

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

426
122

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00091767 00000006

Folios: 1

Fecha (AMD): 2005-12-22 17:05:48

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 593 IMPULSO I
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.- Solicitud de patente de Invención para
"FORMAS CRISTALINAS DEL ACIDO (S)-2-ETOXI-3-[4-)-2-{4-
METANOSULFONILOXIFENIL}ETOXI)FENIL] PROPANOICO Y
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LAS MISMAS".- Clase
A61.- Expediente número 00-091.767.-

1. Me refiero a mi memorial de 31 de Agosto de 2004.
2. Por medio del presente atentamente ruego a usted, se sirva pronunciarse en relación con la solicitud arriba nombrada, ya que desde el 30 de Abril de 2003, esto hace ya mas de dos (2) años, que fue publicado el extracto de la presente solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 527, y el examen de patentabilidad correspondiente fue solicitado en su debido momento mediante memorial de 16 de Septiembre de 2003, sin que haya sido adelantado ningún otro trámite.
3. Cabe anotar que esta demora en el trámite acarrea grave perjuicio para mi representado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

NR/fegv

123

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

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctora
Alicia Lloreda
Apoderada

Oficio N° 014254

REFERENCIA

Radicación	00 91767
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Folios	025

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 91767, realizado según el artículo 46 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 5-13
- . Ejemplos: folios 13-25
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 26-28, con correcciones en folio 108
- . Se reivindica prioridad, presentada en Suecia el 03.12.99, bajo el número 9904418-8 y la 0001187-4 de 03.04.00

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 12 de la presente solicitud, se refiere a una forma cristalina del compuesto ácido (s)-2-etoxi-3-[4-(2-(4-metanosulfonil oxi fenil)etoxi)propanóico.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/085

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior, la reivindicación 2 no es clara, debido a que define la materia que se desea proteger en términos de un resultado (libre de solvente), pero no menciona cuáles son las características técnicas que lleven a tal estado libre de solvente

La materia de las reivindicaciones 6, 8 y 9 es la misma y, por lo tanto, las reivindicaciones que se repiten deben ser eliminadas

La reivindicación 12 se relaciona con un proceso de preparación de forma cristalina, pero no se especifican ni se definen las condiciones de dicho proceso, como temperatura, solvente, velocidad, etc, que permitan a una persona versada en la materia reproducir dicho proceso.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso

Excepciones a la patentabilidad

El art. 20d de la decisión 486 establece que *"No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de las reivindicaciones 10-11 que trata de "Un método para el tratamiento...", no es patentable.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 03.12.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	EP 0916851	"Derivados de ácidos fenilalquilcarboxílicos"	19.05.99
2		"Farmacotécnia Teórica y Práctica"	31.11.82
3		"Remington Farmacia"	31.12.96

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

La solicitud EP 0916851 enseña derivados de ácidos fenilalquilcarboxílicos de fórmula (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripción, tales compuestos son útiles para tratar desórdenes metabólicos como hiperglicemia, tolerancia a la glucosa e hiperlipidemia. Se

125

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es fórmulas cristalinas de un ácido (s)-2-etoxi-3-[4-(2-[4-metanosulfonyl oxo fenil]etoxi)propanóico, es una derivación evidente del estado de la técnica ya que una persona versada en la materia sabe que el polimorfismo es una propiedad que debe estudiarse para obtener materias primas adecuadas para fabricar en gran escala, y lo combinaría con las enseñanzas de EP 0616651 que sugiere que los ácidos fenil carboxílicos son susceptibles de cristalización, para obtener la forma cristalina que se reivindica mediante un procedimiento usual de cristalización.



Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	EP 0910051	1-9, 12	Nivel inventivo
2	"Farmacotécnica Teórica y Práctica"	1-9, 12	Nivel inventivo
3	"Remington Farmacia"	1-9, 12	Nivel inventivo

Alix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por filación en lista, de fecha

11 DIC 2006

CONCEPTO TÉCNICO Número 1900	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 0 916 651 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

published in accordance with Art. 153(3) EPC

(43) Date of publication:
18.03.1999 Bulletin 1999/20

(21) Application number: 97908588.9

(22) Date of filing: 01.04.1997

(51) Int. Cl.⁶: C07C 233/02, C07C 317/32,
C07C 323/45, C07C 323/62,
C07D 233/64, C07D 233/61,
C07D 307/52, C07D 333/22,
C07D 213/53, C07D 263/34,
C07D 263/32

(86) International application number:
PCT/JP97/01122

(87) International publication number:
WO 97/37870 (16.10.1997 Gazette 1997/44)

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priority: 04.04.1996 JP 62043/96

(71) Applicant:
Sanryo Company, Limited
Tokyo 100 (JP)

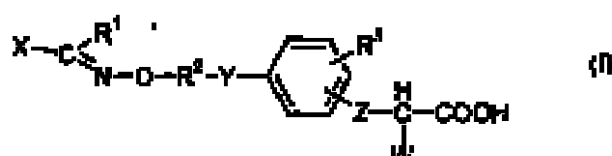
(72) Inventor:
• YANAGISAWA, Hiroaki
Sanryo Company, Limited
Shinagawa-ku Tokyo 140 (JP)

• TAKAMURA, Makoto
Sanryo Company, Limited
Tokyo 140 (JP)
• FUJITA, Takashi
Sanryo Company, Limited
Tokyo 140 (JP)
• FUJIMURA, Toshihiro
Sanryo Company, Limited
Tokyo 140 (JP)

(74) Representative:
Gibson, Christian John Robert et al
MARSH & CLERK,
57/60 Lincoln's Inn Fields
London WC2A 3LS (GB)

(54) PHENYLALKYL CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(57) Phenylalkyl carboxylic acid derivatives of the general formula:



wherein R¹ represents an alkyl group and the like, R² represents an alkylene group, R³ represents a hydrogen atom and the like, X represents a substituted or unsubstituted aryl group and the like, Y represents an oxygen atom and the like, Z represents an alkylene group and the like, and W represents an alkyl group and the like), the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof are useful as therapeutic or preventive agents for hyperglycemia and the like.

EP 0 916 651 A1

(3) Granule

[0239]

Compound of Example 2	10 mg
Lactose	839 mg
Corn starch	150 mg
Hydroxypropyl cellulose	1 mg
	1000 mg

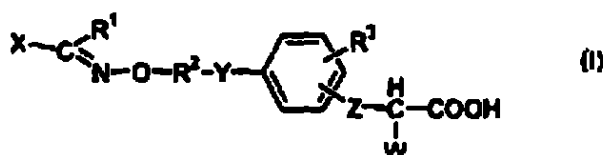
[0240] Powder of each component shown above was mixed well and wetted with pure water, followed by granulation by means of a basket type granulator and drying to obtain a granule.

[Industrial applicability]

[0241] The phenylalkylcarboxylic acid derivatives, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof are useful as therapeutic or preventive agents for a lot of diseases. Examples of such diseases are hyperlipemia, hyperglycemia, the state of impaired glucose tolerance, the state of insulin resistant non-IGT, hypertension, osteoporosis, pancreatitis, diabetic complication, arteriosclerosis, cataract, gestational diabetes, polycystic ovary syndrome, inflammatory diseases, peptic ulcer, asthma, arterioarteriosclerosis, autoimmune diseases and the like.

