que usen, vendan, ofrezcan en venta o importen el producto obtenido directamente de ese proceso, sin su consentimiento.

Los derechos del titular de una patente, como se describe en la Ley de la Propiedad Industrial, no únicamente abarcan la invención en sí misma, sino que intentan, de igual manera, proteger aspectos que deriven de ella, como es el caso de las patentes de proceso. Dicho lo anterior, es debido hacer mención a los diferentes tipos de patentes para poder ilustrar el amplio campo de protección que puede tener una invención, que en este caso representa un producto farmacéutico.

### 2.1.1 Tipos de reivindicaciones

Una vez que se ha delimitado el concepto de patente, es importante aclarar que de aquí en adelante el presente trabajo hará referencia a las patentes farmacéuticas como aquellas que reivindiquen un compuesto farmacéutico o algún proceso o derivado de éste.

El campo de las patentes farmacéuticas, debido a su alto impacto económico, ha derivado en una gran diversidad de “tipos de patentes”, es decir, se ha hecho necesario hacer una clasificación general para poder determinar el alcance de protección de una invención. Dicha clasificación tiene base el apartado

reivindicatorio de la patente, y parte de las reivindicaciones independientes de la misma;

- *Reivindicaciones independientes*; en una patente representan las reivindicaciones más amplias, por consiguiente comprende dentro de ellas la esencia de invención. Algunas son más amplias que otras, no obstante una reivindicación independiente siempre tendrá menor desarrollo que cualquiera de sus reivindicaciones dependientes. Una reivindicación independiente es una reivindicación que se sostiene por sí misma y no necesita una limitación de otra para completarse. Cada conjunto de reivindicaciones comienza con una reivindicación independiente. Una patente puede contener más de una reivindicación independiente. En general, siempre es recomendable tener varias reivindicaciones independientes, en la que cada una abarque un concepto inventivo diferente para poder tener un amplio alcance de protección.<sup>2</sup>
- *Reivindicaciones dependientes*; una reivindicación dependiente es la que depende de otra reivindicación – ya sea una reivindicación independiente u otra reivindicación dependiente. Las reivindicaciones dependientes deben agruparse de la forma más apropiada posible. La disposición, por lo tanto, debe ser tal que permita determinar de manera sencilla la asociación de las reivindicaciones relacionadas, y que se pueda interpretar fácilmente su significado y asociación. Una reivindicación dependiente de ninguna manera puede ampliar el alcance de protección de la invención definida en la reivindicación independiente correspondiente.<sup>2</sup>

El acelerado desarrollo farmacéutico, aunado a los avances tecnológicos, han permitido que la innovación amplíe su alcance no únicamente a los principios activos, si no también a los procesos de síntesis y producto terminado. Aunque en ocasiones de manera cuestionable, las reivindicaciones de las patentes pretenden ampliar la protección de un principio activo con la justificación de mantener la altura inventiva durante el desarrollo farmacéutico. De ahí, que se deriven varios tipos de reivindicaciones para patentes farmacéuticas;

- Reivindicaciones de composiciones<sup>4</sup>

Se refieren a la asociación de los principios activos con los excipientes que lo acompañan en el diseño de la formulación, se puede presentar en diferentes formas, por ejemplo, como comprimido, cápsula, solución acuosa, entre otros, los cuales, a su vez, se pueden formular utilizando diferentes excipientes, farmacéuticamente aceptables. Es importante destacar que las reivindicaciones enfocadas a la composición no protegen los principios activos como tales, si no un “conjunto” de compuestos que forman un todo, los cuales en esencia le proporcionan la altura inventiva a la formulación descrita.

De igual manera en este tipo de reivindicaciones es posible proponer algún tipo de administración novedosa, es decir, que no se encuentre descrita en estado de la técnica.

Dentro las reivindicaciones de composición en ocasiones suelen considerar otros aspectos que implican inventiva dentro del desarrollo de la formulación,

como el perfil farmacocinético, la micronización de un principio activo (tamaño de partícula o distribución de tamaño de partícula) o las propiedades reológicas del producto terminado, sin embargo, es necesario demostrar mediante datos concisos la altura inventiva de dichos parámetros.

- Reivindicaciones de Combinaciones<sup>4</sup>

Estas reivindicaciones están diseñadas para proteger la combinación *sinérgica* de principios activos. El sinergismo de principios activos es una característica que proporciona la altura inventiva a una combinación de principios activos suponiendo que la simple combinación *per se* de dichos compuestos resultaría obvia para un experto en la materia, por el contrario, un sinergismo farmacéutico nuevo se sustenta mediante datos empíricos y científicos en la memoria descriptiva o cuerpo de la patente.

En algunos casos, se indican los compuestos y las dosis específicas que se protegen, mientras que en otros se hace referencia a grupos terapéuticos (por ejemplo, antiarrítmicos, antihistamínicos, etc) con la finalidad de abarcar un gran número de compuestos y con ello ampliar el rango de protección.

Correa<sup>4</sup> difiere con la inventiva de las composiciones farmacéuticas argumentando que el efecto sinérgico entre dos o más fármacos se puede considerar un “descubrimiento” y no una “invención”, dado que la sinergia ocurre en el cuerpo y se descubre a través de ensayos clínicos. Además de que, en algunos casos, es posible tomar como equivalentes las reivindicaciones de composición con tratamientos terapéuticos, sobre todo

cuando en éstas se incluyen dosis específicas. Es importante destacar que la patentabilidad de tratamientos terapéuticos está prohibida en la mayoría de los países.

- Reivindicaciones de dosis<sup>4</sup>

Algunas patentes justifican su inventiva en el régimen de dosificación de un producto farmacéutico, incluyendo en muchas ocasiones dosificaciones pediátricas o enfocadas a una determinada población. Dado que este tipo de reivindicaciones, de igual manera que las reinvidaciones de combinación, pueden considerarse como tratamiento terapéutico, en muchos países se tienen ciertas reservas por parte de la autoridad correspondientes al concederles protección, sin embargo, se considera que pueden tener a la altura inventiva suficiente cuando describen un nuevo uso médico un principio activo. Y la dosificación difiere significativamente de las conocidas en el arte previo (estado de la técnica).

- Reivindicaciones de sales, éteres y ésteres

El uso de la sales de principios activos en el desarrollo farmacéutica es una práctica que se conoce y aplica considerablemente. La formación de una sal aumenta la solubilidad de una molécula, además de beneficiar en ocasiones su estabilidad, y por tanto, aumentar su biodisponibilidad en el organismo. Dicha característica es de relevancia debido a la gran cantidad de principios

activos que presentan problemas de solubilidad que les impide tener una adecuada biodisponibilidad en el organismo y que, en el caso de los medicamentos genéricos, dificulta su bioequivalencia. La producción de la sal de una molécula, además de modificar su solubilidad y peso molecular, modifica sus propiedades fisicoquímicas, distinguiéndose, en varias ocasiones, de manera significativa de la molécula base. Existe gran controversia respecto a la altura inventiva de las reivindicaciones que involucran sales, ya que, para un químico experto en procesos farmacéuticos, la producción de sales de principios activos representa un proceso perfectamente conocido y obvio, no obstante, la producción de sales de un fármaco representa una estrategia por parte del titular de la invención con la finalidad de ampliar el tiempo de protección de la molécula y obtener ventaja competitiva en el mercado de ventas. Dicha estrategia se denomina “evergreening” y no involucra únicamente a las sales de una molécula, si no a diferentes propiedades de la misma. La protección de las sales farmacéuticas justifica su altura inventiva en la complejidad que implica la formación de una sal de una molécula compleja con una gran variedad de grupos funcionales, en donde es necesario de conocimientos especiales para poder deducir el proceso de producción.

De igual manera, es común la reivindicación de sales con ciertas características de pureza inherentes, en donde, es necesario de procesos altamente novedosos para poder lograr dicha pureza.

Los éteres y los ésteres de alcoholes conocidos, si bien se diferencian básicamente de las sales, generalmente sufren la misma objeción de obviedad.

Los criterios de inventiva para este tipo de reivindicaciones se basan principalmente en aumentar de manera importante la eficacia de la molécula base, lo cual es comprobable mediante estudios clínicos controlados.

- Reivindicaciones de polimorfos<sup>4</sup>

Una molécula es capaz de cristalizar con más de una estructura. Se trata de la misma molécula pero que se acomoda en el espacio en varias formas distintas creando estructuras cristalinas diferentes; a este fenómeno fisicoquímico se le denomina polimorfismo y a las estructuras cristalinas formadas se les denomina polimorfos. Cada una de esos polimorfos tiene su propio patrón de difracción, es decir, su propio sello de identidad. Y lo que es más importante, sus propiedades físicas y químicas son distinta, lo cual influye de manera considerable en el desarrollo farmacéutico ya que una estructura polimorfica de una molécula puede ser más idónea para ser administrada en una forma farmacéutica específica que otra, debido en parte a su estabilidad o sus propiedades de solubilidad.

No todas las moléculas presentan el fenómeno de polimorfismo, sin embargo, siempre se considera dentro del desarrollo farmacéutico de una estructura farmacéutica cristalina la posible aparición de diversas estructuras polimórficas.

El polimorfismo representa una propiedad de los compuestos cristalinos, por lo que básicamente no se considera una invención, si no un descubrimiento que forma parte de la investigación de un producto farmacéutico. Normalmente la aparición de las formas polimórficas se describe de forma fortuita dentro del desarrollo farmacéutico e incluso en el tiempo de vida de anaquel. Son resultado de las condiciones del proceso de fabricación y estabilidad de un compuesto. En la Figura 2.1 se observan mediante microscopía electrónica los polimorfos del paracetamol.

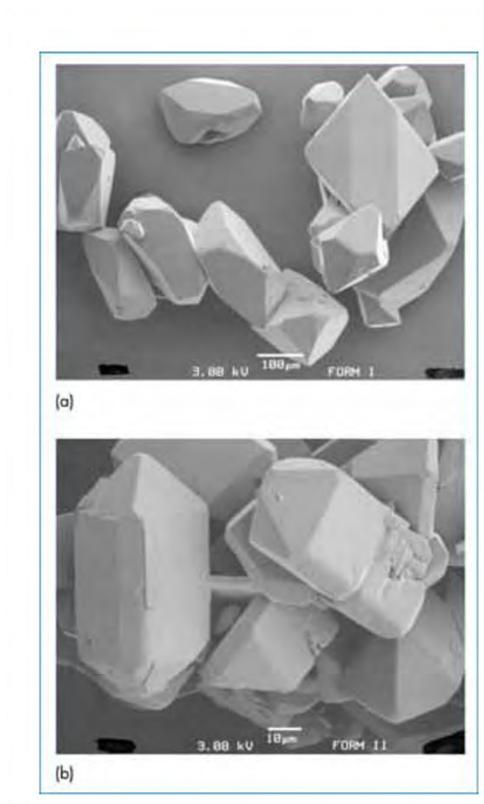


Figura 2.1 Microscopía electrónica que muestra la estructura cristalina Forma I (a) y Forma II (b) del paracetamol

La importancia de los polimorfos radica principalmente en su disolución y estabilidad. El efecto práctico de cambiar el polimorfo yace, por lo tanto, en

la velocidad de disolución del producto terminado y, potencialmente, su efecto sobre la biodisponibilidad, o un cambio en el perfil de estabilidad a largo plazo.

La inventiva de los polimorfos es controversial debido a que, como se mencionó antes, no son considerados como invenciones y ,adicionalmente, resulta obvio que tras la aparición de una estructura polimórfica existan diferentes polimorfos adicionales.

Las patentes que incluyen reivindicaciones que se basan en estructuras polimórficas se hacen cada vez más frecuentes, y su importancia descansa en su capacidad de detener o retrasar la aparición de medicamentos genéricos, formando parte de la estrategia evergreening.

Los solvatos e hidratos generalmente no son de naturaleza inventiva, dado que en la mayoría de las ocasiones se producen de manera obvia, no obstante, como en el caso de las sales farmacéuticas, si demuestran mediante evidencia suficiente en la memoria descriptiva de la patente, que mejoran la eficacia de una molécula respecto a su base, es posible que se conceda la protección solicitada.

- Reivindicaciones tipo Markush<sup>4</sup>

Son reivindicaciones que están diseñadas con el objetivo de abarcar un amplio grupo o familia de compuestos. Las llamadas “reivindicaciones Markush” se caracterizan por que se componen de una estructura principal que caracteriza la reivindicación a partir de la cual se desprenden diversos

sustituyentes, llegando éstos a abarcar un gran número de grupos funcionales, con lo cual se protegen un gran número de principios activos. Se las puede utilizar para obtener una amplia cobertura de patentes que incluya un gran número de compuestos cuyas propiedades no han sido probadas, sino que se han supuesto de manera teórica a partir de la equivalencia con otros compuestos incluidos en la reivindicación. Por consiguiente, la aceptación de las reivindicaciones tipo Markush genera derechos sobre un conjunto de compuestos extremadamente amplio, sin mediar ensayo o experimentación previa. Es importante señalar que estas reivindicaciones se soportan en los ejemplos descritos en la memoria descriptiva de la patente, por lo que su naturaleza inventiva se avala en el proceso de síntesis y la amplia experimentación que se llevó a cabo durante dicho proceso. Suelen incluirse como reivindicaciones adicionales independientes, dentro de la misma patente, los compuestos específicos que en realidad si se pudieron reproducir de manera experimental, y cuya altura inventiva está debidamente soportada en la memoria descriptiva.

A pesar de abarcar un gran número de compuestos, el alcance de las reivindicaciones Markush se limita aquello que efectivamente se puede reproducir mediante lo divulgado en la memoria descriptiva.

Las reivindicaciones Markush se identifican rápidamente debido a que, se componen de una molécula general que, a su vez, se compone diversos diversos sustituyentes o grupos funcionales, los cuales se encuentran descritos en la misma reivindicación, o en reivindicaciones dependientes posteriores.

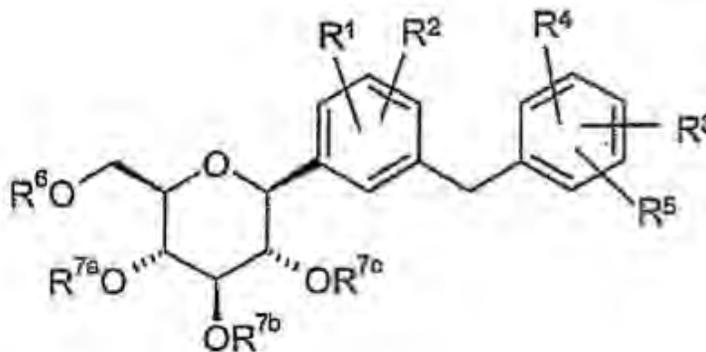


Figura 2.1 Ejemplo de estructura en patente tipo Markush

La aparición cada vez mayor de los medicamentos biotecnológicos ha obligado a una evolución natural de las reivindicaciones Markush en estas áreas. Las moléculas biotecnológicas generalmente prescinden de los sustituyentes comunes de las moléculas clásicas, teniendo en lugar de grupos funcionales, amplias cadenas ramificadas de aminoácidos o de proteínas, sin embargo, mantienen la estructura general de las reivindicaciones tipo Markush; una estructura principal con diversos sustituyentes con la finalidad de ampliar el alcance de la protección a un gran número de compuestos.

- Reivindicaciones de proceso

El proceso de producción de un medicamento representa un mecanismo de ingenio que conjunta diversas disciplinas que no se limitan únicamente al ámbito químico, por el contrario, en diversas ocasiones implica un nivel de inventiva que se puede considerar como patentable.

Los diversos mecanismos de síntesis de una molécula han forzado la aplicación de métodos inventivos que favorezcan la pureza del producto final y fortalezcan la eficiencia de procesos precedentes, lo cual en sí mismo, requiere una inversión de inventiva considerable , sin embargo, desde otro punto de vista se puede considerar que la protección de procesos de producción puede implicar una apropiación de la tecnología existente con la finalidad de ampliar el alcance de protección de un producto farmacéutico, por lo que se debe tener un amplio criterio y conocimiento profundo del estado previo del arte para poder determinar si una proceso cumple con los requisitos inventivos para gozar de la protección de una patente.

Los procesos de fabricación de productos biotecnológicos representan una un caso especial dentro de los procesos farmacéuticos, debido a la repercusión que tienen éstos en el producto final, es decir, una modificación mínima en el proceso de producción de un medicamento biotecnológico puede provocar que no se obtenga el producto deseado, o que su concentración sea considerablemente menor a lo planeado. Por lo anterior, se tiene cierta consideración a la protección de procesos biotecnológicos, incluso existen casos en donde un solo proceso se encuentra protegido por una gran cantidad de patentes, con la finalidad de tener un mayor control dentro del mismo. En 1993, una enmienda estatutaria sobre la ley estadounidense determinó que una reivindicación sobre un procedimiento biotecnológico no sería obvia si incluye materiales de partida nuevos y no obvios o si produce un resultado nuevo y no obvio.<sup>4</sup>

- Reivindicaciones de enantiómeros<sup>4</sup>

Un compuesto que tiene un centro asimétrico (un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes) puede existir en forma de dos estereoisómeros. Los estereoisómeros son análogos a una mano derecha y una mano izquierda. Se consideran imágenes especulares no superponibles, y por consiguiente son moléculas diferentes, a dichas moléculas se les denomina *enantiómeros*.

Los enantiómeros poseen características fisicoquímicas independientes y diferenciables; una de las más importantes es la rotación óptica, la cual representa una propiedad importante de caracterización.

La protección de los compuestos ópticamente activos ha sido explotada dentro del campo de las patentes tomando como base la diferencia terapéutica que tienen respecto a su compuesto racémico (compuesto con relación enantiomérica 1:1). La diferencia terapéutica entre enantiómeros puede ser tan grande, que incluso uno de ellos puede ser terapéuticamente efectivo y el otro puede ser tóxico en cantidades mínimas, tal es el caso de la talidomida, cuya mezcla racémica fue puesta a la venta con la finalidad de reducir los síntomas asociados a los malestares generales del embarazo, sin embargo, no se tomó en cuenta que uno de los enantiómeros presentes en la mezcla presentaba un efecto teratógeno sobre los fetos de las madres, provocando una gran cantidad de partos con infantes que presentaron deformidades considerables.

Cuando, dentro del desarrollo de un nuevo compuesto, se detecta la presencia de actividad óptica, es común realizar pruebas fisicoquímicas con la intención de probar cuál enantiómero presenta una mayor eficacia, dado que se acepta que un isómero óptico puede tener distinta actividad que el otro miembro del par, y por lo tanto es de esperar que al menos uno de los isómeros tenga una actividad muy superior en comparación con el racemato (compuesto racémico).

Un enantiómero individual (de un principio activo que fue previamente registrado en el organismo de salud como racemato) podrá ser registrado si posee niveles adecuados de calidad, seguridad y eficacia. La protección de los enantiómeros resulta en controversia, debido que, una vez registrado el racemato resulta obvio para un experto en la materia la presencia de enantiómeros, por consiguiente, no representan innovación alguna. Para algunos autores (Correa, 2008), los enantiómeros individuales no deben considerarse patentables cuando la mezcla racémica se encuentra revelada. No obstante, podrán ser patentables los procesos para la obtención de enantiómeros individuales, si son novedosos y poseen actividad inventiva.

- Reivindicaciones de metabolitos activos y profármacos<sup>4</sup>

En ocasiones el efecto terapéutico puede no estar asociado directamente a una molécula sino a un metabolito secundario, producto del metabolismo de dicha molécula en el organismo. A pesar de que, por definición, los metabolitos secundarios no deben ser considerados invenciones como tal,

pueden tener perfiles de seguridad y eficacia distintos de los de la molécula madre, además de requerir un alto grado de capacidad inventiva para lograr adecuados niveles de concentración en el organismo, que puedan provocar el efecto terapéutico deseado sin la aparición de efectos secundarios.

Se denomina profármaco o prodroga a un derivado biológicamente inerte de una molécula, que experimenta una conversión enzimática *in vivo* para liberar el principio farmacológicamente activo. Existen tres objetivos básicos para el desarrollo de profármacos:<sup>6</sup>

1. Farmacéutico: mejorar la solubilidad, la estabilidad química y las propiedades organolépticas; disminuir la irritación y/o el dolor después de la administración local; y reducir los problemas relacionados con la tecnología farmacéutica del agente activo.
2. Farmacocinética: mejorar la absorción (por vía oral y por vías no orales); disminuir el metabolismo presistémico; aumentar la administración selectiva de órgano / tejido del agente activo.
3. Farmacodinámica: disminuir la toxicidad y mejorar el índice terapéutico; diseñar entidades químicas individuales que combinen dos fármacos (estrategia de combinación terapéutica).

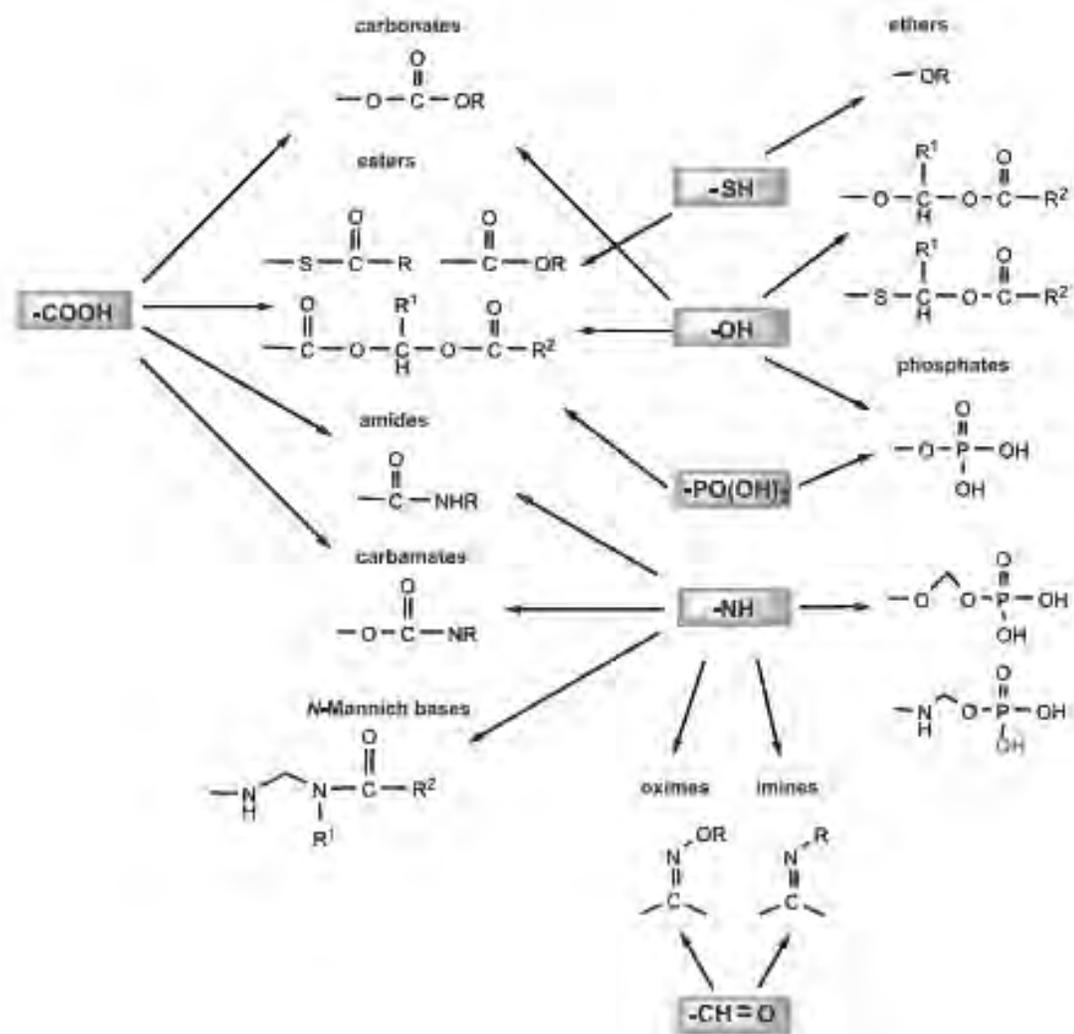


Figura 2.2 Principales grupos funcionales para el diseño de profármacos (Prodrugs: A challenge for the drug development<sup>5</sup>)

La protección de profármacos se considera una manera de ampliar la protección del principio activo base, sin embargo, dicha protección deberá

otorgarse siempre y cuando se compruebe mediante evidencia dentro de la memoria descriptiva, que el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto que será liberado.

- Reivindicaciones de métodos de tratamiento

Los métodos de tratamiento no se refieren directamente a un producto farmacéutico en sí, sino a la manera que es utilizado para obtener los efectos deseados. El tratamiento en cuestión puede hacer referencia a una profilaxis, a un régimen con características técnica definidas, a un lugar específico de aplicación, entre otros.

No se considera como patentable las reivindicaciones que describen métodos de tratamiento médico, diagnóstico y cirugía.

Las reivindicaciones de métodos de tratamiento deben ser específicas en cuanto a su descripción, por su naturaleza de método, con el propósito de dejar en claridad los aspectos a proteger de la invención.

- Reivindicaciones de uso

La protección del uso de un producto farmacéutico es una práctica controversial debido a las implicaciones comerciales y económicas que implican el otorgamiento de diversas patentes independientes de uso de un mismo fármaco.

Las reivindicaciones de primer uso de un fármaco suelen otorgarse con cierta facilidad siempre y cuando la novedad y la inventiva se encuentren adecuadamente respaldadas en la memoria descriptiva de la patente, sin embargo, el otorgamiento de protección a un segundo uso genera controversia debido a que suele utilizarse este medio como una estrategia comercial para ampliar el tiempo de protección de un fármaco. La principal objeción respecto a éste tipo de patente hace referencia a falta de novedad y aplicación industrial, sin embargo, la búsqueda de diversos usos terapéuticos para un fármaco deja de implicar en varios casos una inventiva suficiente para que se considere el otorgamiento de la protección. De igual manera, los segundos usos terapéuticos pueden ser considerados análogos de un método de tratamiento terapéutico, lo que los haría no patentables. Por lo anterior es importante someter a un juicio importante y objetivos del producto con la finalidad de que cumpla con los requisitos de patentabilidad necesario sin fomentar prácticas de estrategia comercial que límite la entrada de medicamentos genéricos.

## **2.2 Tamaño de partícula<sup>7</sup>**

El tamaño de partícula es una característica fisicoquímica de los principios activos inherente a sus enlaces intra e inter atómicos y forma parte fundamental de la morfología de las moléculas.

La determinación y el control del tamaño de partícula adquiere especial relevancia en el desarrollo farmacéutico y la preformulación de medicamentos debido a las implicaciones que tiene en la seguridad, eficacia, estabilidad, y viabilidad de formas farmacéuticas, así como de procesos de manufactura; para el desarrollo de tabletas con fármacos con una pobre solubilidad en agua, la reducción del tamaño de partícula beneficia de manera considerable la disolución de los principios activos, y con ello la biodisponibilidad. De igual manera, el tamaño de partícula de los principios activos y de los excipientes en el desarrollo de una tableta beneficia la porosidad y la fluidez.

Debido a lo anterior, la determinación del tamaño de partícula ha adquirido gran relevancia, no únicamente en el desarrollo farmacéutico, si no también, en el área regulatoria, ya que las modificaciones en las especificaciones de dicho parámetro han mostrado gran interés por parte de las agencias regulatorias respectivas, en gran medida a causa a los beneficios y desventajas para la biodisponibilidad de un medicamento que ello conlleva.

La forma de las partículas representa una parte fundamental dentro de la determinación del tamaño de partícula. Dentro de una definición simplista del tamaño de partícula se podría decir que su medición podría determinarse fácilmente midiendo el diámetro de un número representativo de partículas, sin embargo, debido a la gran variedad de estructuras tridimensionales que presentan las partículas se dificulta la medición estadística representativa. La variedad de formas

que presentan las partículas se pueden generalizar mediante la caracterización mostrada en la figura 2.3;

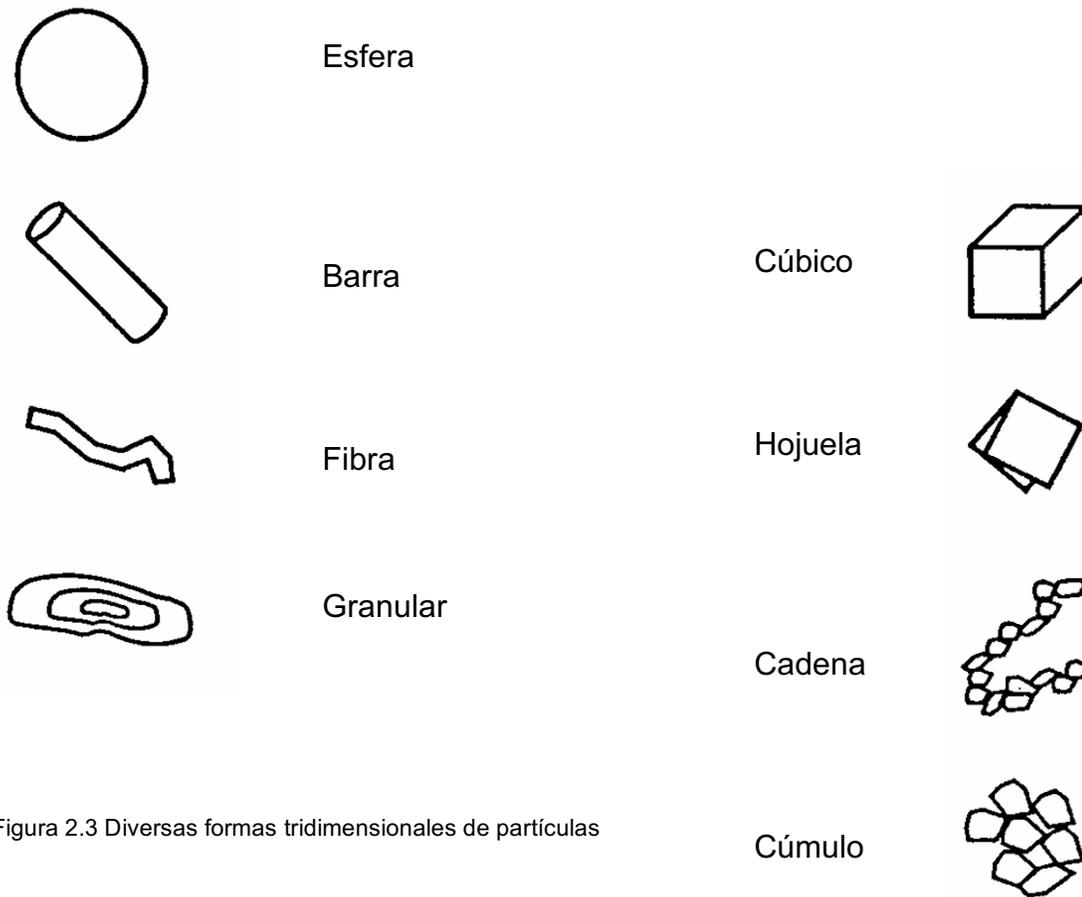


Figura 2.3 Diversas formas tridimensionales de partículas

A partir que el tamaño de las partículas adquirió relevancia dentro del desarrollo farmacéutico, los métodos para la determinar la *distribución del tamaño de partícula* se desarrollaron con mayor rapidez y precisión. Una manera de poder construir una curva de distribución de frecuencia es mediante el conteo de un determinado número de partículas de un área determinada respecto a un área total. La distribución ideal es una curva “normal” o distribución de Gauss, tal como se

muestra en la figura 2.4. La desviación estándar proporciona un parámetro que indica la uniformidad del tamaño de partículas dentro de la muestra.

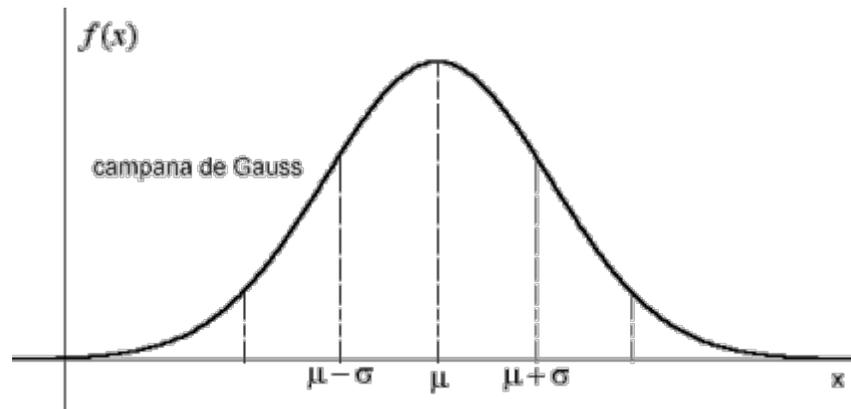


Figura 2.4 Gráfica de distribución normal o campana de Gauss<sup>8</sup>

Debido a los diferentes procesos a los que se someten las materias primas, entre los que se incluyen diversas operaciones unitarias, la distribución del tamaño de partícula puede quedar sesgada, sin embargo, dicha distribución puede ser normalizada mediante el trazado de una curva Frecuencia vs logaritmo del tamaño de partícula.

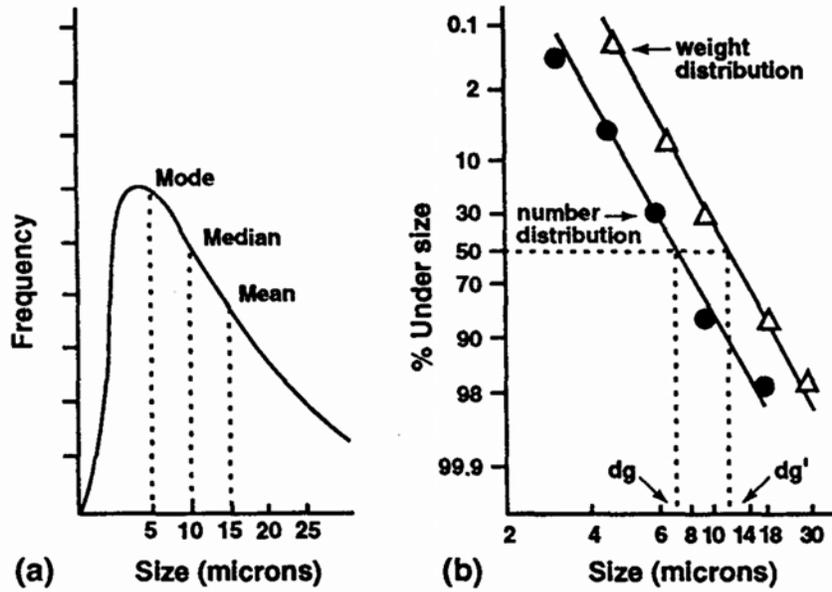


Figura 2.5 Normalización de curva sesgada de distribución de tamaño de partícula. (a) curva sesgada (b) Distribución logarítmica normal<sup>7</sup>

En la Figura 2.5 se puede observar que el logaritmo del tamaño de partícula equivalente al 50% de la distribución es denominado diámetro promedio geométrico ( $d_g$ ), el cual es equivalente al diámetro medio.