Claims

1. Phenylalkylcarboxylic acid derivatives of formula (I):



wherein,

R^1 represents a hydrogen atom or a straight- or branched-chain alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms,

R^2 represents a straight- or branched-chain alkylene group having from 2 to 6 carbon atoms,

R^3 represents (i) a hydrogen atom, (ii) a straight- or branched-chain alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, (iii) a straight- or branched-chain alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, (iv) a straight- or branched-chain alkylthio group having from 1 to 4 carbon atoms, (v) a halogen atom, (vi) a nitro group, (vii) a straight- or branched-chain dialkylamino group in which the alkyl groups are the same as or different from each other and each has from 1 to 4 carbon atoms, (viii) an aryl group having from 6 to 10 carbon atoms which may have from 1 to 3 substituents as mentioned below, or (ix) an aralkyl group having from 7 to 12 carbon atoms which may have 1 to 3 substituents as mentioned below in the aryl moiety,

Z represents a single bond or a straight- or branched-chain alkylene group having from 1 to 6 carbon atoms,

W represents (i) a straight- or branched-chain alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, (ii) a hydroxyl group, (iii) a straight- or branched-chain alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, (iv) a straight- or branched-chain alkylthio group having from 1 to 4 carbon atoms, (v) an amino group, (vi) a straight- or

branched-chain monoalkylamino group having from 1 to 4 carbon atoms, (vii) a straight- or branched-chain dialkylamino group in which the alkyl groups are the same as or different from each other and each has from 1 to 4 carbon atoms, (viii) an N-alkyl-N arylamino group having a straight- or branched-chain alkyl having from 1 to 4 carbon atoms and an aryl having from 6 to 10 carbon atoms which may have from 1 to 3 substituents as mentioned below, (ix) an aryl group having from 6 to 10 carbon atoms which may have from 1 to 3 substituents as mentioned below, (x) an aryloxy group having from 6 to 10 carbon atoms which may have from 1 to 3 substituents as mentioned below in the aryl moiety, (xi) an arylthio group having from 6 to 10 carbon atoms which may have from 1 to 3 substituents as mentioned below in the aryl moiety, (xii) an arylamino group having from 6 to 10 carbon atoms which may have from 1 to 3 substituents as mentioned below in the aryl moiety, (xiii) an aralkyl group having from 7 to 12 carbon atoms which may have from 1 to 3 substituents as mentioned below in the aryl moiety, (xiv) an aralkyloxy group having from 7 to 12 carbon atoms which may have from 1 to 3 substituents as mentioned below in the aryl moiety, (xv) an aralkylthio group having from 7 to 12 carbon atoms which may have from 1 to 3 substituents as mentioned below in the aryl moiety, (xvi) an aralkylamino group having from 7 to 12 carbon atoms which may have from 1 to 3 substituents as mentioned below in the aryl moiety, (xvii) a 1-pyrrolyl group, (xviii) a 1-pyrrolidinyl group, (xix) a 1-imidazolyl group, (xx) a piperidino group or (xxi) a morpholine group.

X represents an aryl group having from 6 to 10 carbon atoms which may have from 1 to 3 substituents as mentioned below, or a 5- to 10-membered monocyclic or bicyclic hetero aromatic group which may have from 1 to 3 substituents as mentioned below containing from 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur atoms,

the substituent a being (i) a straight- or branched-chain alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, (ii) a straight- or branched-chain halogenated alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, (iii) a hydroxyl group, (iv) a straight- or branched-chain aliphatic acyloxy group having from 1 to 4 carbon atoms, (v) a straight- or branched-chain alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, (vi) a straight- or branched-chain allylenedioxy group having from 1 to 4 carbon atoms, (vii) an aralkyloxy group having from 7 to 12 carbon atoms, (viii) a straight- or branched-chain alkylthio group having from 1 to 4 carbon atoms, (ix) a straight- or branched-chain alkylsulfonyl group having from 1 to 4 carbon atoms, (x) a halogen atom, (xi) a nitro group, (xii) a straight- or branched-chain dialkylamino group in which the alkyl groups are the same as or different from each other and each has from 1 to 4 carbon atoms, (xiii) an aralkyl group having from 7 to 12 carbon atoms, (xiv) an aryl group having from 6 to 10 carbon atoms (the aryl moiety may be substituted by straight- or branched-chain alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, straight- or branched-chain halogenated alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, straight- or branched-chain alkoxy having from 1 to 4 carbon atoms, halogen, or straight- or branched-chain allylenedioxy having from 1 to 4 carbon atoms), (xv) an aryloxy group having from 6 to 10 carbon atoms (the aryl moiety may be substituted by straight- or branched-chain alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, straight- or branched-chain halogenated alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, straight- or branched-chain alkoxy having from 1 to 4 carbon atoms, halogen, or straight- or branched-chain allylenedioxy having from 1 to 4 carbon atoms), (xvi) an arylthio group having from 6 to 10 carbon atoms (the aryl moiety may be substituted by straight- or branched-chain alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, straight- or branched-chain halogenated alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, straight- or branched-chain alkoxy having from 1 to 4 carbon atoms, halogen, or straight- or branched-chain allylenedioxy having from 1 to 4 carbon atoms), (xvii) an arylsulfonyl group having from 6 to 10 carbon atoms (the aryl moiety may be substituted by straight- or branched-chain alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, straight- or branched-chain halogenated alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, straight- or branched-chain alkoxy having from 1 to 4 carbon atoms, halogen, or straight- or branched-chain allylenedioxy having from 1 to 4 carbon atoms), (xviii) an arylsulfonylamino group having from 6 to 10 carbon atoms (the aryl moiety may be substituted by straight- or branched-chain alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, straight- or branched-chain halogenated alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, straight- or branched-chain alkoxy having from 1 to 4 carbon atoms, halogen or straight- or branched-chain allylenedioxy having from 1 to 4 carbon atoms, and the nitrogen atom of the amino moiety may be substituted by straight- or branched-chain alkyl having from 1 to 6 carbon atoms), (xix) a 5- to 10-membered monocyclic or bicyclic hetero aromatic group containing from 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur atoms, (xx) a 5- to 10-membered monocyclic or bicyclic hetero aromatic oxy group containing from 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur atoms, (xxi) a 5- to 10-membered monocyclic or bicyclic hetero aromatic thio group containing from 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur atoms, (xxii) a 5- to 10-membered monocyclic or bicyclic hetero aromatic sulfonyl group containing from 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur atoms, or (xxiii) a 5- to 13-membered monocyclic or bicyclic hetero aromatic sulfo-

133
129

ylcarboxylic acid derivative, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof according to Claim 1, wherein R¹ is a hydrogen atom or a straight- or branched-chain alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, and

- 5 Y represents an oxygen atom, a sulfur atom or a group of the formula: $-N-R^4$ (wherein R⁴ represents a hydrogen atom, a straight- or branched-chain alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or a straight- or branched-chain aliphatic acyl group or aromatic acyl group having from 1 to 8 carbon),
the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof.
- 10 2. A phenylalkylcarboxylic acid derivative, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof according to Claim 1, wherein R¹ is a hydrogen atom or a straight- or branched-chain alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms.
3. A phenylalkylcarboxylic acid derivative, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof according to Claim 1, wherein R¹ is a hydrogen atom or a straight- or branched-chain alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms.
- 15 4. A phenylalkylcarboxylic acid derivative, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof according to Claim 1, wherein R¹ is a hydrogen atom or the alkyl group having one or two carbon atoms.
5. A phenylalkylcarboxylic acid derivative, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof according to Claim 1, wherein R¹ is an alkyl group having one or two carbon atoms.
- 20 6. A phenylalkylcarboxylic acid derivative, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof according to Claim 1, wherein R² is a straight- or branched-chain alkylene group having from 2 to 3 carbon atoms.
7. A phenylalkylcarboxylic acid derivative, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof according to Claim 1, wherein R² is a straight- or branched-chain alkylene group having from 2 to 4 carbon atoms.
8. A phenylalkylcarboxylic acid derivative, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof according to Claim 1, wherein R² is an ethylene, trimethylene or methylethylenic group.
- 25 9. A phenylalkylcarboxylic acid derivative, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof according to Claim 1, wherein R² is an ethylene group.
10. A phenylalkylcarboxylic acid derivative, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof according to Claim 1, wherein R³ is a hydrogen atom, a straight- or branched-chain alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group having one or two carbon atoms, an alkylthio group having one or two carbon atoms or a halogen atom.
- 30 11. A phenylalkylcarboxylic acid derivative, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof according to Claim 1, wherein R³ is a hydrogen atom.
12. A phenylalkylcarboxylic acid derivative, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof according to Claim 1, wherein X is an aryl group having from 6 to 10 carbon atoms which may have from 1 to 3 substituents α mentioned below or a 5- to 10-membered hetero aromatic group (comprising monocyclic or bicyclic) containing from 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur atoms which may have from 1 to 3 substituents α mentioned below,
the substituent α being selected from the group consisting of (i) straight- or branched-chain alkyl having from 1 to 8 carbon atoms, (ii) straight- or branched-chain hydrogenated alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, (iii) hydroxy,
35 (iv) straight- or branched-chain alkanoyloxy having from 1 to 4 carbon atoms, (v) straight- or branched-chain alkoxy having from 1 to 4 carbon atoms, (vi) straight- or branched-chain alkylenedioxy having from 1 to 4 carbon atoms, (vii) aralkyloxy having from 7 to 12 carbon atoms, (viii) straight- or branched-chain alkylthio having from 1 to 4 carbon atoms, (ix) straight- or branched-chain alkylsulfonyl having from 1 to 4 carbon atoms, (x) fluorine atom, (xi) chlorine atom, (xii) bromine atom, (xiii) aralkyl having from 7 to 12 carbon atoms, (xiv) phenyl (the phenyl moiety

[0148] The inert solvent employed here is not particularly limited so long as it has no adverse effect on the reaction. Examples of suitable solvents include hydrocarbons such as hexane, benzene, toluene and xylene; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride, chloroform and 1,2-dichloroethane; ethers such as tetrahydrofuran and dioxane; and esters such as ethyl acetate and butyl acetate, preferably the halogenated hydrocarbons and ethers.

[0149] The reaction temperature is -10 to 100°C , preferably 10 to 80°C .

[0150] While the reaction time varies depending on the reagent, temperature and solvent, it is usually 30 minutes to 24 hours, preferably 1 hour to 16 hours.

[0151] Alternatively, a compound of formula (IIb) is also prepared by reacting a compound of formula (IIa) with a halogenating agent such as tetrahalogenated carbon, e.g. carbon tetrachloride and carbon tetrabromide and N-halogenosuccinimide, e.g. N-bromosuccinimide and N-chlorosuccinimide in the presence of tri- $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ aryl or tri- $\text{C}_7\text{--C}_8$ alkylphosphines such as triphenylphosphine and tributylphosphine. The reaction conditions of the present reaction are similar to those in the Mitsunobu reaction described in Step A1 of Process A.

[0152] In the case where U¹ in the compound of formula (IIa) is a group of formula $-\text{O}-\text{SO}_2\text{R}^5$ (wherein R^5 has the same meaning as defined above), a compound of formula (IIb) is prepared by reacting a compound of formula (IIa) with a compound of formula $\text{R}^5-\text{SO}_2\text{Cl}$ (wherein R^5 has the same meaning as defined above) or a compound of formula $(\text{R}^5-\text{SO}_2)_2\text{O}$ (wherein R^5 has the same meaning as defined above) in an inert solvent in the presence of a base.

[0153] The base employed includes preferably tertiary amines such as triethylamine, N-methylmorpholine and N,N-diisopropylethylamine.

[0154] The inert solvent employed is not particularly limited so long as it has no adverse effect on the reaction. Examples of suitable solvents include hydrocarbons such as hexane, benzene, toluene and xylene; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride, chloroform and 1,2-dichloroethane; ethers such as tetrahydrofuran and dioxane; and esters such as ethyl acetate and butyl acetate, preferably the halogenated hydrocarbons and ethers.

[0155] The reaction temperature is -10 to 100°C , preferably 0 to 80°C .

[0156] While the reaction time varies depending on the reagent, temperature and solvent, it is usually 30 minutes to 24 hours, preferably 1 to 16 hours.

[0157] Further, compounds of formula (V) which are the starting compounds are known compounds or are easily prepared according to a known method. The compounds are easily prepared by a dehydration-condensation reaction of the corresponding carbonyl compounds with hydrocyanide, for example, Shin-Jiken Kagaku Kozu, 14(II), P. 1625, compiled by The Chemical Society of Japan, published by Maruzen K.K.; "Comprehensive Organic Functional Group Transformations", 2, P. 425, authors: A. R. Katribay et al., published by Pergamon (United Kingdom), 1985, etc.).

[0158] Desired compounds obtained in Method A to D can be purified, if necessary, by a conventional method, for example, by column chromatography, recrystallization, reprecipitation and the like, after each reaction. The purified product can be obtained, for example, by appropriately neutralizing the reaction mixture, adding a solvent to the reaction mixture to extract it, evaporating the solvent from the extract, and purifying the residue by column chromatography using silica gel.

[0159] The phenylalkylcarboxylic acid derivatives of formula (I) of the present invention, the pharmacologically acceptable salts thereof or the pharmacologically acceptable esters thereof are used as therapeutic or preventive agents, especially as therapeutic agents, for a lot of diseases. Examples of such diseases are those caused by insulin resistance such as hyperlipemia, hyperglycemia, obesity, the state of impaired glucose tolerance (IGT), the state of insulin resistant non-IGT (NGIT), hypertension, osteoporosis, pancreatitis, cachexia, fatty liver, diabetic complication (e.g., retinopathy, nephropathy, cataract, coronary artery diseases and the like), arteriosclerosis, cataract, gestational diabetes mellitus (GDM) and polycystic ovary syndrome (PCOS), inflammatory diseases (e.g., arthritis, pain, pyrexia, inflammatory enteritis, etc.), acne, sunburn, psoriasis, eczema, allergic diseases, asthma, GI ulcer, cardiovascular diseases (e.g., ischemic heart diseases, etc.), cell injury induced by atherosclerosis and ischemic diseases (e.g., brain injury caused by apoplexy), autoimmune diseases (e.g., systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, diffuse scleroderma, mixed connective-tissue disease, dermatomyositis, Hashimoto's disease, primary myodystrophy, thyrotoxicosis, pernicious anemia, ulcerative colitis, autoimmune atrophic gastritis, idiopathic Addison disease, male sterility, Goodpasture's syndrome, acute progressive glomerular nephritis, myasthenia gravis, polymyositis, pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid, sympathetic ophthalmia, multiple sclerosis, autoimmune hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, postmyocardial infarction syndrome, rheumatic fever, lupoid hepatitis, primary biliary cirrhosis, Behcet's disease, CREB syndrome, etc), preferably, therapeutic or preventive agents (particularly therapeutic agents) for hyperglycemia, osteoporosis, pancreatitis or diabetes, particularly hyperglycemia, psoriasis or rheumatism.

[0160] The phenylalkylcarboxylic acid derivatives of formula (I), the pharmacologically acceptable salts or the esters thereof are administered in various forms. The administration form is not particularly limited and is determined depending on the various kinds of preparation forms, age, sex, other conditions of the patient and the like. For example, the compound is orally administered in the form of tablets, pills, powders, granules, syrups, solutions, suspensions, emulsions, granules and capsules. Further, in the case of injections, they are intravenously administered alone or in a mix-

131

ture with a conventional adjuvant such as glucose and an amino acid, and further, if necessary, it is singly administered intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously or intraperitoneally. In the case of suppositories, it is intrarectally administered. Oral administration is preferable.

[0161] Various kinds of these preparations can be prepared by mixing a known adjuvant commonly used in known pharmaceutical preparation field such as excipients, binders, disintegrating agents, lubricants, solubilizers, flavors and coating agents with a component of formula (1) according to a conventional method.