Cuando se realiza la determinación de distribución de tamaño de partícula es importante especificar si los datos representados hacen referencia al tamaño de partícula o al peso de la partícula. Existen diversas ecuaciones que relacionan matemáticamente ambos conceptos con la intención de poder realizar conversiones de diámetros, entre las que se encuentran las ecuaciones de Hatch-Choate<sup>9</sup>.

### 2.2.1 Muestreo

A menudo se encuentra que los sólidos divididos (polvos, gránulos, etc.) se segregan por tamaño cuando se agitan. Las partículas pequeñas tienden a acumularse hacia el fondo del contenedor, las más grandes en la parte superior (el llamado "Efecto de las nueces de Brasil"). Los montones tienden a acumular a las partículas más grandes hacia el exterior al rodar sobre partículas más pequeñas. Por lo tanto, cuando se realiza un muestreo es importante eliminar los efectos de dicha *segregación*. Si no se toma esta precaución, los resultados del tamaño de partícula, las mediciones del área de superficie y, a veces, las mediciones de porosidad pueden ser muy sesgados.

Para poder obtener una distribución de tamaño de partícula adecuada, es necesario realizar un muestreo representativo del lote requerido, sin embargo, esto suele dificultarse debido a la poca hominización de las partículas que, en ocasiones, existe en los lotes de muestreo, y a la segregación que sufren las mismas.

Uno de los métodos más confiables de muestreo consiste en la utilización del Rifle giratorio<sup>9</sup>, el cual ofrece una capacidad superior y demostrada para producir muestras representativas precisas de manera eficiente y consistente, prácticamente sin operador error y poco prejuicio.

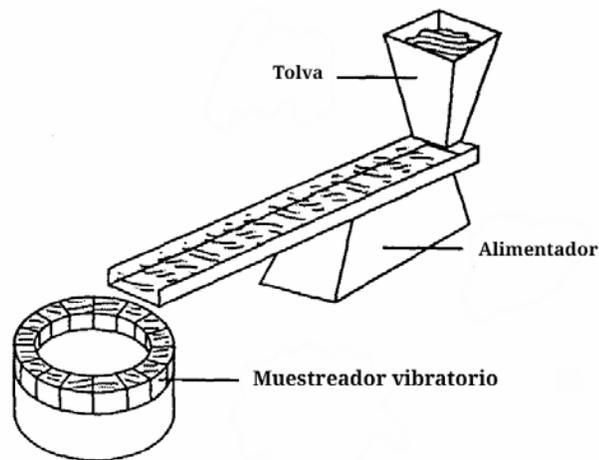


Figura 2.6 Rifle giratorio usado para recolectar muestras'

El uso de Rifle giratorio, Figura 2.6, es una herramienta destacable para el tratamiento de muestras a escala industrial, debido a la capacidad de materia prima que es capaz de procesar en un corto periodo de tiempo, con obstante cuando se intenta realizar el análisis de tamaño de partícula a muestras pequeñas es preferible utilizar un muestreo que requiera una cantidad menor de materia prima.

Independientemente del tipo de muestreo que se utilice es necesario asegurar que exista una correcta homogenización de la materia a analizar y que la muestra sea representativa del lote.

## 2.2.2. Métodos de determinación de tamaño de partícula

Existen diversas técnicas para determinar la distribución del tamaño de partículas, algunas de ellas están enfocadas a la medición a gran escala, y otras a la medición de muestra de tamaño reducido, sin embargo, un factor determinante para el elección del método adecuado es su sensibilidad para la determinación de partículas menores a una micra o micrómetro ( $\mu\text{m}$ ).

### 2.2.2.1 Microscopía

La microscopía tiene como ventaja proporcionar una representación directa y visual de las partículas medidas, por lo que, además de poder medir el tamaño de las partículas, es posible determinar aspectos morfológicos de la muestra, tales como la forma, hábito cristalino y la homogenización. Para realizar la determinación por microscopía no se requiere una gran cantidad de materia prima, por lo que, es posible utilizar métodos de muestreo simples, que no impliquen equipamiento especializado, con lo cual se minimizan los gastos que ello conlleva, así como las variables inherentes al mismo como la calibración y el mantenimiento. Incluso cuando otras técnicas son utilizadas se recomienda realizar la determinación por medio de microscopía para confirmar los datos obtenidos. Es posible realizar la determinación mediante un microscopio óptico bifocal como el que se muestra en la figura 2.7.

El rango óptimo de tamaño para analizar partículas por microscopía es de aproximadamente de 0.25 a 100  $\mu\text{m}$ . Lo anterior dependiendo también de la capacidad de microscopio utilizado y la escala que maneje. La apropiada utilización de un microscopio dependerá de su poder de resolución, magnificación, y profundidad de campo.

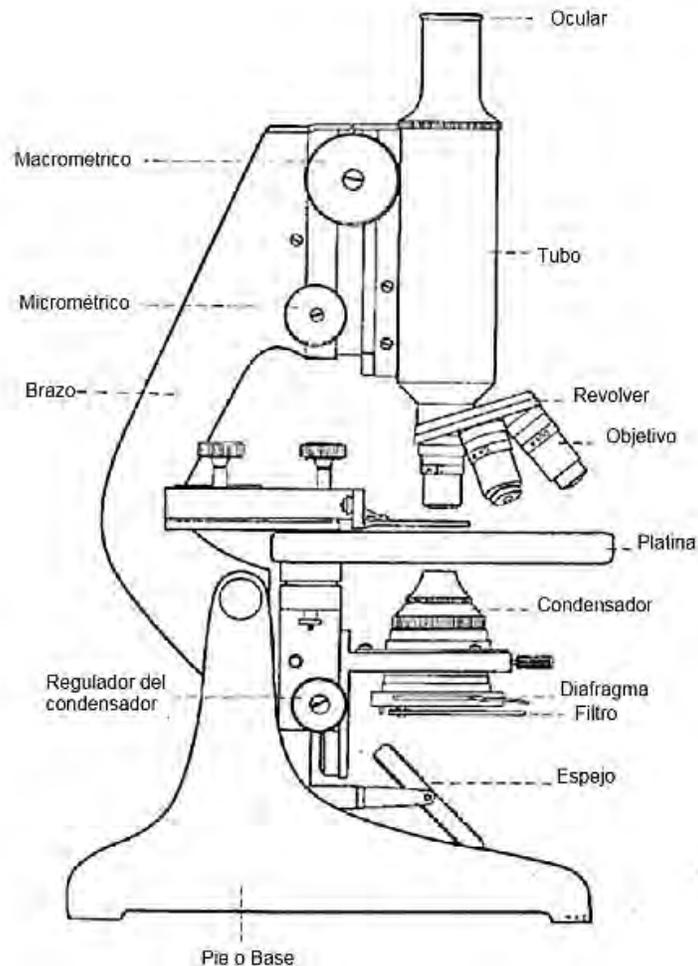


Figura 2.7 Diagrama de un microscopio óptico y sus componentes

El poder de resolución de un microscopio puede ser calculado de manera razonable mediante la fórmula;

$$R = \frac{\lambda}{2 NA}$$

En donde;

R = poder de resolución ( $\mu\text{m}$ )

Lamda = longitud de onda de la luz empleada.

NA = apertura numérica del lente (en microscopios de alta fidelidad NA=1.4)

Antes usar un microscopio para llevar a cabo una medición de partícula es necesario realizar una calibración, la cual se realiza con un micrómetro con una escala linear graduada. El micrómetro se alinea con el ocular para determinar la longitud por división de escala ocular. Entonces, el ocular puede ser utilizado para determinar el diámetro de las partículas de un campo de visión. Cuando suficientes partículas son medidas, la longitud promedio de las partículas puede ser media mediante la siguiente fórmula;

$$d_{ln} = \frac{\sum d_x \Delta n}{\sum \Delta n}$$

n = número de partículas por rango

También es posible realizar la determinación mediante cuadrículas estandarizadas.

La cuadrícula de Patterson-Cawood presenta discos graduados en series aritméticas, mientras que los discos cuadrículados de Porton se encuentran graduados en series basados en la raíz de dos, los cuales se encuentran ilustrados

de manera comparativa en la figura 2.8. Los discos cuadrículados de Porton tiene una aplicación de mayor alcance, ya que permiten la medición de estructuras mucho más irregulares. A diferencia de la determinación con micrómetro, la medida de las partículas con una cuadrícula proporciona el área de la partícula, a partir de la cual, la superficie promedio puede ser determinada mediante la siguiente fórmula;

$$d_{sn} = \sqrt{\frac{\sum d_x^2 \Delta n}{\sum \Delta n}}$$

n= número de partículas por rango

Las cuadrículas estandarizadas contiene círculos graduados con una medida conocida, lo cuales son superpuestos hasta encontrar el que mejor se adapte a la partícula objetivo, entonces el área superficial se puede utilizar para medir el tamaño de la partícula.

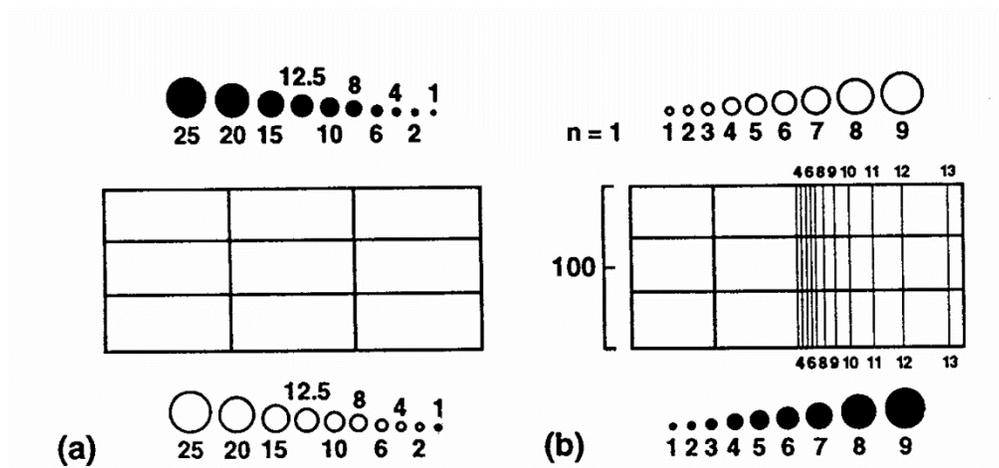


Figura 2.8 Cuadrícula y círculos graduados de (a) Patterson-Cawood y (b) Porton<sup>7</sup>

El diámetro geométrico promedio ( $d_g$ ) es una medida de gran utilidad para realizar una comparativa entre el diámetro microscópico obtenido experimentalmente y el estimado en el proceso de tamizado. Únicamente es necesario obtener el antilogaritmo de la siguiente ecuación para obtener el diámetro geométrico promedio ( $d_g$ ).

$$\log d_g = \frac{\sum(n \log d)}{\sum n}$$

n= número de partículas por rango

Los métodos anteriormente descritos son particularmente útiles para la determinación del tamaño de partículas esféricas, ya que poseen diámetros lo suficientemente definidos para poder realizar una determinación estable. No obstante, para determinar el tamaño de partículas no esféricas se utilizan otros métodos con criterios particulares;

- El diámetro de Feret ( $d_F$ ) es la distancia entre dos planos tangentes paralelas que tocan la superficie de la partícula en sus lados opuestos;

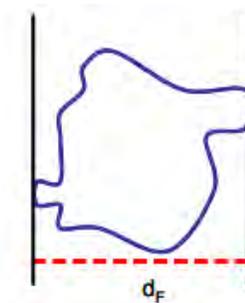


Figura 2.9 Diámetro de Feret

- El diámetro de Martin ( $d_M$ ) representa la longitud de la línea que divide por la mitad o bisecta la imagen de la partícula;

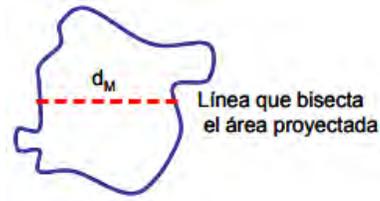


Figura 2.10 Diámetro de Martin

- El diámetro del área proyectada ( $d_A$ ) representa el diámetro de un círculo cuya área se asemeja al área proyectada de la partícula;

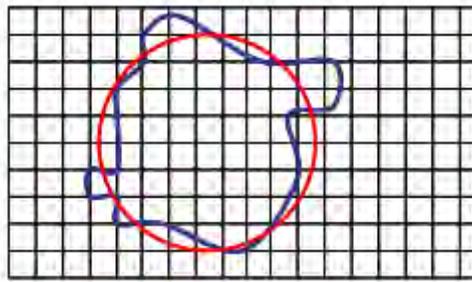


Figura 2.11 Diámetro del área proyectada ( $d_A$ )

$$d_A = \left( \frac{4A}{\pi} \right)^{1/2}$$

El diámetro de área proyectada proporciona la mejor estimación del área diagonal de la partícula, sin embargo, en el caso de partículas especialmente irregulares no es muy utilizada, como es el caso de partículas en forma de agujas o fibras.

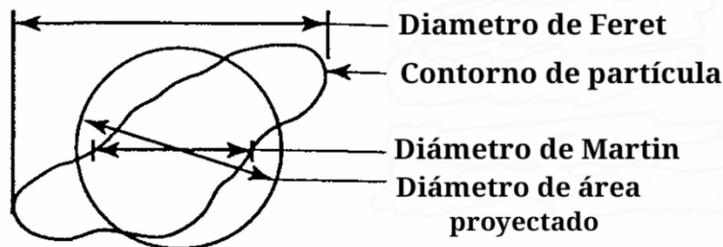


Figura 2.12 Comparativa de (a) diámetro de Feret, (b) diámetro de Martin y (c) diámetro del área proyectada<sup>7</sup>

En la figura 2.12 es posible apreciar una comparativa de las diversas formas de medir una partícula, de acuerdo a su morfología estructural.

Un análisis microscópico completo de principios activos de interés farmacéutico debe incluir el rango de tamaño, diámetro de partícula promedio ( $d$ ), número de partículas por rango ( $n$ ), porcentaje de partículas por rango y porcentaje acumulado de partículas por rango. La Sociedad Americana de Pruebas y Materiales (The American Society of Testing and Materials and Testing) recomienda que el número de partículas medidas en un tamaño de rango específico debe ser de al menos 25, sin embargo, para incrementar la exactitud de los resultado es necesario aumentar el número de partículas<sup>10</sup>.

Una de las principales desventajas del análisis de partículas por medio de la microscopia radica principalmente en las variables introducidas debido al analista; debido a que es análisis se debe realizar de manera minuciosa e intensiva, la fatiga del analista y la subjetividad al momento de examinar la muestra, pueden influir en los resultados del análisis de partícula. Se han desarrollado diversos métodos para

evitar la influencia del operador, sin embargo, el análisis de partículas mediante microscopía sigue siendo un método viable y ampliamente utilizado debido a sus considerables ventajas.

Una alternativa para limitar la interferencia del analista en el conteo de partículas mediante microscopía óptica es la introducción de un Analizador de Imagen (IA) computarizado, el cual, procesa y analiza imágenes digitalizadas. Una importante ventaja del Analizador de imagen consiste en la mejora de la imagen respecto a la obtenida mediante la microscopía óptica, además de proporcionar parámetros morfológicos de las partículas de manera rápida. Para la determinación de tamaño de partícula se utilizan estándares de tamaño conocido que aseguran la precisión de las determinaciones.

Para cualquier método de microscopía que se utilice, la preparación de la muestra representa un papel importante en el resultado final de las determinaciones. Las partículas deben ser dispersadas en una cantidad suficiente procurando, no generar aglomeraciones, en una superficie de vidrio. De igual manera, al momento de manipular la muestra, se recomienda tener especial cuidado de no utilizar objetos metálicos, como espátulas, que puedan modificar la morfología de las moléculas.

Suspender la muestra en un líquido en el cual no sea soluble, facilita la dispersión de las partículas que suelen generar aglomerados que dificultan su análisis. No obstante, al utilizar un líquido se debe verificar que posea un índice de refracción diferente al de la muestra, ya que, de lo contrario se generará un efecto de invisibilidad de las partículas. Una vez, realizada la suspensión se puede colocar un cubreobjetos sobre la misma para dispersar la muestra, y posteriormente realizar un aligera presión para evitar una posible aglomeración de partículas.