[0162] When the present compound is molded into the form of tablets, substances conventionally known in this field as carriers can be widely used. Examples of such substances include excipients such as lactose, sucrose, sodium chloride, glucose, urea, starch, calcium carbonate, kaolin, crystalline cellulose and silicic acid; binders such as water, ethanol, propenol, single syrup, glucose solution, starch solution, gelatin solution, carboxymethyl cellulose, shellac, methyl cellulose, potassium phosphate, and polyvinylpyrrolidone; disintegrants such as dry starch, sodium alginate, agar powder, laminaran powder, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, polyoxyethylenesorbitan fatty acid ester, sodium lauryl sulfate, stearic acid monoglyceride, starch and lactose; disintegration inhibiting agents such as sucrose, stearic acid, cacao butter and hydrogenated oil; absorption accelerating agents such as quaternary ammonium base and sodium lauryl sulfate; humectants such as glycerine and starch; adsorbing agents such as starch, lactose, kaolin, bentonite and colloidal silicic acid; and lubricants such as purified talc, stearate, boric acid powder and polyethylene glycol. Further, the tablets can be formed, if necessary, into such tablets as to be applied with a coating film, for example, a sugar coating tablet, a gelatin coating tablet, an enteric coated tablet, a film coating tablet, a double layer tablet or a multilayer tablet.

[0163] When the present compound is molded into the form of pills, those conventionally known in this field as a carrier can be widely used, and include, for example, excipients such as glucose, lactose, starch, cacao butter, hydrogenated vegetable oil, kaolin and talc; binders such as gum arabic powder, tragacanth powder, gelatin and ethanol; and disintegrating agents such as laminaran and agar. When the present compound is molded into the form of suppositories, those conventionally known in this field as a carrier can be widely used, and include, for example, polyethylene glycol, cacao butter, higher alcohols, esters of higher alcohol, gelatin and semi-synthetic glyceride.

[0164] In the case where the present compound is prepared as an injection, it is preferable that the solution and suspension are sterilized and are isotonic to blood. When the present compound is formulated into such solutions, emulsions and suspensions, all substances conventionally used in this field as diluents can be used, and include, for example, water, ethyl alcohol, propylene glycol, ethoxylated isostearyl alcohol, polyoxylated isostearyl alcohol and polyoxyethylenesorbitan fatty acid ester. Incidentally, in this case, a sufficient amount of NaCl, glucose or glycerine to prepare the isotonic solution may be contained in pharmaceutical preparations. Further, common solubility improvers, buffers and soothing agents may be also added thereto.

[0165] Further, coloring agents, preservatives, perfumes, flavors, sweeteners and other pharmaceuticals may be contained therein, if necessary.

[0166] The amount of the active ingredients contained in the above-mentioned pharmaceutical formulations is not particularly limited and appropriately selected in a wide range, and it is appropriate that the content is usually from 1 to 70% by weight in all compositions, preferably from 1 to 30% by weight.

[0167] The dose will vary depending on the condition of the patient, age, body weight, the administration method and the form of the formulation. The dosage is usually 0.001 mg (preferably 0.01 mg, more preferably 0.1 mg) as a lower limit and 2,000 mg (preferably 200 mg, more preferably 20 mg) as an upper limit once to several times per day for an adult.

(Best mode for carrying out the invention)

[0168] In the following, the present invention will be described in more detail by way of Examples, Reference examples, Test example and Formulation examples, but the present invention is not limited thereto.

Example 1 Ethyl 2-ethoxy-3-(4-(2-((1-(4-(2-ethoxyphenyl)ethoxy)amino)ethoxy)phenyl)propionate) (ethyl ester of Exemplification No.2-35 compound)

[0169] 48 mg of sodium hydride (55% oil suspension) was added to a mixture of 242 mg of ethyl 2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)propionate in 4 ml of N,N-dimethylformamide and 2 ml of toluene, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes.

[0170] A solution of 340 mg of 4'-(2-pyridyl)acetophenoneoxime O-2-(methanesulfonyloxy)ethyl ether obtained in Reference example 2 in 3 ml of N,N-dimethylformamide was added dropwise to the reaction mixture, and the resulting mixture was stirred at 80°C for 3 hours. After the reaction, ethyl acetate and water were added to the reaction mixture, the ethyl acetate layer was separated, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 3:7) to obtain 373 mg of the

desired compound as a syrup, which soon crystallized.

1) m.p. 59-61°C

2) ¹H-NMR spectrum: δ ppm:

¹H-NMR spectrum (270MHz) determined using TMS (tetramethylsilane) as the internal standard in deuterated chloroform was as follows:

1.16 (3H, t, J=7 Hz), 1.23 (3H, t, J=7 Hz), 2.28 (3H, s), 2.85 (2H, d, J=6.5 Hz), 3.29-3.40 (1H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 3.87 (1H, t, J=6.5 Hz), 4.17 (2H, q, J=7 Hz), 4.28 (2H, t, J=5 Hz), 4.55 (2H, t, J=5 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.75-7.80 (2H, m), 7.78 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.70 (1H, d, J=5 Hz).

Example 2 2-Ethoxy-3-[4-[2-[1-[4-(2-pyridyl)phenyl]ethyldene]amino]ethoxy]phenyl]propionic acid (Exemplification No. 2-35 compound.)

[0171] 1.30 ml of a 1N aqueous sodium hydroxide solution was added to a solution of 310 mg of ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-[1-[4-(2-pyridyl)phenyl]ethyldene]amino]ethoxy]phenyl]propionate obtained in Example 1 in 5 ml of ethanol, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. After the reaction, the ethanol was evaporated under reduced pressure, and the pH of the mixture was adjusted to a value of 3 with 1N hydrochloric acid. The reaction mixture thus obtained was extracted with ethyl acetate, and the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crystalline crude product thus obtained was washed with isopropyl ether and hexane to obtain 232 mg of the desired compound.

1) m.p. 133-135°C

2) ¹H-NMR spectrum: δ ppm:

¹H-NMR spectrum (270MHz) determined using TMS (tetramethylsilane) as the internal standard in deuterated chloroform was as follows:

1.16 (3H, t, J=7 Hz), 2.28 (3H, s), 2.85 (1H, d, d, J=7.5, 14 Hz), 3.08 (1H, d, d, J=4.5, 14 Hz), 3.39-3.50 (1H, m), 3.85-3.88 (1H, m), 4.04 (1H, d, d, J=4.5, 7.5 Hz), 4.28 (2H, t, J=5 Hz), 4.56 (2H, t, J=5 Hz), 6.89 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.74 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.78-7.80 (2H, m), 7.86 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.72 (1H, d, J=4.5 Hz).

Example 3 Methyl 2-phenylthio-3-[4-[2-[1-[4-(2-pyridyl)phenyl]ethyldene]amino]ethoxy]phenyl]propionate (methyl ester of Exemplification No. 31-35 compound.)

[0172] 3.3 ml of a solution of 222 mg of diethyl azodicarboxylate in toluene was added dropwise to a solution of 256 mg of 2-[1-[4-(2-pyridyl)phenyl]ethyldene]amino]ethoxy]ethanol obtained in Reference example 1, 288 mg of methyl 3-(4-hydroxyphenyl)-2-(phenylthio)propionate obtained in Reference example 7 and 288 mg of triphenylphosphine in 5 ml of tetrahydrofuran. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours and the reaction mixture was concentrated. The residue was subjected twice to silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 1:2 and ethyl acetate : benzene = 1:4) to obtain 388 mg of the desired compound as a syrup.

1) ¹H-NMR spectrum: δ ppm:

¹H-NMR spectrum (270MHz) determined using TMS (tetramethylsilane) as the internal standard in deuterated chloroform was as follows:

2.27 (3H, s), 3.00 (1H, d, d, J=8, 14 Hz), 3.14 (1H, d, d, J=8, 14 Hz), 3.58 (3H, s), 3.88 (1H, d, d, J=6, 9 Hz), 4.27 (2H, t, J=5 Hz), 4.55 (2H, t, J=5 Hz), 6.87 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.22-7.34 (4H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.72-7.80 (2H, m), 7.78 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.71 (1H, d, J=4.5 Hz).

Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia
*...es un tratado de la teoría y la práctica de las ciencias farmacéuticas,
 que contiene información esencial acerca de agentes farmacéuticos y medicinales,
 constituye además una guía de la responsabilidad profesional del farmacéutico,
 en su calidad de especialista en información sobre drogas dentro del equipo sanitario.
 Es un texto y obra de consulta para farmacéuticos, médicos y otros profesionales
 de las ciencias farmacéuticas y médicas.*

DIRECTORES

Alfonso R. Gennaro, Presidente	Thadé Medwed
Graffon D. Chann	Isabel O. Ruppia
Ann Des Maréchal	Joseph B. Schwartz
Glen R. Hanson	H. Eva White
Daniel A. Hunter	Gilbert L. Zink

AUTORES

Los 112 capítulos de esta edición de Remington fueron
 escritos por los directores, por miembros del Comité Editorial
 y por otros autores reconocidos en las páginas VII a LI

Gerente de edición

John E. Hoover, RSc (Pharm)

Asistente editorial

Ronnie Prigham Packar, RNC, RA

Coordinador

Allen Mihai 1983-1993

19ª edición

Publicado en el 175º año del
PHILADELPHIA COLLEGE OF PHARMACY AND SCIENCE

Remington

133

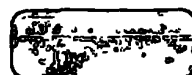
FARMACIA

TOMO 2

19ª edición

Alfonso R. Gennaro

Presidente del Comité Editorial y Director
 Profesor de Química del Philadelphia College of Pharmacy and Science



EDITORIAL MEDICA
panamericana

MARCELO T. DE ALVEAR 2145 - BUENOS AIRES
 BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO

17



Forma I
Suspensión inicial



Forma I
Suspensión después de las 6 horas

Fig. 31-4. Se ve el crecimiento que tienen el número de partículas, las cuales para una muestra de la forma I de una droga experimental.

de una nueva entidad química. Si se procesa que el pH máximo ocurre entre 1 y 3 y el del mínimo del pH entre 5 y 8, en la mayoría de los casos los dragos de la (pH) se abarcarían por etapas sucesivas en el crecimiento, mientras que los dragos más tardíos (pH) se la hacen en el transcurso. Sin embargo, existen excepciones. Algunas veces se ven en las los cristales de partículas o se encuentran simultáneamente dentro de la totalidad de espesor de pH fisiológico, pero de otras veces se notan en un buen grado de biodegradabilidad.

Polimerización

Un polímero es una masa molecular sólida de un compuesto dado resultado de la posibilidad de como mínimo dos endosamientos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula polimerizada puede ser de distinta forma en un polímero, pero esta combinación no es necesaria, en realidad, ciertos cambios de forma moléculas a la manera de moléculas diferentes y por lo tanto no representan polimerización. Los isómeros geométricos o los isómeros, son cuando una macromolécula en forma reversible, no pueden ser modificados polimerizantes, aunque pueden comportarse en forma muy similar y crear confusiones.

Un error lo seguro para la clasificación de un sistema como un polímero es el estudio de los polímeros mostrados del sistema en la estructura de las moléculas para un de los sistemas en los estados líquidos o de evaporación. Al igual que los polímeros, los sistemas diferentes también a diferentes temperaturas pueden producir moléculas de distinta composición. Con el caso del sistema, cada uno de estos productos fundidos llega a una mezcla en equilibrio de los dos sistemas con composiciones dependientes de la temperatura. Algunas veces moléculas de polimerización indolentemente representan moléculas distintas, dado que ambas sistemas en equilibrio en forma muy similar.

El polimerismo es la capacidad de moléculas de un sistema o compuesto para dar origen en la forma de una de una especie química, por ejemplo, el cambio en la forma de dióxido de carbono o dióxido de hidrógeno. Los distintos polimerismos de un compuesto dado en general son diferentes en estructura y propiedades como los cristales de dos compuestos distintos. La solubilidad, el punto de fusión, la densidad, la dureza, la forma de los cristales, las propiedades físicas y químicas, la presión de vapor, la estabilidad, etc., varían según la forma polimerizada. Sin general debería ser posible obtener distintas formas cristales de una droga que cuando polimerizante y de esa manera modificar las propiedades de ese compuesto. Para ello se requiere un conocimiento del comportamiento de los polimerizantes. Por eso en algunos casos se encuentran moléculas con el mismo sistema, además, en la biología aparecen moléculas que de la in-

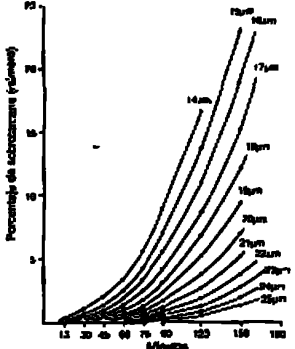


Fig. 31-5. Cambio en el sistema cristalizado en función del tiempo para una muestra de la forma I de una droga experimental.

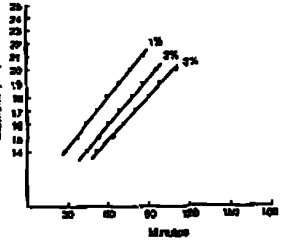


Fig. 31-6. Velocidad de cristalización de la forma I de una droga experimental en diferentes temperaturas.

cluyendo. Se observa a cada vez más extensivos de polimerización en condiciones biológicas, metabólicas y fisiológicas. La polimerización generalmente ocurre en etapas sucesivas para determinar la presencia de polimerizantes en las muestras de drogas preparadas para las investigaciones farmacológicas en animales de experimentación. Algunos de los polimerizantes investigados en forma rutinaria son la cantidad de polimerizante presente, el grado relativo de estabilidad de los sistemas polimerizantes, la presencia de un estado de equilibrio, la estabilidad de las formas metacristales, los rangos de estabilidad térmica para cada polimerizante, las solubilidades, el método de preparación de cada forma, los efectos de la recombinación o la suspensión de moléculas y la interacción con los componentes de la formulación.

La forma inicial del polimerizante muestra en determinados el la estructura química evaluada existe en una de una forma cristalina. Por lo general se utilizan los siguientes procedimientos para analizar la cristalización en forma reversible.

1. Pesar completamente una pequeña cantidad del compuesto en un recipiente y observar la solubilidad entre polímeros sucesivos. El tiempo de la suspensión es suficiente para producir un homogeneizado suficiente o incluso por la solución o el tiempo, es probable que el compuesto se haya convertido en una forma polimerizada. Si se encuentra que la solubilidad de la forma soluble inicialmente en el

una muestra pequeña. Manteniendo el líquido durante aproximadamente 20 segundos a temperatura ambiente 100°C por arriba del punto de fusión, o por encima de la temperatura de fusión, se evita la formación de cristales y se evita la cristalización.

2. Calentar una muestra del compuesto en una placa caliente y observar el cambio de coloración en la muestra cuando se calienta.

3. Substituir una pequeña cantidad del compuesto en la forma líquida lo más pronto posible en el sistema y la muestra original manteniendo moléculas en una gran de solución durante de uno de ellos. Si moléculas polimerizadas, el más cambio de los dos será visible y pronto a la presión de la forma cristalina se verá. Los puntos de cristalización de la forma cristalina se ven cuando se calienta la muestra. Si la muestra se ve polimerizada, una de ellas puede destruirse para la otra en un momento, la muestra forma una solución, se le observará una forma cristalizada.

4. Mantener el sistema de compuesto en una pequeña cantidad de solución en un punto de fusión. Antes el sistema se calienta, la temperatura se eleva progresivamente a fin de mantener la temperatura durante una hora. El calor el material molido con una muestra original suficiente el procedimiento durante uno de los pasos.