La elección del campo visual a analizar requiere de una correcta manipulación de la muestra, ya que es necesario iniciar el conteo correspondiente desde un campo que no contenga conglomerados de partículas y que permita una completa visualización morfológica de las partículas. Una vez localizado el campo visual adecuado, el conteo requiere de un desplazamiento óptico por parte del analista, a criterio del mismo, apelando a su habilidad para no repetir campos visuales, evitando con ello que se realicen conteos repetidos de las partículas.

#### 2.2.2.2 Tamizado

El tamizado proporciona barreras mecánicas mediante las cuales se pueden separar partículas de acuerdo a su tamaño de partícula.

Se utiliza para separar partículas grandes con un tamaño específico de otras más pequeñas. Se vierten los sólidos sobre una superficie perforada o tamiz, que deja pasar las partículas pequeñas, y retiene las de tamaños superiores, o “rechazos”, y posteriormente se realiza una agitación por un tiempo determinado para recolectar y pesar las muestras que pasaron a través del tamiz.

El producto que pasa por un tamiz se divide en dos fracciones;

1. *Rechazo*; fracción de la muestra con tamaño superior al tamiz de la malla, por lo que al no atravesarla, queda por encima.
2. *Cernido*. Fracción de la muestra que atravieza la malla y por consiguiente se recoge por debajo de la misma.

La tamización generalmente requiere la utilización de diversos tamices, lo cuales están constituidos por mallas cuadradas, formadas por hilos de acero inoxidable, latón o de bronce para tamaños grandes, y de propileno para tamaños pequeños.

Un tamiz puede efectuar solamente una separación en dos fracciones. Estas fracciones se llaman fracciones de tamaño no especificado, debido a que, aunque se conoce el límite superior o inferior del tamaño de las partículas que contiene, se desconoce su tamaño real.

Se denomina diámetro de tamiz ( $d_s$ ) a la dimensión de la partícula que pasa a través de la apertura cuadrada, como la que se muestra en la figura 2.13;

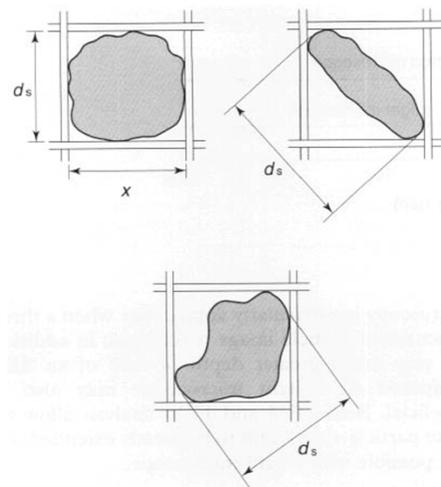


Figura 2.13 Diámetro de tamiz ( $d_s$ ) de partículas de diferentes formas<sup>11</sup>

Tabla 2.1 Aperturas de tamices Estándar	
Número asignado	Apertura del tamiz
2	9.5 mm
3.5	5.6 mm
4	4.75 mm
8	2.36 mm
10	2.00 mm
14	1.40 mm

16	1.18 mm
18	1.00 mm
20	850 $\mu\text{m}$
25	710 $\mu\text{m}$
30	600 $\mu\text{m}$
35	500 $\mu\text{m}$
40	425 $\mu\text{m}$
45	355 $\mu\text{m}$
50	300 $\mu\text{m}$
60	250 $\mu\text{m}$
70	212 $\mu\text{m}$
80	180 $\mu\text{m}$
100	150 $\mu\text{m}$
120	125 $\mu\text{m}$
200	75 $\mu\text{m}$
230	63 $\mu\text{m}$
270	53 $\mu\text{m}$
325	45 $\mu\text{m}$
400	38 $\mu\text{m}$

Para producir una distribución de tamaño de partícula aceptable, el peso total debe estar dentro del 0.5% de la masa original, además de haber utilizado un mínimo de 5 tamices. El reporte de los datos del tamaño de partícula de un principio activo debe considerar los siguientes parámetros;

1. Número de tamices utilizados
2. Apertura del tamiz
3. Masa recolectada en cada tamiz
4. Porcentaje de la muestra recolectada en cada tamiz
5. Porcentaje acumulado de la muestra recolectada en cada tamiz
6. Porcentaje de la muestra que paso a través de cada tamiz

Es posible graficar el tamaño de partícula vs el porcentaje acumulado de partículas para determinar el diámetro de peso promedio geométrico ( $d_g'$ ), es decir, el tamaño correspondiente al 50% de las determinaciones. En una gráfica con una distribución normal se obtiene una línea recta;

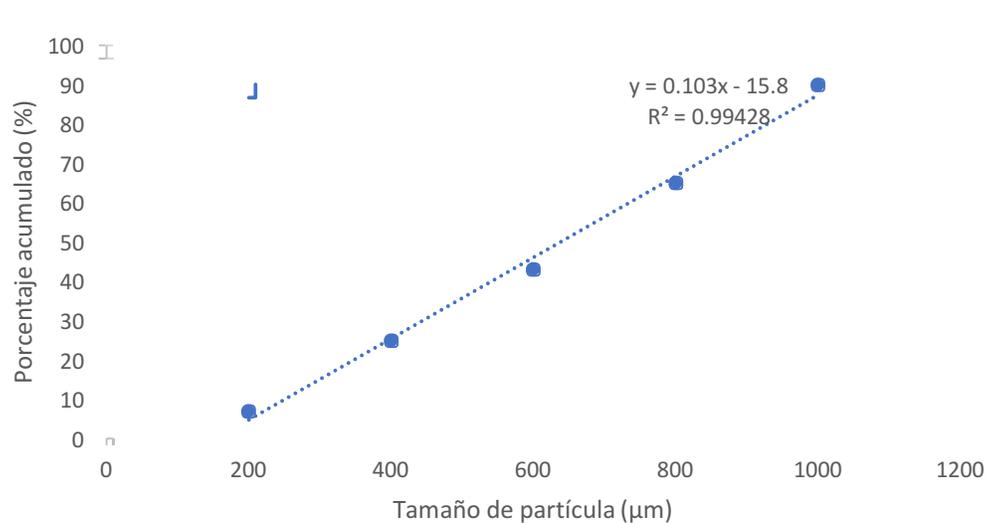


Figura 2.14 Datos de tamizado de lactosa anhidra de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza

Al calcular la pendiente de la gráfica resultante, se obtiene otro parámetro de interés,  $d_g$ , el cual tiene relación con la dispersión de la muestra; un sistema monodisperso tiene un valor de una unidad, mientras que valores mayores a uno están relacionados con sistemas polidispersos. Cuando se realizan procesos de molienda o micronización de polvos, cuya finalidad es la homogenización de la muestra, siempre se prefieren valores lo más cercanos a la unidad.

El tamizado siempre se considera un método rápido y eficaz para determinar, e incluso modificar o adaptar, el tamaño de las partículas, sin embargo para poderse

llevar a cabo de manera satisfactoria es necesario tomar en cuenta las siguientes consideraciones;

- Cantidad de la muestra
- Forma de las partículas
- Contenido de humedad de la muestra
- Atracción electrostática
- Tendencia de la muestra a formar conglomerados que impidan su paso a través del tamiz

De igual manera, el tiempo y la técnica de agitación del tamiz, influyen considerablemente en los resultados obtenidos. El uso de varios operadores en el desarrollo de la determinación contribuye, también a aumentar la variación de los resultados, por lo que, es aconsejable el uso de agitadores mecánicos con tiempos y revoluciones estandarizadas, como el Tamizador mecánico Taylor mostrado en la figura 2.15;



Figura 2.15 Tamizador Taylor Ro Trap Rx-29

Un método alternativo de tamizado, es el proceso de *tamización por corriente de aire (Air-jet)*, en el cual se emplea un doble mecanismo de presión-succión. Por una parte del tamiz se introduce aire a presión, con la finalidad de conducir las partículas a través de las aperturas de las mallas, y por otra parte se genera vacío. Este método de tamizado se emplea con frecuencia para la obtención de partículas de un tamaño de entre 50 y 70  $\mu\text{m}$ , sin embargo, la fiabilidad de sus resultados depende en gran parte de la capacidad de las partículas de dispersarse correctamente en la corriente de aire sin formar aglomerados de partículas.<sup>11</sup>

#### 2.2.2.3 Método de detección de zona eléctrica

La Detección de zona eléctrica, también llamado principio de Coulter, es el fundamento teórico del Contador Coulter y Elzone. En un principio, las partículas son suspendidas en un medio de conducción eléctrica. La suspensión que contiene las partículas de interés, fluye a través de un pequeño orificio o abertura en donde se encuentra un electrodo inmerso. La resistencia a la corriente entre los electrodos, se determina mediante el tamaño de la apertura y resistencia del electrolito. A medida que cada muestra entra en la apertura, desplaza un volumen de solución de electrolito igual a su propio volumen sumergido, cambiando momentáneamente la resistencia y creando un pulso eléctrico; por lo que se genera el conteo de la partícula. En una solución electrolítica de cloruro de sodio, el cambio en la resistencia,  $\Delta R$ , se relaciona con el diámetro de la partícula ( $d$ ) mediante la siguiente ecuación;

$$\Delta R = \frac{53d^3}{D^4}$$

en donde  $D$  es el diámetro de apertura del orificio.

La elevación de cada pulso es, en consecuencia, directamente proporcional al volumen de la partícula;

$$V = kt_L AI$$

en donde  $k$  es la constante de calibración determinada experimentalmente,  $t_L$  es el límite de volumen,  $I$  es la corriente de apertura, y  $A$  representa el factor de amplificación.

Los contadores de detección de zona eléctrica de mayor difusión comercial (Coulter Electronics) son capaces de analizar partículas que se encuentran en un rango aproximado de 1200 a  $0.4 \mu\text{m}$ .

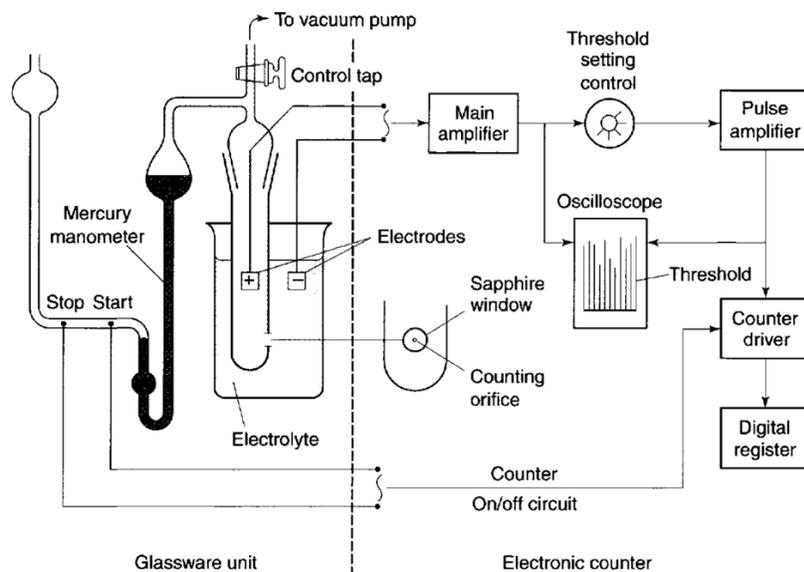


Figura 2.16 Diagrama de funcionamiento de un contador de detección de zona eléctrica<sup>23</sup>

Debido a que, la muestra se trata en una solución electrolítica, es importante tener a consideración que los candidatos idóneos para el análisis mediante el método de detección de zona eléctrica, son aquellos polvos que se dispersan fácilmente en una solución electrolítica sin formar conglomerados. El uso de sonicación es una alternativa para mejorar la dispersión de las partículas. De igual manera, la alta concentración de la muestra puede provocar resultados alterados, por lo que se puede controlar la concentración de ésta mediante el uso de diluciones.

El método de detección de zona eléctrica tiene diversas aplicaciones en la industria farmacéutica como; la medida del crecimiento cristalino en las suspensiones, el monitoreo de la estabilidad de las emulsiones, el conteo de partículas en formulaciones parenterales, medición de molienda de los polvos y cambio en los excipientes durante el proceso de tableteado de formas sólidas.

#### 2.2.2.4 Dispersión de luz

Los instrumentos comerciales de dispersión de luz se basan en la teoría de difracción de Fraunhofer, la cual refiere a la difracción de luz estática, y se aplica a partículas con dimensiones más largas que la longitud de onda de la luz entrante. La luz láser pasa través de las partículas difractando la intensidad en un ángulo de distribución.

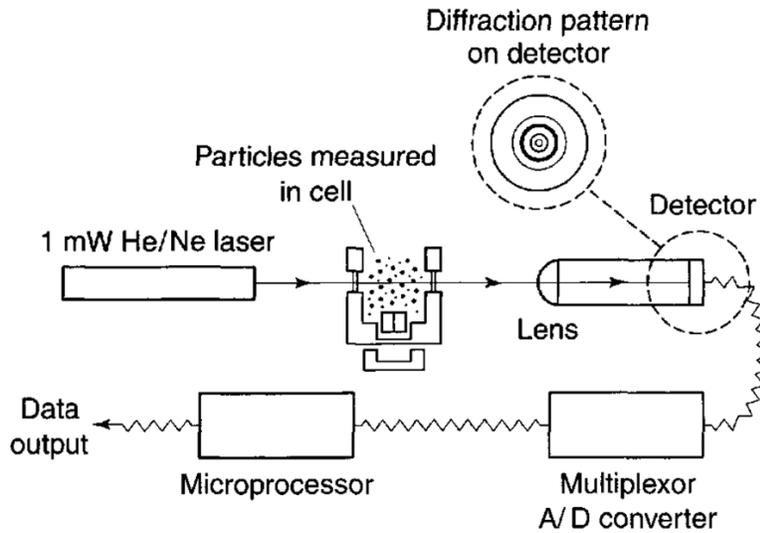


Figura 2.17 Diagrama de funcionamiento de medidor de partículas de patrón de difracción láser<sup>23</sup>

La mayoría de los instrumentos basados en el método de dispersión de luz generan el análisis de tamaño de partícula de manera automática, y presentan los datos en forma de graficas de distribución, sin embargo, algunos instrumentos solo miden el diámetro promedio.

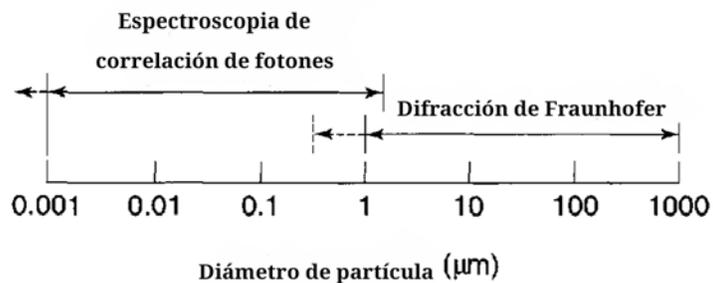


Figura 2.18 Rango de análisis de medidor de partículas de patrón de difracción láser<sup>11</sup>

### 2.2.3 Importancia del tamaño de partícula en los procesos farmacéuticos

Durante la descripción de los métodos de determinación de tamaño de partícula, se han mencionado su uso en diversas etapas del desarrollo farmacéutico, no obstante, el tamaño de partícula representa un factor determinante en todo el proceso farmacéutico, incluso en las etapas de molienda y mezclado de materias primas.

Las materias primas que son sometidas a procesos de micronización experimentan la influencia del tamaño de partícula en el rendimiento del producto; las partículas que presentan distribuciones estrechas generan rendimientos mayores que aquellas con distribuciones amplias, debido a gran variedad de partículas de gran tamaño.

El tamaño de partícula de los principios activos puede ser un factor de importancia en la uniformidad de los mezclados. La mezcla de partículas de diferente tamaño provoca que las partículas más pequeñas tiendan a desplazarse hacia abajo, lo cual genera un problema cuando se intenta mezclar fármacos de dosis menor con una gran cantidad de excipientes; se dificulta lograr un mezclado uniforme, y por consiguiente se obtienen importantes desviaciones en la cantidad del principio activo en la forma farmacéutica final.

Los problemas de uniformidad de contenido de fármacos de dosis bajas, ha provocado un mayor enfoque hacia el control del tamaño de partícula, estableciendo especificaciones de tamaño de partícula en las materias primas. Reduciendo el tamaño de partícula de los principios activos es posible resolver los problemas relacionados con la uniformidad de contenido de los fármacos de dosis bajas, sin

embargo, es importante encontrar el tamaño de partícula adecuado, ya que reducirlo en exceso conlleva a disminuir la uniformidad de contenido considerablemente, debido a que las partículas pequeñas tienden a ser más cohesivas y promover la aglomeración, dificultando con ello el mezclado.

El tamaño de partícula de los polvos, al formar parte de sus propiedades reológicas, influye en su fluidez, lo cual es de especial interés para la evaluar la viabilidad de una compresión directa en la producción de tabletas. Se considera que la tasa de fluidez incrementa con el tamaño de partícula, logrando su punto óptimo en un rango de 100-400  $\mu\text{m}$ , y posteriormente disminuye. Un excipiente en el que se le ha evaluado este comportamiento es la lactosa, la cual sufre de fragmentación cuando es compactada, sin embargo, se ha demostrado que dicha fragmentación por compactación decrece cuando se incrementa el tamaño de partícula.<sup>12 13 14</sup>

A pesar de lo anterior, la disminución del tamaño de partícula beneficia de manera directa a las propiedades de compresión de las tabletas; las partículas pequeñas generan mayores puntos de contacto interpartícula por unidad de área, lo cual facilita la compresión.