5. Revertir el compuesto de la solución mediante enfriamiento rápido y observar una muestra del material compuesto suspendido en una gran de la muestra. La gran de solución puede ser suficiente que el compuesto cristalice para evitar la transformación de la forma de la solución. Si el compuesto es un polímero diferente de la muestra una muestra de la forma de la solución.

Una vez establecido el procedimiento de polimerización se cuenta con procedimientos que permiten al polimerizante preparar los diferentes tipos de moléculas existentes para las variaciones de la muestra y adaptación.

134

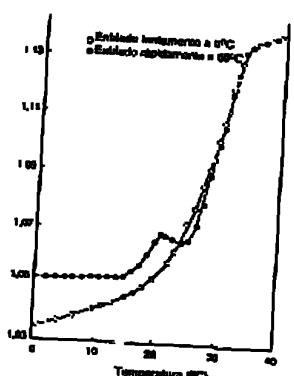


Fig. 83-7. Curvas de densidad y índice de refracción versus temperatura para el polipropileno.

Una vez documentado que un compuesto existe en una forma cristalina se dispone de numerosos métodos para identificar las diversas formas polimórficas presentes. Cada una de estas técnicas pueden ser adecuadas para identificar la fase, pero cuando una combinación de métodos que permite mejor o identificar estas modificaciones cristalinas. Para confirmar la presencia de más de una forma cristalina de un compuesto es aconsejable identificar las modificaciones presentes mediante más de un método. El uso de un solo método para confirmar la presencia de polimorfismo puede generar confusiones.

Microscopía. La cristalografía difracción se utiliza en la identificación de polímeros. Los cambios en las formas isotérmicas y anisotrópicas. Cuando se examinan las formas isotérmicas, la velocidad de la luz es la misma en todos los ejes, mientras que las formas anisotrópicas se ven afectadas por la velocidad de la luz en los ejes de las direcciones diferentes. Una serie de imágenes o imágenes de un cristal de un polímero se ven afectadas por la velocidad de la luz en los ejes de las direcciones diferentes. Las imágenes de un cristal de un polímero se ven afectadas por la velocidad de la luz en los ejes de las direcciones diferentes. Las imágenes de un cristal de un polímero se ven afectadas por la velocidad de la luz en los ejes de las direcciones diferentes.

Métodos en solución calientes. El microscopio de polarización, equipado con una placa calcárea o lámina, se utiliza para la identificación de polímeros. La absorción

polimérica al punto de fusión de los polímeros cristalinos. Los indicadores de intensidad y los puntos de fusión, los índices de refracción en diferentes condiciones térmicas y físicas, y establecer la estructura en una o más de las formas de densidad física.

Indicadores de punto de fusión. Los materiales cristalinos en forma de polvo dan lugar a diferencias en la forma X característicos que aparecen en polvo de óxido polimérico y en muestras cristalinas. Cada punto de fusión es característico para un polímero determinado. Una serie de puntos de fusión con respecto a otras técnicas de identificación es que la estructura se examina en la forma en la que es presentada. Se recomienda precauciones para reducir y mejorar el control del tamaño de los polímeros. Se recomienda una muestra muy pequeña y el análisis se debe controlar. Los métodos más utilizados por varios investigadores para identificar polímeros en muestras fundidas.

Espectroscopía infrarroja. Las modificaciones en el punto de fusión de los polímeros. Diferencias en las muestras cristalinas, tales como los polímeros de un compuesto presentan espectros idénticos en solución. Las muestras pueden utilizarse para la identificación de polímeros y sus derivados.

Métodos físicos. Se utilizan las técnicas de espectroscopía de rayos X y el análisis de difracción de rayos X para la identificación de polímeros. En ambos métodos, la pérdida o la ganancia de electrones de valencia de los átomos o iones que se producen en una muestra muestra un espectro en función de la temperatura a medida que la muestra es calentada con una velocidad suficiente. Los cambios en la forma física pueden ser espectros, espectros y espectros. Por ejemplo, la forma de la cristalinidad en función de la temperatura a medida que la muestra es calentada con una velocidad suficiente. Los cambios en la forma física pueden ser espectros, espectros y espectros. Por ejemplo, la forma de la cristalinidad en función de la temperatura a medida que la muestra es calentada con una velocidad suficiente.

Difracción. La difracción de rayos X es el método de elección para la identificación de polímeros. Se recomienda utilizar la difracción de rayos X para la identificación de polímeros. La difracción de rayos X es el método de elección para la identificación de polímeros. Se recomienda utilizar la difracción de rayos X para la identificación de polímeros. La difracción de rayos X es el método de elección para la identificación de polímeros. Se recomienda utilizar la difracción de rayos X para la identificación de polímeros.

El polipropileno a veces se estudia mediante resonancia magnética con protones, resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica.

Los polímeros pueden clasificarse en uno de dos tipos: 1) **amorfos** y 2) **cristalinos**. Los polímeros amorfos no tienen una estructura ordenada y no tienen una forma polimérica definida. Los polímeros cristalinos tienen una estructura ordenada y tienen una forma polimérica definida.

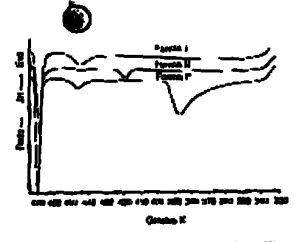


Fig. 83-8. Termogramas para las formas I, P y II de SSGP 3007.

ten y presión, por ejemplo, el caso de glicerol. En condiciones fijas de temperatura y presión, una forma polimérica está termodinámicamente estable. Sin embargo, pueden existir en forma metastable en las mismas condiciones. Estas formas metastables se convierten en estructuras de cristales estables con el paso del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimérica en un sistema farmacológico es el aumento de la solubilidad de un fármaco en un sistema farmacológico. Si un fármaco es soluble en un sistema farmacológico, se puede esperar que la forma polimérica se convierta en una forma más estable que el sistema farmacológico. La primera indicación de la importancia de una transformación polimérica en un sistema farmacológico es el aumento de la solubilidad de un fármaco en un sistema farmacológico.

Una vez documentado que una droga existe en más de una forma isotérmica es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de estas formas. De este modo será posible mantener condiciones de cristalización adecuadas en las diferentes lotes para garantizar una máxima pureza y aceptación. El desarrollo de microscopía, la velocidad de cristalización y otros factores pueden ayudar a determinar una forma de cristalización. De esta forma la investigación preliminar para establecer una condición es necesario mantener las formas preparadas. Por ejemplo, durante las pruebas preliminares con un derivado del fármaco se utilizan métodos tales como calentamiento con rayos infrarrojos, análisis con rayos X y análisis de difracción para establecer la presencia de polímeros y determinar que la preparación de estas preparaciones puede llevarse a cabo en forma satisfactoria. Las figuras 83-8, 83-9 y 83-10 muestran los datos respectivos para cada una de estas condiciones. Cuando se analiza la presencia de polímeros deben utilizarse métodos espectroscópicos para determinar si las propiedades físicas o no en un análisis de difracción como para alterar el comportamiento farmacológico o biológico.

Las pruebas de solubilidad pueden utilizarse en un fármaco para revelar diferencias en las solubilidades de equivalentes equivalentes siempre que se utilice

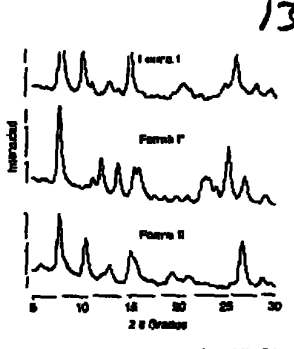


Fig. 83-9. Termogramas en rayos X para las formas I, P y II de SSGP 3007.

un sistema de disolución farmacológica. La figura 83-11 muestra los datos de difracción para dos polímeros de un derivado del fármaco que demuestran una diferencia en el grado de cristalización de cada uno, cuando se utiliza un método de difracción difracción de rayos X. Este fenómeno se observa en la figura 83-12. A partir de los datos presentados en la figura 83-12, se puede ver la importancia de que se establezcan diferentes condiciones en la disponibilidad de las dos formas si se administran por

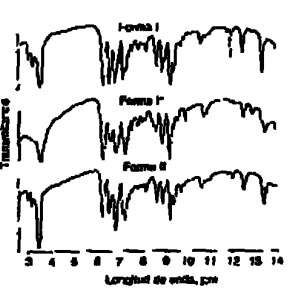


Fig. 83-10. Espectros de absorción de las formas I, P y II de SSGP 3007.

XX

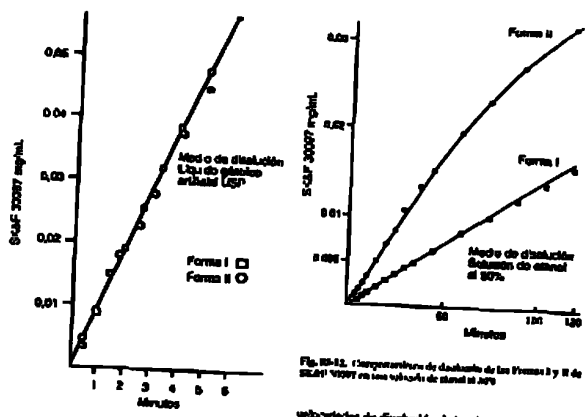


Fig. 13-11. Comparación de la velocidad de liberación de las Formas I y II de SCLF 30077 en el líquido y sólido a 37°C.

En esta ecuación, C_0 es la concentración inicial de la forma I y C_1 es la concentración de la forma II. La ecuación de Nernst relaciona el cambio de la velocidad de liberación con la velocidad de un sólido en disolución y la ecuación de la siguiente manera:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD}{V_h} (C_0 - C_1) \quad (3)$$

donde A es el área de la interfase de disolución del sólido, D es el coeficiente de difusión del sólido en el disolvente, V_h es el volumen del sólido, C_0 es la concentración de la forma I y C_1 es la concentración de la forma II. La ecuación se reduce a:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD}{V_h} C_0 \quad (4)$$

para las condiciones experimentales en donde $C_0 \gg C_1$. Dado que D es una propiedad de la naturaleza de la forma y del disolvente, esta ecuación es válida para la forma en estado sólido. Las ecuaciones experimentales pueden ser seleccionadas de manera que A , V_h y la constante de velocidad para cada forma.

velocidades de liberación de las diversas formas polimórficas. En ambos, la velocidad de liberación es directamente proporcional a C_0 , la solubilidad de la forma y la diferencia en la solubilidad entre las formas es una constante.

Se consideró el comportamiento de solubilidad y liberación de varias polimorfías del polímero de clorhidrato. Las figuras 13-13 y 13-14 muestran los datos obtenidos a diversas temperaturas. El comportamiento de liberación muestra que los valores de liberación reportados antes para las formas de liberación de la forma I y II. En consecuencia, la liberación de la forma I y II a diversas temperaturas puede ser calculada. Las condiciones de liberación de la forma I y II en la forma I y II se muestran en la figura 13-15. En la figura 13-15 se muestra un gráfico en el que se relacionan los datos de solubilidad en función de la temperatura con un modelo simple de van't Hoff. La relación en línea recta permite calcular los valores de la liberación para las diversas formas y, además, por extrapolación, determinar un valor aproximado de la temperatura de transición para la forma I y II. Estos valores se encuentran en el cuadro 13-1.

A temperatura y presión constantes, pueden calcularse los cambios de energía libre para las polimorfías mediante la siguiente fórmula:

$$\Delta G = RT \ln \frac{C_{\text{Polimero A}}}{C_{\text{Polimero B}}} \quad (5)$$

Las ecuaciones de solubilidad, C , de las formas polimórficas a una temperatura dada, T , son:

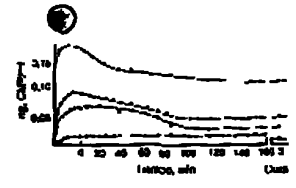


Fig. 13-13. Gráficas de solubilidad polimórfica de clorhidrato de SCLF 30077 en el líquido y sólido a 25°C, 30°C, 35°C y 40°C. Solubilidad: 25°C, Δ ; 30°C, $\square$; 35°C, $\circ$; 40°C, $\times$.

Las diferencias de energía libre, ΔG , en el cuadro 13-1 también incluyen las diferencias de energía libre calculadas para las polimorfías. Los cambios de energía libre pueden determinarse para las diversas formas de liberación mediante la ecuación del calor de liberación derivado de la forma estable del de la forma inestable. Además, en presencia de una temperatura dada T , la entropía para la liberación de polímeros puede evaluarse mediante la siguiente relación:

$$\Delta S = \frac{\Delta H_{\text{fus}} - \Delta G}{T} \quad (6)$$

Los valores calculados para las transiciones también se encuentran en el cuadro 13-1. En presencia de la temperatura de transición, ΔG es igual a cero y es posible calcular la entropía asociada al cambio de energía libre en la transición.

Las relaciones termodinámicas anteriores permiten de la premisa de que se cumple la ley de Henry. El comportamiento de estas relaciones termodinámicas permite al polímero seleccionarse en forma más adecuada la forma polimórfica más energética de la droga investigada para estudios farmacológicos. Estos valores y se debe estar con una evaluación preliminar de su probable solubilidad.

Cuando un grupo de polimorfías de la droga de manera adecuada forma polimórfica de una droga pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El conocimiento de cambios en las temperaturas

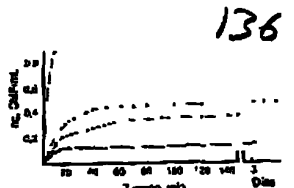


Fig. 13-14. Gráficas de solubilidad de las polimorfías A y B del SCLF 30077 en el líquido y sólido a 25°C, 30°C, 35°C y 40°C. Solubilidad: 25°C, Δ ; 30°C, $\square$; 35°C, $\circ$; 40°C, $\times$.

asociadas con alteraciones en la uniformidad, el aspecto o la biodisponibilidad, las transformaciones producidas durante la molida o la producción que alteren las características físicas y biológicas, una respuesta farmacológica inesperada, y la estabilidad química. Estas deficiencias representan problemas que pueden ponerse de manifiesto después.

Solubilidad

El modo de liberación de la droga en un sistema importante cuando se trata de las características de solubilidad, especialmente en sistemas acuáticos, donde que estas compuestos pueden tener alguna solubilidad acuosa suficiente para inducir una respuesta terapéutica. Además, la información de la solubilidad es esencial para el diseño de un sólido de liberación de la droga. Cuando una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/ml, dentro del rango de pH fisiológico (1 a 7), puede existir un problema de biodisponibilidad y deben hacerse estudios de farmacocinética para evaluar que la concentración de la droga en el sistema de liberación de la droga debería determinarse en un disolvente o sistema de disolución que no ejerza ningún efecto sobre el estado de la droga experimental. Para ello se coloca un exceso de droga en un frasco junto con el solvente. El frasco se agita a temperatura ambiente y la cantidad

Cuadro 13-1. Valores termodinámicos calculados para las polimorfías A, B y C del polímero de clorhidrato.

Polimorfo	Temperatura de transición (°C) a la forma A	Calor de la transición (cal/mol)	ΔG , cal/mol	ΔS , cal/mol	ΔH , cal/mol
A	21.8	21.8	—	—	—
B	15.4	15.4	-794	-18	-17
C	17.3	17.3	-861	-12	14

* Calculado por la ecuación 13-1.