### 2.2.3 Reducción de tamaño de partícula

La reducción de tamaño de partícula una operación unitaria en la que el tamaño medio de las partículas es reducido por la aplicación de fuerzas de compresión, impacto o golpeteo, rozamiento o erosión, cortado, o desgarramiento.

**Tabla 2.2 Métodos de reducción de tamaño de partícula en la industria farmacéutica<sup>11</sup>**

<b>Método de Reducción</b>	<b>Equipos</b>	<b>Tipos</b>
<b>Compresión</b>	Quebrantadores o trituradores bastos	De mandíbula
		Giratorios
		De rodillos
	Trituradores intermedios	De rodillos
		De martillos
		De discos o anillos
Molinos	De muelas	
	De cilindros	
<b>Impacto</b>	Molinos	De martillos
		De vibración
	Pulverizadores	Por pulverización
<b>Rozamiento</b>	Cilindros	De alta velocidad
<b>Corte</b>	Máquinas de corte (cortadores)	De cuchillas
		De tubos
		De tiras
	Molinas	De hélices
De cuchillas		
<b>Impacto y rozamiento</b>	Molinos finos	De rodillos
		De bolas
		De barras
		De rulos
	Molinos ultrafinos	De martillos
		Molinos agitados
		De puntas y vástagos
		Micronizador

La elección del método de reducción de tamaño de partícula se da en función de las características de la muestra, del tamaño de partícula que se desea obtener, así como de las posibilidades de adquisición de los equipos;

**Tabla 2.3 Criterios para la selección de un equipo de pulverización**

<b>Tipo de molino</b>	<b>Límite inferior de tamaño de partícula (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Materiales adecuados</b>
Martillos	40	Quebradizos No abrasivos o poco abrasivos
Cuchillas	100	Fibrosos
Rodillos	75	Blandos
Bolas	10	Moderadamente duros Abrasivos
Micronizadores	0.5	Moderadamente duros Friables

La fragmentación de una partícula supone de manera inherente la generación de diversas partículas con tamaños variables, cuyas dimensiones dependen del mecanismo de molienda utilizado. Este hecho provoca que, a lo largo de proceso, no solo se observen cambios en el tamaño de partícula, si no también en la distribución de tamaños. En las primeras etapas del proceso es posible observar una distribución normal que representa un tamaño promedio con sus desviaciones estándar respectivas, sin embargo, a medida que pasa el tiempo, dicha distribución tiende a fragmentarse una distribución bimodal debido a la reducción de tamaño

que sufren las partículas más grandes. A medida que el proceso de molienda progresa, la distribución bimodal regresa a una distribución unimodal, la cual se va haciendo más estrecha a causa de la homogenización del tamaño de partículas producida por la molienda, como se observa en la Figura 2.19.

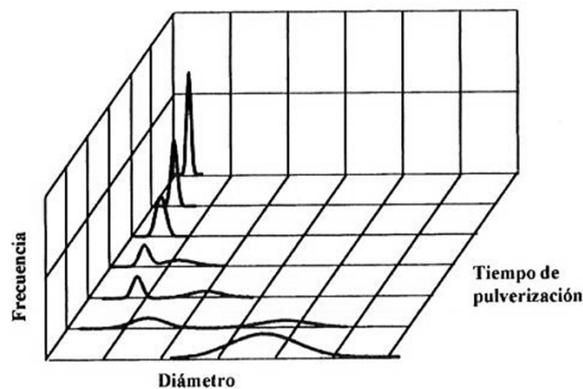


Figura 2.19 Efecto de molienda en la Distribución del tamaño de partícula

### 2.3 Estrategias de protección de tamaño de partícula

La importancia del tamaño de las partículas en el desarrollo farmacéutico de diversos medicamentos ha propiciado la inversión de una gran capacidad de inventiva que favorezca la reología disolución y biodisponibilidad de los principios activos. Dicha inventiva ha generado el desarrollo de procesos y técnicas novedosas que aumentan la capacidad industrial y aceleran la comercialización de diversos fármacos de interés.

La generación de procesos novedosos para adaptar el tamaño de partícula, así como la altura inventiva involucrada, merecen la protección de los derechos por parte del Estado mediante el otorgamiento de un modelo de protección adecuado, como una patente, siempre y cuando cumplan con los requisitos básicos preestablecidos.

Es importante recalcar que el otorgamiento de una patente requiere de tres requisitos indispensables; novedad, altura inventiva y aplicación industrial. Partiendo de los preceptos anteriores, un proceso de modificación de tamaño partícula que cumpla con los requisitos mencionados es susceptible a protección mediante el otorgamiento de una patente. No obstante, debido a la destacada importancia del tamaño de partícula en el desarrollo farmacéutico y en los procesos de producción, así como a la amplia difusión de los diversos métodos de determinación de distribución de tamaño de partícula, la protección de principios activos con un rango de tamaño de partícula específico se ha hecho cada vez más frecuente, argumentando que dicha característica fisicoquímica debe ser inherente al principio activo para poder resolver algún problema de solubilidad, formulación, proceso, o biodisponibilidad. Por tal motivo, es cada vez más frecuente la integración de patentes que involucren un rango de tamaño de partícula específico de un principio activo en las estrategias de comercialización y protección de productos por parte de los inventores.

El otorgamiento de patentes enfocadas al tamaño de partícula genera opiniones divididas respecto a la capacidad de las mismas en cumplir con la altura inventiva indispensable, pero sobre todo debido al uso estratégico que están adquiriendo para

ampliar la protección de un producto farmacéutico por un tiempo adicional considerable al que establece su patente de molécula.<sup>15</sup>

### 2.3.1 Estrategia *Evergreening* <sup>16 17 18</sup>

Se denomina *evergreening* a una estrategia desarrollada por el titular de un medicamento innovador, la cual consiste, en términos generales, en modificar diversas características fisicoquímicas de un principio activo, con la finalidad de poder estructurar diversas patentes que la complementen y con ello incrementar el tiempo de protección de un producto farmacéutico. El objetivo principal de una estrategia *evergreening* es poder recuperar la mayor cantidad posible de recursos económicos invertidos en la investigación y desarrollo (I+D) producto farmacéutico, a través de las ganancias generadas en el lapso de tiempo de protección adicional, sin embargo, debido a que el otorgamiento de una patente genera un *monopolio* en el mercado, dichas ganancias suelen superar la inversión inicial con exorbitantes creces. En muchas ocasiones las compañías farmacéuticas suelen nombrar a la estrategia *evergreening* como “estrategia de ciclo de vida” o “planeación estratégica de patentes”.

Las modificaciones fisicoquímicas de una molécula, que generalmente se diseñan para ser patentadas, pueden ser; las sales, los polimorfos (formas cristalinas), solvatos, hidratos y el tamaño de partícula. Dichas modificaciones justifican su altura inventiva al resolver un problema de solubilidad, desarrollo, producción o biodisponibilidad, no obstante, para poder justificar su patentabilidad es necesario

comprobar la novedad mediante el Estudio del Estado de la Técnica correspondiente.

A pesar de que la estrategia *evergreening*, se considera un movimiento comercial que protege los intereses de un producto farmacéutico apegándose a estrategias legales, en muchos casos se puede llegar a considerar una práctica anti-competitiva, debido a la forma en que retrasa la introducción al mercado de un producto genérico, y con ello dificultar el acceso de medicamentos de precio competitivo a la población.<sup>20</sup>

Un ejemplo bastante común de este tipo de prácticas es la solicitud de patentes de las sales o polimorfos de un principio activo<sup>19</sup>, con la finalidad de que, una vez que venza ésta, se pueda ampliar el plazo de introducción de medicamentos genéricos al mercado que puedan provocar lo que denomina *patent cliff*, es decir, la reducción de ingresos que genera un producto insignia de una compañía al momento que vencen las patentes que protegen y comienzan a introducirse los productos genéricos al mercado. El efecto *patent cliff* representa uno de los grandes problemas de la industria farmacéutica, ya que los fármacos considerados *blockbusters* de las principales compañías farmacéuticas generan ingresos anuales aproximados de \$1 billón de dólares, no obstante, una vez que se pierde la exclusividad del mercado las pérdidas pueden representar desde un 50-80% dentro de los primeros cinco años posteriores a la entrada de los medicamentos genéricos.<sup>21</sup> Varios productos que impactan de manera significativa en el sector farmacéutico, en cuanto a impacto de ventas, se muestran en la figura 2.20.

Por otra parte, debido a los altos costos que implica la Investigación y el desarrollo de un producto farmacéutico, el mercado farmacéutico nacional, en la mayoría de

los casos, limita su producción a los medicamentos genéricos, cercando su capacidad al vencimiento de todas las patentes involucradas al producto de interés, reduciendo considerablemente su capacidad de innovación. Por ello, la solicitud de registro de patentes mediante la estrategia *evergreening*, resulta una alternativa bastante viable en el aspecto competitivo, ya que la modificación de las características fisicoquímicas de un principio activo no requiere de una inversión tan grande como lo es el desarrollo de una molécula innovadora.

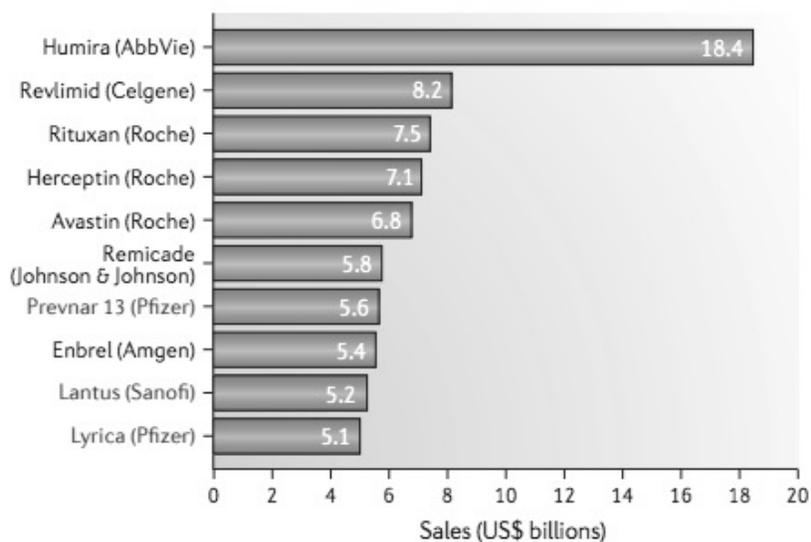


Figura 2.20 Fármacos con mayores ventas globales (2017).<sup>zz</sup>

### **3. Planteamiento del problema**

El Químico Farmacéutico Biólogo, como parte de su ejercer profesional, puede actuar como perito experto en un proceso contencioso y proporcionar una opinión técnica respecto a un principio activo, por lo que debe que ser capaz de tener los conocimientos técnicos necesarios sobre propiedad intelectual y determinación de tamaño de partícula, en caso de que así lo requiera el caso, así como ser capaz de proporcionar alternativas que puedan finalizar en una solución con resultados confiables y que puedan contribuir de manera favorable a la resolución del mismo. No obstante, a pesar de la importancia que representa el amplio conocimiento de la determinación del tamaño de partícula, dentro de la literatura farmacéutica no existe un método rápido, de bajo costo y técnicamente factible que proporcione resultados confiables que soporten la opinión técnica de un experto dentro de un proceso contencioso.

## **4. Objetivos**

### **4.1 Objetivo general**

Desarrollar un método para la determinación de la distribución de tamaño de partícula en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, de bajo costo, factible técnicamente, y que pueda ser una herramienta de soporte en procesos contenciosos de propiedad intelectual que impliquen la determinación del tamaño de partícula de un principio activo.

### **4.2 Objetivos particulares**

- Determinar mediante una búsqueda de patentes, principios activos que dentro de la descripción involucren la determinación del tamaño de partícula
- Determinar por medio del manejo de una muestra las condiciones óptimas para la determinación de la distribución del tamaño de partícula de una muestra con pobres características reológicas y prácticamente insoluble en agua.
- Evaluar la viabilidad de patentabilidad de un tamaño de partícula específico de un principio activo, así como su utilidad en la elaboración de estrategias de competitividad.

## 5. Metodología

En el diagrama de a Figura 5.1 se desarrollan los pasos a seguir en el desarrollo del proyecto;

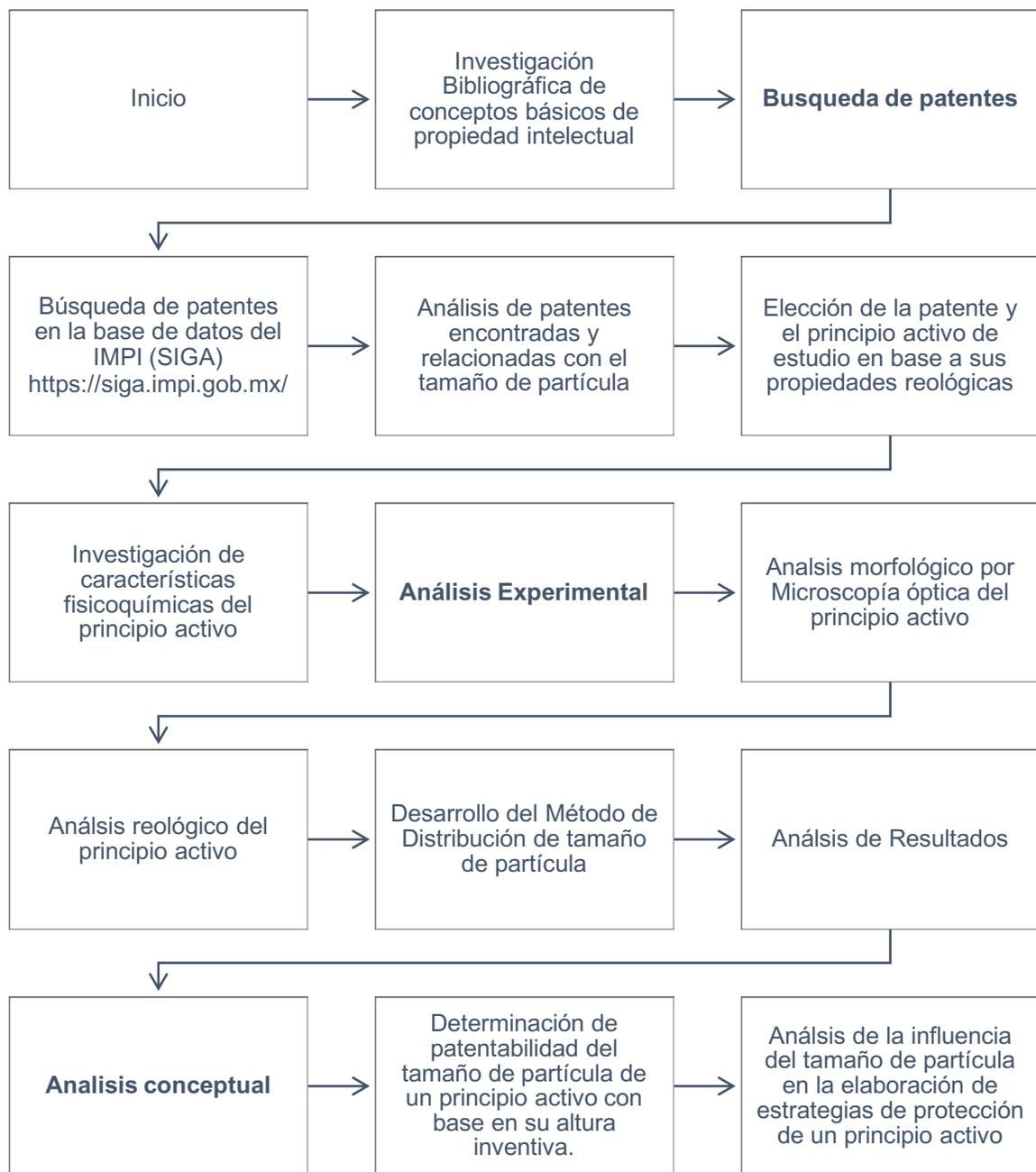


Figura 5.1 Diagrama de flujo de la metodología del proceso experimental

## **6. Resultados y análisis de resultados**

### **6.1 Búsqueda de patentes**

#### 6.1.1 Búsqueda en la base datos del IMPI; SIGA

El Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) cuenta con un vasto acervo de patentes y solicitudes de patentes concernientes a la tecnología farmacéutica.

Se realizó una búsqueda simple en la base de datos del IMPI con un enfoque dirigido hacía la obtención de patentes cuyas reivindicaciones comprendan tamaños de partículas, rangos de tamaños de partículas o distribuciones de partículas de un principio activo, en específico, en el Sistema de Información de la Gaceta de la Propiedad Industria (SIGA).

Los productos farmacéuticos obtenidos en la búsqueda se filtraron, y se seleccionaron teniendo como criterio de inclusión aquellos cuyo interés comercial fuera de mayor relevancia, y cuya reivindicación de tamaño de partícula fuera independiente, es decir, no dependiera de ninguna reivindicación precedente. Los principios activos con las patentes encontradas se ordenaron en la Tabla 6.1;

**Tabla 6.1 Búsqueda de patentes que involucran el tamaño de partícula en las reivindicaciones**

<b>Principio Activo</b>	<b>No. de Patente</b>	<b>Reivindicación de tamaño de partícula</b>	<b>Vigencia</b>
Empagliflozina	MX345494	Composición de empagliflozina caracterizada por que comprende un <b>X90 <math>\geq</math>1 <math>\mu</math>m y X90 &lt; 200 <math>\mu</math>m</b> , en donde la empagliflozina se encuentra en una cantidad de 2 a 25 mg y comprende además un desintegrante y un aglutinante en una relación 1.5:3.5 y 1:1 (peso/peso).	11- Feb- 2030
Tadalafil	MX231215	Composición farmacéutica que comprende tadalafil que comprende partículas en donde al <b>menos el 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula menor a 40 micras</b> ; de 50% a 85% en peso de un diluyente soluble agua; un lubricante; un enlazador hidrofílico seleccionado del grupo que consiste de un derivado de celulosa, povidona, y una mezcla de los mismos; y un desintegrante seleccionado del grupo que consiste de sodio de croscarmelosa, crospovidona y una mezcla de los mismos.	26- Abr- 2020
Afatinib	MX322853	Intermediario compactado caracterizado porque consiste de dimaleato de afatinib y 0 a 1.0% de un lubricante calculado en base a la cantidad de dimaleato BIBW 2992 por peso, <b>en forma de un polvo con una distribución del tamaño de partícula de <math>x_{10} &lt; 200 \mu</math>m, <math>1 \mu</math>m <math>&lt; x_{50} &lt; 300 \mu</math>m, <math>75 \mu</math>m <math>&lt; x_{90} &lt; 600 \mu</math>m</b> ,	05-jun- 2029
Albendazol	MX308230	Composición farmacéutica para la administración en agua potable, que comprende partículas de albendazol que tienen un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de 450 nm y un tensoactivo tipo Tween	
Aprepitant	MX269728	Una composición nanoparticulada, caracterizada porque comprende aprepitant, habiendo el compuesto adsorbido en la superficie del mismo al menos un estabilizante de superficie en una cantidad de 1 a 20% y más preferiblemente de 5 a 15% sobre la base del peso total de la partícula seca, para mantener <b>un promedio efectivo de tamaño de partícula menor que 1000 nm</b> .	09-dic- 2022
Aripiprazol	MX263748	Una formulación inyectable de aripiprazol estéril de liberación controlada que una vez que se inyecta libera el aripiprazol durante un periodo de por lo menos una semana, caracterizada porque comprende: a) <b>aripiprazol que tiene un tamaño de partícula promedio de 1 a 10 micras</b> , b) un vehículo del mismo, y c) agua para inyección.	10-oct- 2024

	MX 242912	Hidrato A de aripiprazol, caracterizado por que comprende un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X en polvos específico, una curva endotérmica del análisis térmico diferencial/termogravimétrico (velocidad de calentamiento de 5°C/min) específica y <b>un tamaño de partícula medio de 50 µm o menos</b>	25-sep-2022
Desmopresina	MX252229	Una composición farmacéutica sólida, caracterizada porque comprende desmopresina, como un ingrediente terapéuticamente activo junto con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos, en donde al menos uno del excipiente, diluyente y portador es una sustancia seleccionada de un monosacárido, disacárido, oligosacárido y polisacárido, en donde <b>la sustancia tiene un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 60 a 1,000 µm.</b>	30-abr-2024
Celecoxib	MX213466	Composición farmacéutica caracterizada porque comprende una o más unidades de dosis individuales administrables oralmente, cada una comprende celecoxib en partículas en una cantidad de 10 mg a 1000 mg en mezcla íntima con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y <b>tiene una distribución de tamaños de partícula de celecoxib tal que D90 de las partículas sea menor que 200 µm, preferiblemente menos que 100 µm, muy preferiblemente menos de 40 µm y más preferiblemente menos que 25 µm, en la dimensión más larga de las partículas.</b>	
Tiotropio	MX248587	Bromuro de tiotropio cristalino micronizado de la, caracterizado porque <b>tiene un tamaño de partícula X50 comprendido entre 1.0 µm y 3.5 µm</b>	10-mar-2023
	MX225424	Polvo inhalable que contiene 0.04 a 0.8% en peso de tiotropio mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable, caracterizado porque el excipiente consiste de una mezcla de un excipiente más grueso con un <b>tamaño de partícula promedio de 15 a 80 µm</b> y un excipiente más fino con un <b>tamaño de partícula promedio de 1 a 9 µm</b> , la proporción del excipiente más fino constituye 3 a 15% en peso e la cantidad total de excipiente.	28-sep-2021
Nepafenaco	MX321435	Una composición de suspensión oftálmica acuosa tópicamente administrable que comprende: un carbómero a una concentración de 0.1 a 0.5% p/v; guar a una concentración de 0.1 a 0.4% p/v; ácido bórico a una concentración de 0.4 a 2.0% p/v; nepafenaco a	01-dici-2030

---

Vildagliptina	MX255178	una concentración de 0.1 a 1.0% p/v, dicho compuesto teniendo una <b>solubilidad en agua a 25°C de 0.001 a 0.1% p/v y un tamaño de partícula de 50 a 700 nm.</b> Tableta en donde la dispersión contiene partículas que comprenden vildagliptina, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en donde <b>cuando menos el 60 por ciento de la distribución de tamaños de partículas en la tableta es menor a 250 micras.</b>	17-ene- 2025
---------------	----------	---	-----------------

---

### 6.1.2 Elección de patente y principio activo

En base a la búsqueda realizada en el Sistema de Información de la Gaceta de la Propiedad Industrial del IMPI, y la materia prima disponible para experimentación y desarrollo farmacéutico disponible en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, se determinó que el principio activo idóneo para realizar la determinación de tamaño de partícula sería el **albendazol**, y la patente que se utilizaría como fundamento y justificación de la experimentación sería la siguiente;

Título: SUSPENSION QUE COMPRENDE CARBAMATO DE BENCIMIDAZOL Y POLISORBATO

No. de Patente: **MX308230**

Titular: Intervet International B.V.

Inventores: CARSTEN SCHMIDT; ELISABETH BENEDICTE DANIELE  
DESCHAMPS; MARK ALLAN

Fecha de vigencia: 13-junio-2027

Reivindicaciones:

1. Una composición farmacéutica para la administración en agua potable de un carbamato de bencimidazol caracterizada porque la composición comprende una suspensión acuosa que comprende: partículas de carbamato de bencimidazol que tienen un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 450 nm, y un tensoactivo tipo Tween.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde el tamaño de partícula promedio efectivo de las partículas de carbamato de bencimidazol es menos de aproximadamente 300 nm.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde el tensioactivo de tipo Tween comprende polisorbato 80.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el tensioactivo de tipo Tween está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50% en peso.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el carbamato de bencimidazol comprende fenbendazol.
6. La composición de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el fenbendazol está presente en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 50% en peso.
7. Uso de la composición de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para controlar un parásito en un animal administrando el medicamento al animal vía el agua potable del animal.
8. Un método para preparar una composición farmacéutica para administración del agua potable, que comprende:
  - disipar las partículas de carbamato de bencimidazol en una mezcla que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo tipo Tween; y
  - reducir mecánicamente el tamaño de partícula de las partículas de carbamato de bencimidazol a un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 450 nm.

9. El método de la reivindicación 8, en el que el método comprende además:  
dispar las partículas de carbamato de bencimidazol en una mezcla que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo de tipo Tween;  
reducir mecánicamente el tamaño de partícula de las partículas de carbamato de bencimidazol a un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 450 nm para formar una mezcla de producto concentrado;  
agregar un portador farmacéuticamente aceptable a la forma de producto concentrado para formar un producto diluido; y  
agregar el producto final al agua potable.
10. El método de la reivindicación 8 o 9, en el que la reducción mecánica del tamaño de partícula realizada por molido promedio.

La patente MX308230 hace referencia a una suspensión de carbamato de benzimidazol, grupo al que pertenece el albendazol, cuyo tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 450 nm, y un tensoactivo tipo Tween. Dentro de la memoria descriptiva de la patente, donde se describe la altura inventiva y la novedad de la invención, así como los ejemplos necesarios que las justifiquen, se hace referencia uso de una suspensión de fenbendazol, el cuál también es un carbamato de benzimidazol, no obstante, debido a amplitud de alcance de la primera reivindicación de la patente, la protección de la misma abarca de igual manera al albendazol y a todos los carbamatos de benzimidazol. Por lo

anterior, al desarrollar una suspensión de albendazol es necesario tener en cuenta el tamaño de partícula reivindicado en la patente MX308230.

La manera más eficaz de poder determinar el tamaño de partícula del albendazol, es mediante la determinación de la distribución del tamaño de partícula por medio de microscopía óptica.

Las características fisicoquímicas del albendazol son de fundamental importancia para poder realizar una correcta manipulación de la materia prima y un adecuado análisis de distribución de tamaño de partícula.

### 6.1.3 Características fisicoquímicas de Albendazol<sup>35</sup>

**Nombre:** Albendazol

**Nombre Científico:** [5-(Propylthio)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamic acid methyl ester

**Otros nombres:** methyl 5-(propylthio)-2-benzimidazolecarbamate

5-(propylthio)-2-carbomethoxyaminobenzimidazole

**Número CAS:** 54965-21-8

**Molécula:**

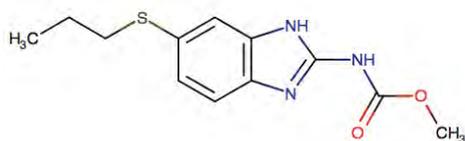


Figura 6.1 Molécula de Albendazol

**Peso molecular:** 265.331 g/mol

**Punto de fusión:** 208-210 °C

**Solubilidad en agua:** Prácticamente insoluble

**LogP:** 2.7

**Constante de disociación:** pKa = 6.9

**Indicación terapéutica:** Tratamiento de la neurocisticercosis parenquimatosa debido a lesiones activas causadas por formas larvales de la tenia del cerdo, *Taenia solium* y para el tratamiento de la hidatidosis quística del hígado, pulmón y peritoneo, causada por la larva de la tenia del perro, *Echinococcus granulosus*.

**Mecanismo de acción:** el albendazol causa alteraciones degenerativas en el tegumento y las células intestinales del gusano uniéndose al sitio de tubulina sensible a la colchicina, inhibiendo así su polimerización o su ensamblaje en los microtúbulos. La pérdida de los microtúbulos citoplásmicos conduce a un deterioro de la captación de glucosa por las etapas larval y adulta de los parásitos susceptibles, y agota sus reservas de glucógeno. Los cambios degenerativos en el retículo endoplasmático, las mitocondrias de la capa germinal y la posterior liberación de lisosomas producen una disminución de la producción de trifosfato de adenosina (ATP), que es la energía necesaria para la supervivencia del helminto. Debido a la producción de energía disminuida, el parásito se inmoviliza y finalmente muere.

**Eliminación:** El albendazol se convierte rápidamente en el hígado en el metabolito primario, sulfóxido de albendazol, que se metaboliza adicionalmente a albendazol sulfona y otros metabolitos oxidantes primarios que se han identificado en la orina humana.

**Tiempo de vida media:** entre 8-12 horas

**Toxicidad:** los síntomas de una sobredosis incluyen enzimas hepáticas elevadas, dolores de cabeza, pérdida de cabello, niveles bajos de glóbulos blancos (neutropenia), fiebre y picazón.

## **6.2 Análisis experimental**

### **7.2.1 Análisis morfológico**

El análisis morfológico de albendazol se realizó de manera visual en un Microscopio óptico previamente calibrado. El muestreo de la materia prima se realizó utilizando una muestra representativa poblacional, por duplicado, con la finalidad de obtener un resultado estadísticamente confiable. Durante las observaciones se utilizó como criterio de inclusión la preferencia a los campos visuales que presentasen partículas aisladas y sin una formación considerable de aglomeraciones.

El análisis morfológico del albendazol se realizó en un microscopio bifocal con un enfoque a 100x utilizando aceite de inmersión.

Las imágenes que representan los campos visuales más representativos de la morfología del principio activos se muestran en las Figuras 6.2 a 6.8;

- Imágenes del análisis morfológico

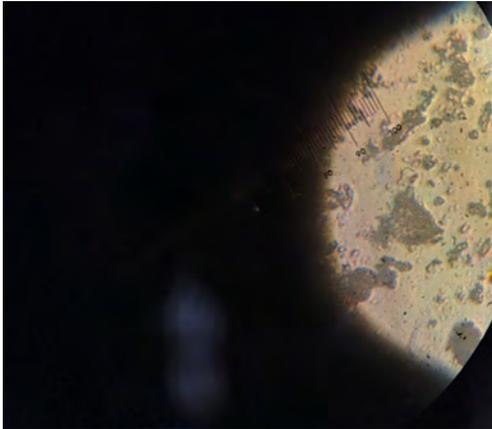


Figura 6.3 Campo visual central

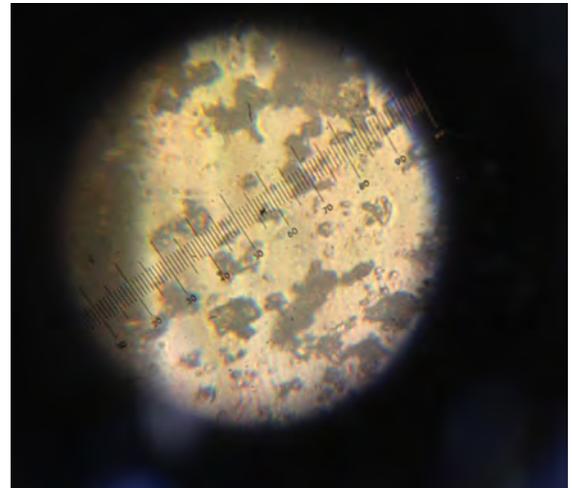


Figura 6.2 Campo visual superior izquierdo

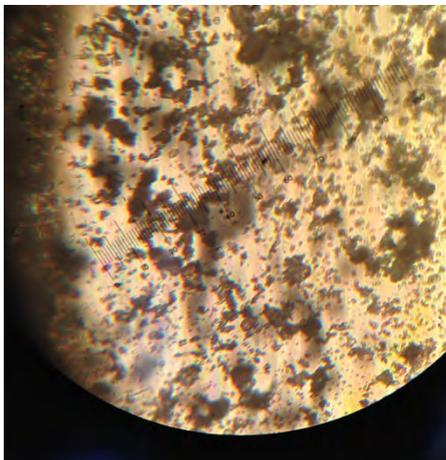


Figura 6.4 Campo visual inferior derecho

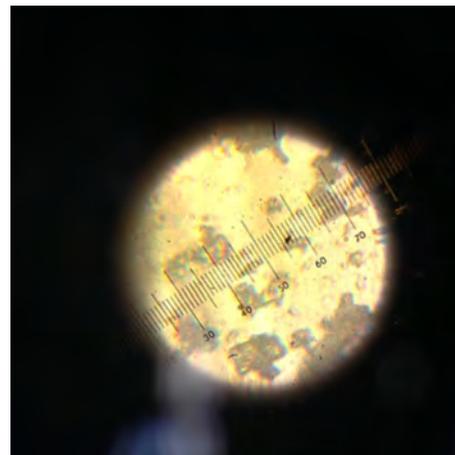


Figura 6.5 Campo visual superior derecho

- Segunda Observación

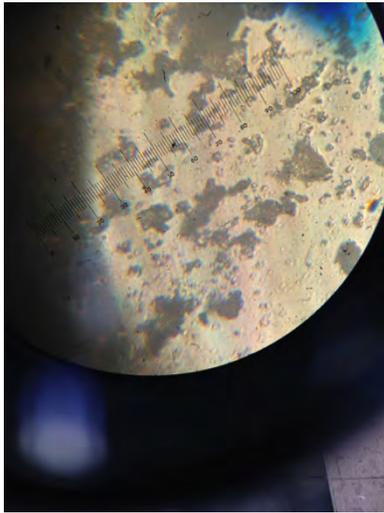


Figura 6.6 Campo visual inferior derecho

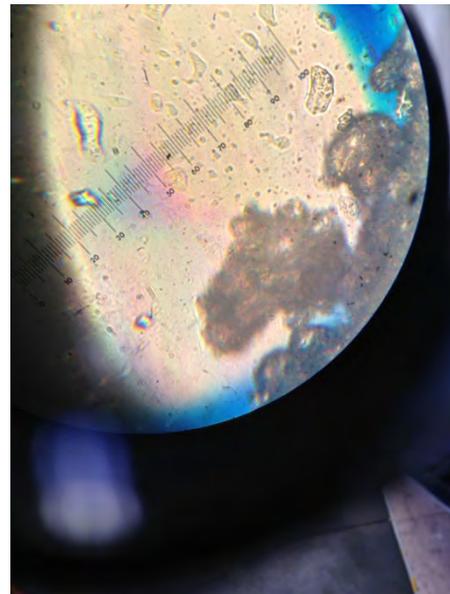


Figura 6.7 Campo visual superior central

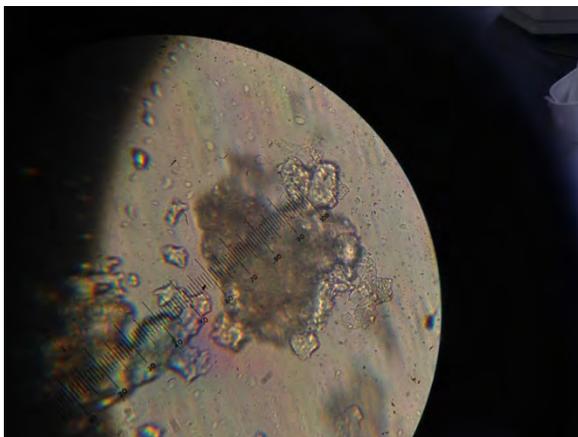


Figura 6.8 Campo visual superior derecho

## Descripción

Polvo cristalino de color blanco

La materia prima presenta considerables aglomeraciones de cristales en todos los campos visuales.

Los cristales de la materia prima no presentan una morfología representativa, por el contrario, se presentan cristales de diversas formas, sin embargo, predominan las formas cúbicas y en forma de hojuelas. Además de presentar cristales laminados, porosos y resquebrajados.

Se presentan abundantes cúmulos en materia prima.

La gran diversidad de morfología del albendazol sugiere que puede presentar problemas de fluidez, además de presentar complicaciones al momento de realizar una compresión, en caso de que se requiera desarrollar una tableta.

### 6.2.2 Análisis Reológico

Se realizaron las pruebas básicas reológicas con la finalidad de poder determinar las capacidades de flujo y de compactación que tiene el albendazol con el tamaño de partícula a determinar. En primera instancia las propiedades reológicas del albendazol parecerían no tener relevancia en una suspensión, como la que se reivindica en la patente MX308230, no obstante, es importante realizar dichas determinaciones para poder determinar la relevancia del tamaño de partícula, no

solo en la elaboración de suspensiones, sino también en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales, como lo son las tabletas.

- Densidad aparente

La prueba de densidad aparente se llevó a cabo tomando como base el Método General de Análisis (MGA) 1031 Método I, detallado en la Farmacopea de los Estado Unidos Mexicanos Undécima Edición 2014.

#### Resultado

<i>Peso de la muestra</i>	9.98 gr
<i>Volumen aparente sin asentar</i>	37 mL

<b>Fórmula</b>	Peso de la muestra / Volumen aparente sin asentar
----------------	---

Densidad Aparente	0.2697 g/mL
-------------------	-------------

- Densidad compactada

La prueba de densidad compactada se llevó a cabo tomando como fundamento base el Método General de Análisis (MGA) 1031 Método II, detallado en la Farmacopea de los Estado Unidos Mexicanos Undécima Edición 2014.

## Resultado

Volumen de asentamiento	
V <sub>100</sub>	27 mL
V <sub>500</sub>	26 mL
V <sub>1250</sub>	25 mL

Fórmula	Peso de la muestra/ Volumen final asentado
---------	--

Densidad compactada	0.3992 g/mL
---------------------	-------------

- Índice de Carr (Índice de compresibilidad) e Índice de Hausner

El índice de compresibilidad y el índice de Hausner son determinaciones que expresan la propensión de un polvo a la compresión; como tales, son medidas de la capacidad de asentamiento de un polvo, y permite evaluar la importancia relativa de las interacciones entre partículas.

Fórmula de Índice de Carr	$100 (\text{Volumen aparente sin asentar} - \text{Volumen final asentado}) / \text{Volumen aparente sin asentar}$
---------------------------	---

Fórmula de Índice de Hausner	Volumen aparente sin asentar / Volumen final asentado
------------------------------	---

Índice de Carr	32.43
----------------	-------

Índice de Hausner	1.48
-------------------	------

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
Mayor a 38	Extremadamente malas	Mayor a 1.60

En concordancia con la tabla anterior, la cual fue extraída de la Farmacopea de los Estado Unidos Mexicanos Undécima Edición 2014, las propiedades de flujo del albedazol son “muy pobres”, tomando como base los valores del índice de compresibilidad (Índice de Carr) y el Índice de Hausner indicados en la misma.

- Determinación de Velocidad de flujo y Ángulo de reposo

La determinación de Velocidad de flujo y Ángulo de reposo se llevó a cabo tomando como fundamento base el Método General de Análisis (MGA) 1061, detallado en la Farmacopea de los Estado Unidos Mexicanos Undécima Edición, sin embargo, por

el método farmacopeico no fue posible determinar la Fórmula del polvo, por lo que la determinación de los parámetros anteriores se utilizó un flujómetro Marca Erweka Modelo GB para su realización.

### Resultado

El polvo no fluye. Se observó que el polvo no se deslizó por los embudos metálicos en ningún momento.

Debido a la nula fluidez del polvo, tanto la velocidad de flujo, como el ángulo de reposo, no pudieron ser determinados, a pesar de la constante vibración ejercida por parte del flujómetro.

### Granulación en seco

Con la finalidad de disminuir las fuerzas electrostáticas y de cohesión, y con ello favorecer las propiedades de flujo del polvo, se realizó un proceso de granulación en seco, (Granulador dentado Marca Erweka), y posteriormente se realizaron pruebas correspondientes.

El proceso de granulación en seco se realizó debido a las propiedades de humectación que posee el albedazol, lo cual impidió un proceso de granulación que implicase un solvente húmedo.

*No fue posible determinar la velocidad de flujo y ángulo de reposo del albedazol debido a la pobre capacidad de flujo del principio activo.*

Durante el proceso de granulación húmeda, el principio activo formó grandes aglomeraciones en el granulador dentado, por lo que no fue posible la correcta disminución del tamaño de partícula del albendazol. Debido a la anterior se sometió el principio activo a un calentamiento de dos horas en un horno de calentamiento, con la intención de poder eliminar la mayor cantidad de humedad adherida al albendazol.

Una vez efectuado el calentamiento se realizó de nueva cuenta la granulación en seco; aunque esta vez la materia prima fluyó de mejor manera en los rodillos del granulador, gran parte de la misma no pudo ser sometida al proceso debido, de nueva cuenta, a la formación de aglomeraciones.

Se repitieron de nueva cuenta las pruebas reológicas con el albendazol, sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas respecto a los primeros resultados, con lo cual es posible inferir que el proceso de granulación seca no fue significativo para mejorar las propiedades reológicas del albendazol.

### 6.2.3 Método de determinación de distribución de tamaño de partícula

Dentro de la literatura bibliográfica existen diversos métodos para poder determinar la distribución del tamaño de partícula. La elección del método correcto implica varios factores a considerar, algunos de mayor relevancia que otros, no obstante, para poder determinar la distribución del tamaño de partícula del albendazol,

se consideró que el método por microscopía óptica es el más adecuado, teniendo en consideración los factores económicos y de exactitud del método; la observación directa del principios activo por parte de un técnico experto permite una mayor comprensión del comportamiento del misma, además de permitir la observación de características físicas que pueden resultar de utilidad dentro del desarrollo farmacéutico.

Para un mayor entendimiento del análisis del tamaño de partícula, se hace referencia a la definición más correcta a tomar en consideración del D90, mencionado en el método de tamizado de la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP) 25 edición en el capítulo -811- Powder Fineness (Finura de polvos), en la página 2060, donde se define D90, expresamente de la siguiente manera:

“Clasificación de la finura de polvos – La clasificación de la finura de polvos se efectúa determinando la abertura más pequeña de tamiz a través de la cual pasa una cantidad determinada del material de estudio. Los resultados se informan habitualmente de la siguiente manera:

D90 = la abertura más pequeña de tamiz a través de la cual pasa una cantidad igual o superior al 90% del material

D50 = la abertura más pequeña de tamiz a través de la cual pasa una cantidad igual o superior al 50% del material

D10 = la abertura más pequeña de tamiz a través de la cual pasa una cantidad igual o superior al 10% del material

### *Determinación de distribución de tamaño de partícula en seco*

Se realizaron observaciones del tamaño de partícula de diversas partículas dentro de un rango visual en el microscopio que permitiese una homogénea distribución de las mismas. Dichas observaciones se realizaron sin utilizaron ningún medio de suspensión de la muestra. Los datos obtenidos se muestran en la figura 6.3, y representan los datos crudos de las observaciones;

Tabla 6.3 Observaciones de tamaño de partículas en seco	
Tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ )	No. de muestras
2	55
4	126
6	30
8	8
10	1

Para poder realizar un análisis preciso de los datos crudos obtenidos mediante la observación microscópica, se realizó una tabla de frecuencia, en donde, se pueden observar las frecuencias acumuladas y los porcentajes de frecuencias de los tamaños de partícula observados. El tratamiento de los datos mediante el desarrollo de sus respectivas frecuencias acumuladas se puede observar en la tabla 6.4;

Tabla 6.4 Análisis de observaciones de tamaño de partícula en seco			
Rango (μm)	Frecuencia	Frec. Acum	Frec. Acum %
2--3	55	55	25
3--4	126	181	82,2727273
4--5	0	181	82,2727273
5--6	30	211	95,9090909
6--7	0	211	96,347032
7--8	8	219	99,5454545
8--9	0	219	99,5454545
9--10	1	220	100

Los datos obtenidos en la Tabla 6.4 permiten sustituir los valores necesarios requeridos para el desarrollo de la fórmula del D90;

#### Fórmula para Calcular D<sub>90</sub>

$$D_k = L_k + \left[ \frac{\left( \frac{kn}{10} \right) - F_{k-1}}{f_k} \right] IC$$

en donde:

D<sub>k</sub>: k-ésimo decil

k: 1, 2, ..9

L<sub>k</sub>: Límite inferior de la clase que incluye al dato kn/10

f<sub>i</sub>: Frecuencia absoluta de la clase que incluye al dato kn/10

F<sub>k-1</sub>: Frecuencia absoluta acumulada de la clase anterior a la que incluye al elemento kn/10

IC: Intervalo de la clase que incluye al dato kn/10

Es importante tener en cuenta que k se refiere al decil de interés correspondiente para el cálculo, que en el caso para el D90 es 9; y que n representa el número de partículas a las cuales se les realizó la determinación de tamaño de partícula de manera individual mediante la observación microscópica directa.

$$D90 = 5 + \frac{198 - 181}{30} * 1$$

$$D90 = 5.56$$

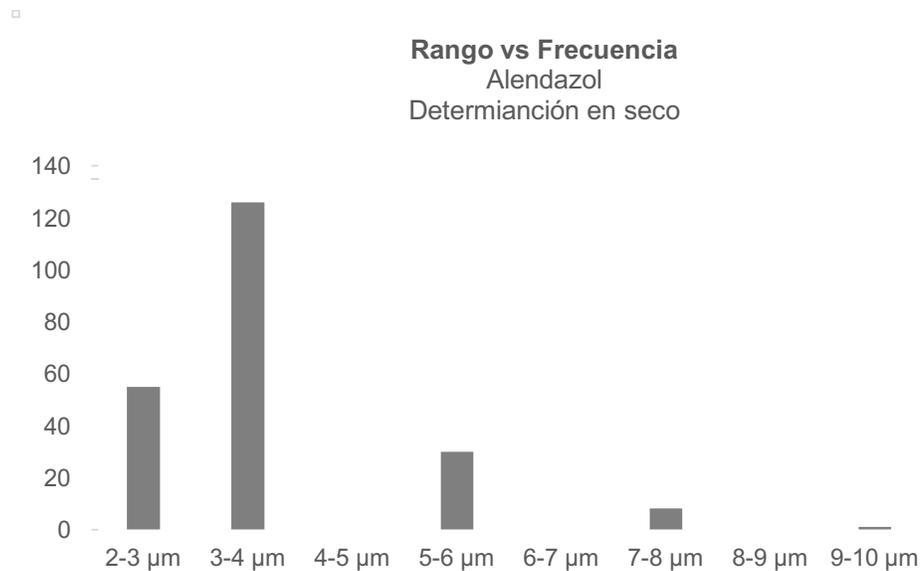


Figura 6.9 Gráfica Rango vs Frecuencia de alendazol en seco

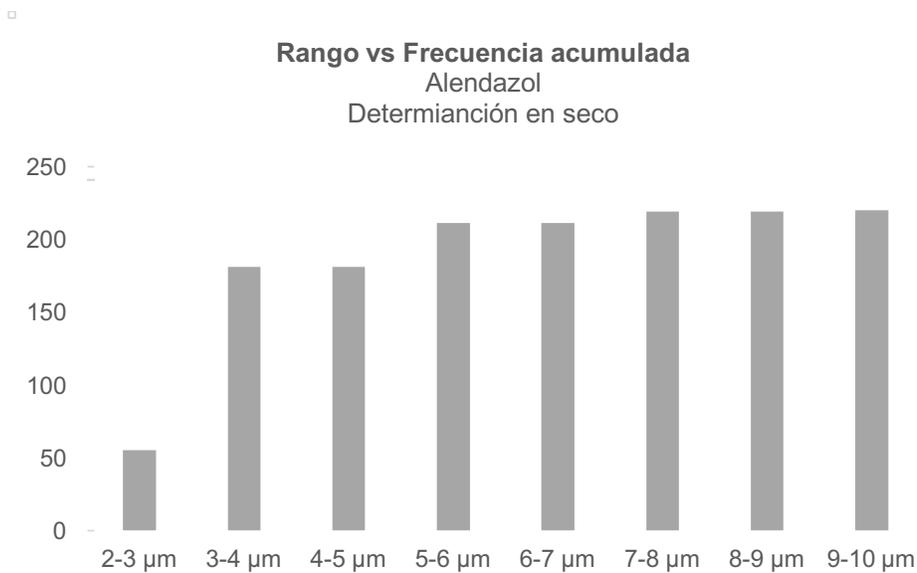


Figura 6.10 Gráfica Rango vs Frecuencia acumulada de albendazol en seco

### *Determinación de distribución de tamaño de partícula en suspensión*

Una de las propiedades fisicoquímicas de mayor relevancia del albendazol es su poca solubilidad en agua. Para poder observar con mayor claridad las partículas de albendazol al microscopio y evitar la formación de aglomeraciones en la placa, que impidan el correcto conteo de partículas, se suspendió en una pequeña cantidad antes agua antes de realizar la observación correspondiente.

Tabla 6.5 Observaciones de tamaño de partículas en suspensión	
Tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ )	No. de muestras
2	22
4	94
6	36
8	20
10	25
12	2
16	1

Tabla 6.6 Análisis de observaciones de tamaño de partícula en suspensión			
Rango	Frecuencia	Frec. Acum	Frec. Acum %
2-4 $\mu\text{m}$	116	116	58
4-6 $\mu\text{m}$	36	152	76
6-8 $\mu\text{m}$	20	172	86
8-10 $\mu\text{m}$	25	197	98.5
10-12 $\mu\text{m}$	2	199	99.5
12-14 $\mu\text{m}$	0	199	99.5
14-16 $\mu\text{m}$	1	200	100

La tabla 6.6 de frecuencia acumuladas y porcentajes de frecuencia acumuladas de tamaños de partícula en suspensión se obtuvo a partir del desarrollo de los datos obtenidos de la Tabla 6.5, de igual manera que realizó con las partículas en seco. Los datos obtenidos en la Tabla 6.6 permiten sustituir los valores necesarios requeridos para el desarrollo de la fórmula del D90, en donde, es posible utilizar la misma fórmula que se utilizó con determinación de partículas en seco.

### Fórmula para Calcular $D_{90}$

$$D_k = Lk + \left[ \frac{\left( \frac{kn}{10} \right) - F_{k-1}}{f_k} \right] IC$$

en donde:

$D_k$ : k-ésimo decil

k: 1, 2, ..9

$Lk$ : Límite inferior de la clase que incluye al dato  $kn/10$

$f_i$ : Frecuencia absoluta de la clase que incluye al dato  $kn/10$

$F_{k-1}$ : Frecuencia absoluta acumulada de la clase anterior a la que incluye al elemento  $kn/10$

IC: Intervalo de la clase que incluye al dato  $kn/10$

$$D_{90} = 8 + \frac{180 - 172}{25} * 2$$

$$D_{90} = 8.64$$

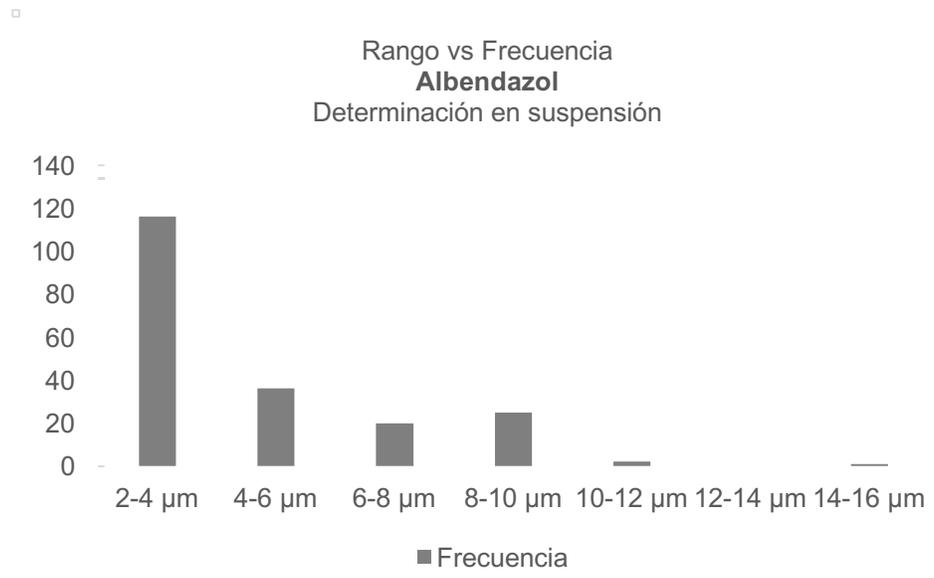


Figura 6.11 Gráfica Rango vs Frecuencia de albendazol en suspensión acuosa

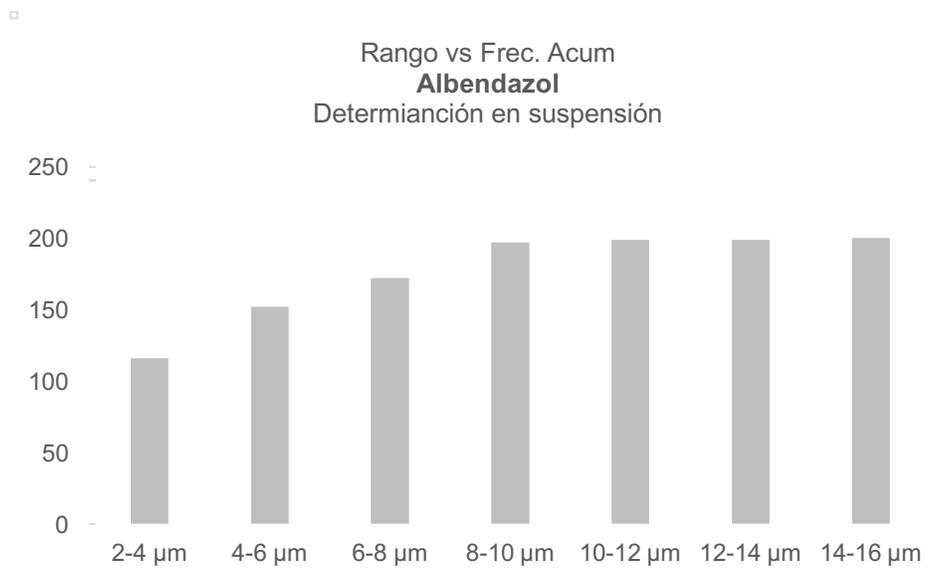


Figura 6.12 Gráfica Rango vs Frecuencia acumulada de albendazol en suspensión acuosa

El D90 final (D90<sub>f</sub>) corresponde al valor promedio entre la determinación de la distribución en seco y la distribución en suspensión.

$$D90_f = 7.10 \mu m$$

### **6.3 Análisis conceptual**

#### 6.3.1 Determinación de patentabilidad de tamaño de partícula de albendazol de la patente MX308230 con en base a su altura inventiva

Como se describió con anterioridad, la patente MX308230 (Suspensión que comprende carbamato de bencimidazol y polisorbato) reivindica una composición farmacéutica para la administración en agua potable de albendazol caracterizada porque la composición comprende una suspensión acuosa que comprende: partículas de albendazol que tienen un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 450 nm, y un tensoactivo tipo Tween. La característica principal de la composición farmacéutica descrita es el tamaño de partícula del principio activo, ya que dicha característica es tan particular que, en ausencia de ésta la composición descrita se vuelve esencialmente poco novedosa y con falta de inventiva. La reducción de tamaño de partícula es un proceso ampliamente descrito en la literatura de los procesos tecnológicos, lo que en primera instancia lleva a pensar que no representa ninguna inversión de inventiva el adicionar un proceso que involucre algún micronizado al principio activo que pueda mejorar las características de la composición. Teniendo en cuenta lo anterior, cabe la duda

científica y la provocación empírica de averiguar la intención de la protección de un tamaño de partícula tan específico del albendazol.

Los análisis realizados en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza mostraron las dificultades reológicas y fisicoquímicas que representa el manejo de albendazol para el desarrollo de una formulación farmacéutica estable;

- ✓ Poca solubilidad en agua
- ✓ Facilidad de formación de aglomerados
- ✓ Poca de fluidez
- ✓ Dificultades al momento de realizar una granulación
- ✓ Fuerte interacción entre partículas

Dichas dificultades representan un reto considerable al desarrollar una formulación farmacéutica, por lo que es necesario apostar por el recurso de la inventiva y la creatividad. En el caso de la patente MX308230, para poder formular una suspensión estable en agua, se intentó una reducción considerable del tamaño de partícula hasta lograr un tamaño promedio de 450 nm. Dicho tamaño de partícula permite obtener una suspensión con una biodisponibilidad máxima del ingrediente activo, segregación y sedimentación mínimas, y una dosificación exacta y distribución homogénea.

El análisis de la distribución de tamaño de partícula del albendazol realizado en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, permitió determinar un valor  $D_{90_f}$  de 7.10  $\mu\text{m}$ . Dicho valor es considerablemente mayor al reportado en la patente analizada (450 nm), lo cual puede influir en los problemas anteriormente mencionados.

Es importante recordar de igual manera, que otra de las dificultades que presenta el alendazol es la dificultad para ser granulado, por lo que el proceso de la reducción de tamaño de partícula también requiere la inversión de inventiva que permita superar dichos inconvenientes. Por lo que, la inventiva de la patente MX308230 no solo implica como tal el tamaño de partícula dentro de la formulación, sino también el proceso mediante el cual se llegó a dicho tamaño.

Por todo lo anterior descrito, es correcto afirmar que la patente MX308230 cumple con el requisito de altura inventiva fundamental que soporta su patentabilidad.

### 6.3.2 Análisis de partícula y estrategias de protección

En los últimos años el desarrollo farmacéutico ha adquirido, con el paso del tiempo, la necesidad de una inversión cada vez mayor, no solo de recursos económicos, sino de recursos intelectuales y de conocimiento.

La aparición de nuevos procesos de tecnología farmacéutica ha incentivado un aumento de las solicitudes de patentes que intentan proteger las invenciones, y que pretenden respaldar los años de investigación y desarrollo invertidos. A su vez, el desarrollo de estrategias que involucran la protección de distintos vértices de un producto farmacéutico se hace cada vez más común.

La protección de un tamaño de partícula específico o una distribución de tamaño de partícula ha generado cierta controversia, debido a su interpretación como una protección que pretende alargar el tiempo de permanencia de un medicamento innovador en el mercado, impidiendo el desarrollo de medicamentos genéricos.

Dentro de la literatura existen sobradas referencias respecto a la importancia del tamaño de partícula de un principio activo en el desarrollo de un producto farmacéutico, sin embargo, si se demuestra que se cumple con la altura inventiva necesaria y la novedad, es posible solicitar un patente que involucre un tamaño de partícula específico.

La estrategia *evergreening* representa el ejemplo más claro del uso de dicha protección con fines comerciales puros, por lo que, tomando en cuenta el competitivo mercado farmacéutico no se deben dejar a un lado las posibilidades de desarrollar diversas estrategias de desarrollo farmacéutico que permitan la patentabilidad de una distribución de tamaño de partícula específica.

Es importante tener en cuenta que, para poder elaborar una estrategia de protección de un producto farmacéutico que involucre la protección del tamaño de partícula, es fundamental tener un soporte técnico robusto, así como una correcta comprensión de los métodos de distribución de tamaño de partícula que respalden la inventiva necesaria.

### 6.3.3 Procesos contenciosos

Un ejercicio de gran relevancia dentro de la labor profesional de un Químico Farmacéutico Biólogo consiste en su participación en procesos contenciosos que implican la resolución por parte de una autoridad competente respecto a la determinación de la invasión o la no invasión de los derechos de una patente vigente en México.

Un proceso contencioso se puede definir, en ámbito estrictamente jurídico, como el proceso que tiende a la obtención de un pronunciamiento que dirima un conflicto u oposición de intereses suscitado entre dos personas que revisten calidad de partes. Tiene como objetivo principal la resolución conveniente de un conflicto.

El titular de una patente puede ejercer acciones administrativas mediante la aplicación de un proceso contencioso en caso de que vea amenazados los derechos de su invención. Dicha demanda se realiza en el Instituto de la Propiedad Industrial (IMPI), el cual cuenta con la capacidad técnica y administrativa para ejercer una resolución adecuada al conflicto, la cual puede llegar incluso a la nulidad de una patente, es decir, el retiro de los derechos de protección de la invención.

Una vez levantada la demanda ante el IMPI, éste realiza las inspecciones correspondientes, así como los alegatos y las posibles medidas cautelares en caso de que sean requeridas. Durante todo el proceso el IMPI realiza un peritaje estrictamente técnico y fundamentado en evidencia científica para poder comprobar que el acusado, en efecto, invade los derechos, o no, de la patente involucrada. En caso de que la patente involucrada en el proceso contencioso contenga reivindicaciones que comprendan un tamaño de partícula específico de la materia prima o una distribución de tamaño de partícula de la materia prima, los conocimientos requeridos por parte del perito requerirán de mayor especialidad técnica en el conocimiento y la ejecución de los métodos de distribución de tamaño de partícula, así como del análisis morfológico de la materia prima.

Durante el desarrollo del proceso contencioso, se realizará un deshago de pruebas de ambas partes, con la finalidad de poder obtener la resolución favorable de la autoridad. Dichas pruebas se basan principalmente en datos técnicos cuya correcta

interpretación es pieza vertebral de proceso administrativo. Por lo anterior, es importante, tanto para un perito experto tener un conocimiento amplio respecto a la determinación y análisis de la distribución del tamaño de partícula, como para la parte demandada conocer el efecto de la altura inventiva del tamaño de partícula al otorgar una patente , ya que, en caso de que, como parte de una estrategia jurídica, requiera comenzar un juicio de nulidad de patente, requerirá comprobar experimentalmente que la patente involucrada no cumple con la novedad o altura inventiva necesaria para gozar de la protección de una patente.

En lo que respecta a la patente MX308230, y con fundamento en las pruebas y argumentos presentados en el presente trabajo, no se considera viable un proceso que involucre la nulidad de la patente, utilizando como argumento la altura inventiva, ya que cuenta con argumentos técnicos suficientemente robustos, que respaldan su patentabilidad.

## 7. Conclusión

Existen patentes vigentes en México que involucran el tamaño de partícula dentro su descripción y reivindicaciones (13), con fechas de vigencia que se encuentran entre 2020 y 2030, de varias formas farmacéuticas, principalmente sólidos del tipo tabletas y cápsulas, dispersiones, suspensiones orales, e inyectables; lo cual denota la importancia de determinación del tamaño de partícula en el ámbito de la propiedad intelectual. Al elegir un compuesto con características pobres de flujo, dispersión y prácticamente insoluble en agua, para determinar su distribución de tamaño de partícula fue necesario utilizar un método, como lo es la microscopía óptica, con algunos ajustes que involucraron un manejo específico de la muestra en dos formas distintas; sólido y suspensión, para optimizar su cuantificación. Lo anterior con la finalidad de tener un soporte técnico lo suficientemente robusto y aportar la altura inventiva necesaria. El método de distribución de tamaño de partícula utilizado en el presente trabajo, se puede determinar de manera exitosa y con un alto grado de confiabilidad, además puede ser utilizado en procesos de peritaje que impliquen una definitiva respecto a la altura inventiva de una patente relacionada al tamaño de partícula.

## 8. Referencias

1. Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial. Guía del usuario de Patentes y Modelos de Utilidad Dirección Divisional de Patentes. México.
2. Organización Mundial de la Propiedad Intelectual. Manual de la OMPI de redacción de solicitudes de patente. Publicación de la OMPI N°8675. Suiza: Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.
3. Ley de Propiedad Industrial. Diario Oficial de la Federación, 27 de Junio de 1991.
4. Correa C. Pautas para el examen de patentes farmacéuticas. Una perspectiva desde la Salud Pública. Argentina: International Centre for Trade and Sustainable Development; 2008.
5. Bruice P. Química Orgánica. 5a ed. México: Editorial Pearson; 2008
6. Jolanta B Zawilska, Jakub Wojcieszak, Agnieszka B Olejniczak. Prodrugs: A challenge for the drug development. Pharmacological Reports. 2013; 65:1-14
7. Brittain H. Physical Characterization of Pharmaceuticals Solids. USA: Marcel Dekker;1995
8. Hatch T, Choate P. Statistical description of the size properties of non uniform particulate substances. Journal of the Franklin Institute. 1929; 207(1): 369-387
9. Charlier R, Goossens W. Sampling a Heterogeneous Powder Using a Spinning Riffler. Centre de l'Energie Nucleaire. 1971; 4(1): 351-359

10. ASTM International [Internet]. United States of America: American Society of Testing and Materials and Testing; 1996; [consultado 12 de Noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.astm.org/Standards/E2651.htm>
11. Lozano Maria, Córdoba Damián, Córdoba Manuel. Manual de Tecnología Farmacéutica. España: Elsevier; 2012
12. A H De Boer, H Vromans, C F Lerk, G K BolhuisK. D. Kussendrager H Bosch. Studies on tableting properties of lactose Part III. The consolidation behaviour of sieve fractions of crystalline  $\alpha$ -lactose monohydrate. Pharmaceutisch Weekblad. 1986; 8(1); 145-150
13. A H De Boer, H Vromans, C F Lerk, G K BolhuisK. D. Kussendrager H Bosch. Studies on tableting properties of lactose Part II Consolidation and compaction of different types of crystalline lactose. Pharmaceutisch Weekblad. 1985; 7(1): 186-193
14. A H De Boer, H Vromans, C F Lerk, G K BolhuisK. D. Kussendrager H. Bosch. Studies on tableting properties of lactose VII The effect of variations in primary particle size and percentage of amorphous lactose in spray dried lactose products. International Journal of Pharmaceutics. 1987; 5(1): 29-37
15. Austin M. Business Development for the Biotechnology and Pharmaceutical Industry. 1st ed. USA: Gowe; 2008
16. Roger Collier. Drug patents: the evergreening problem. CMAJ. 2013;185(9)
17. C Scott Hemphill, Bhaven N.Sampatb. Evergreening, patent challenges, and effective market life in pharmaceuticals. Journal of Health Economics. 2012; 31: 327-339

18. Collier R. Drug patents: the evergreening problem. CMAJ. 2013; 185(9): 385-386
19. Shuchi M. Strategies for drug patent ever-greening in the pharmaceutical industry. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Business Management. 2015; 3(1):11-24
20. Arun K, Arun N. Ever-greening in Pharmaceuticals: Strategies, Consequences and Provisions for Prevention in USA, EU, India and Other Countries. Pharmaceutical Regulatory Affairs. 2017; 6(1):1-6
21. Hoon C, Whan J. Patent cliff and strategic switch: exploring strategic design possibilities in the pharmaceutical industry. Springer Plus. 2016; 5 (1): 692
22. Urquhart L. Top drugs and companies by sales in 2017. Biobusiness briefs. 2018; 17: 232
23. Aulton M E. Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design. 2da Ed. England. Churchill Livingstone: 2001
24. Bercovit A. Nociones sobre patentes de invención para investigadores universitarios. México: Correo de la UNESCO Librería-Editorial-México;1994.
25. Daniels J Lee, R & Daniel S. International Bussiness. 10ª ed. México: Pearson. Diez, L., &Gullon, A;2001.
26. Indautor [homepage on the Internet]. México: Instituto Nacional del Derecho de Autor, México; 2010c; [consultado 19 de Noviembre de 2017]. Disponible en: [http://www.indautor.gob.mx/accesibilidad/accesibilidad\\_autor.html](http://www.indautor.gob.mx/accesibilidad/accesibilidad_autor.html)
27. Cárdenas y Espinosa A. R. Invención Innovación y Patentes. Instituto de Ingeniería Coordinación de Sistemas. 1ª ed. México: Albedrío; 1999.

28. Giménez P. Efectos de la protección en las patentes farmacéuticas: un análisis de propiedad intelectual. 1ª ed. México: Tirant lo Blanch; 2017
29. Soto R, Cárdenas R, Parra P, Cassaigne R. Protección a la inventiva farmacéutica: patentes, un elemento de competitividad. 1ª ed. México: Asociación Farmacéutica Mexicana; 2001
30. Pérez R, Hestermeyer H, Kors J. Propiedad intelectual y farmacéutica: Hacia una política de Estado. 1ª ed. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2013
31. Instituto Nacional de Propiedad Industrial. Guía de Usuario Patentes 3i Inventor-Investigador- innovador. Chile: Ministerio de Economía Fomento y Turismo.
32. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11ª ed. México. Secretaría de Salud: 2015
33. Berry I, Martin R. The Pharmaceutical Regulatory Process. 2nd ed. USA: Informa Healthcare; 2004
34. Atwood D, Florence A. Physical Pharmacy. 1st ed. USA: Pharmaceutical Press; 2018
35. Drugbank [homepage on the Internet]. Canadá: Canadian Institutes of Health Research, Canadá; 2018c; [consultado 30 de Noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00518>