[Handwritten signature]

132

FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA

TOMO IV

Dr. José Helman

CIA. EDITORIAL CONTINENTAL, S A DE C V, MEXICO

DISTRIBUIDORES:

ESPAÑA-ARGENTINA-CHILE-VENEZUELA-COLOMBIA-PERU

Bolivia — Brasil — Costa Rica — Dominicana — Ecuador — El Salvador
Estados Unidos — Guatemala — Honduras — Nicaragua — Panamá — Paraguay
Portugal — Puerto Rico — Uruguay

H

Cristalización

AURELIO R. HERNANDEZ

θ = ángulo
 θ_p = tiempo medio
 λ = factor de forma de la partícula
 μ = viscosidad del fluido
 ρ = densidad
 ρ_f = densidad del fluido
 ρ_s = densidad del sólido
 ϕ = ángulo de fricción interna

subíndice i: indica propiedad referida al componente i.

BIBLIOGRAFIA

1. C. Van Hoerden, D. Nobel y D. W. Krovelan, *Chem. Eng. Sci.*, **1**, 37 (1951).
2. P. R. Johnson, *U.S. Patent* 2,545,489 (1952).
3. J. Kuceny, *Sta. Akad. Wiss. in Wien*, **136a**, 217 (1927).
4. M. Leva, *Chem. Eng. Prog.*, **44**, 819 (1948); **47**, 39 (1951).
Chem. Eng., **64**, 289 (1957).
Fluidization, McGraw-Hill, Nueva York (1955).
Bull. 504, *U.S. Bureau of Mines Wash.* (1951).
Genie Chimique, **78**, No. 2, 33 (1956).
5. O. P. Agarwal y J. A. Storow, *Chem. Ind., London*, 379 (1951).
6. R. Andrieu, *Thèse*, University of Nancy, Francia (1946).
7. H. Kramers, *Chem. Eng. Sci.*, **1**, 35 (1951).
8. G. L. Matheron, W. A. Herbst y P. H. Holt, *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 1104 (1949).
9. R. H. Wilhelm y M. Kwaak, *Chem. Eng. Prog.*, **44**, 201 (1948).
10. F. A. Zenz y D. F. Othmer, *Fluidization and Fluid-Particle Systems*, Ed. Reinhold, N. Y. (1950).
11. A. J. Baerz y J. Kjaasen, *Can. J. Research*, **F28**, 267 (1950).
12. P. C. Corman, *Trans. Inst. Chem. Engrs (London)*, **15**, 150 (1937).
13. E. Ergun, *Chem. Eng. Prog.*, **48**, 88 (1952).
14. J. Furukawa y T. Ohmae, *Chem. High Polymers (Tokio)*, **8**, No. 2, 111 (1951).
15. C. J. Miller y A. K. Logvinok, *Ind. Eng. Chem.*, **43**, 1920 (1951).
16. a. S. Yagi y T. Shirai, *Chem. Eng. (Tokio)*, **16**, 3 (1952).
b. S. Yagi y I. Muchi, *Ibid.*, **16**, 307 (1952).
17. H. Verschoor, *Appl. Sci. Research*, **A8**, 155 (1950).
18. R. Jottrand, *J. Appl. Chem. (London)*, **2**, Supl. Issue, 517 (1952).
19. F. Zenz y N. A. Weil, *A. I. Ch. E. J.*, **4**, 472 (1950).
20. F. Zenz, *Petr. Refiner*, **36**, No. 7, 175 (1957).
21. K. Ridgway y E. Segovia, *Mfg. Chemist Aerosol News*, **37**, No. 12, 39 (1956).
22. J. P. Richardson y W. N. Zaki, *Trans. Inst. Chem. Engrs (London)*, **32**, 35 (1954).
23. J. Prantz, *Chem. Eng.*, **69**, 161 (1952).
24. L. J. Jolley y J. E. Stanton, *J. Appl. Chem. (London)*, **2**, Supl. Issue, 562, 568 (1952).
25. W. Lewis, E. R. Gilliland y W. C. Bauer, *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 1104 (1949).
26. R. D. Morse, *Chem. Eng. Progr.*, **47**, 189 (1951), **51**, 1170 (1955).
27. P. H. Finchbeck y F. Popper, *Chem. Eng. Sci.*, **6**, 57 (1950).
28. D. E. Wuster, *U. S. Patent* 2,646,909 — 2,697,341
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **40**, 451 (1950).
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **49**, 82 (1960).
29. R. E. Singler y W. Lowenthal, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 108 (1961).
30. M. W. Scott, H. A. Lieberman y A. S. Rankell, *Ibid.*, **53**, 314 (1964).
31. S. R. Talby y M. A. T. Cocquesel, *Trans. Inst. Chem. Engrs*, **39**, 195 (1961).
32. B. S. Malone, *Thèse*, University of London (1963).
33. P. Roboux, *Phénomènes de fluidisation*, Association Française de Fluidisation (1954).
34. E. R. Gilliland y E. A. Mason, *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 1191 (1949), **44**, 218 (1952).

Operación unitaria de gran importancia por la cada vez mayor cantidad de productos cristalinos que la industria elabora. Desde la producción clásica de azúcar, sal de coque fertilizantes, materiales cerámicos, productos farmacéuticos, hasta los campos actualmente en desarrollo de metalurgia moderna, estado sólido, virología, son ejemplos de aplicación de los fundamentos de la cristalización. Si bien hasta el presente, en los cálculos de equipos se recurre en alta proporción a técnicas empíricas, es de esperar que un esclarecimiento de los principios involucrados, conduzca a avances espectaculares y necesarios en esta operación.

Cristalización puede tener lugar a partir de soluciones, sólidos fundidos o vapores. Cualquiera sea el proceso, el cristal formado es más puro que la fase homogénea en donde se originó, de ahí su importancia como técnica de separación y purificación de componentes. Es posible así conseguir purezas cercanas al 100% aun para componentes en mezclas de propiedades muy semejantes (separación de isómeros) a temperaturas relativamente bajas (materiales termosenesibles).

Vamos a considerar sólo la cristalización a partir de soluciones, por corresponder más específicamente a nuestra área y ser el caso de mayor difusión en la industria.

30.1. ESTADO CRISTALINO

Definimos un cristal como una partícula homogénea de sólido, en donde los elementos químicos constitutivos, átomos, moléculas o iones, están dispuestos según esquemas en el espacio que se repiten regularmente, formando un retículo característico que puede ponerse en evidencia, por ejemplo, por técnicas de difracción con rayos X. Es así que el cristal aparece como la forma más organizada de la materia no viva. Una sustancia cristalina puede corresponder a uno de los siguientes cinco tipos, de acuerdo a las uniones que mantienen en sus posiciones dentro de la red espacial a las partículas elementales:

— Cristales metálicos, formados por átomos de los elementos electropositivos, unidos por fuertes enlaces interatómicos de tipo electrónico, con gran movilidad de electrones (iones positivos-electrones libres). Esa movilidad (vapor o caldo de electrones) les confiere excelentes propiedades conductoras del calor y de la electricidad. En las aleaciones metálicas, que no siguen las reglas de la valencia, puede haber o no una definida orientación de los átomos de cada componente.

...son en segmentos fuertemente electropositivos con otros fuertemente electropositivos, como sucede en la sal común. Siguen las reglas de la valencia y los iones resultantes son los que forman el retículo cristalino, manteniéndose unidos por potentes fuerzas electrostáticas (tipo Coulomb). Pueden incluir agua de cristalización y fundidos son buenos conductores de la electricidad.

— **Cristales de valencia**, formados por combinaciones de los elementos livianos del medio de la Tabla Periódica, como sucede en los carburos y en el diamante. Siguen las reglas de la valencia y están fuertemente unidos por pares de electrones compartidos (covalencia). Ellos les confiere gran dureza, puntos elevados, baja conductividad eléctrica y altos puntos de fusión.

— **Cristales moleculares**, formados por átomos inertes (gases raros) o por moléculas de débiles enlaces completos (compuestos orgánicos) débilmente unidos por fuerzas residuales del tipo de Van der Waals. Son blandos, con bajos puntos de fusión y no siempre siguen las reglas de la valencia.

— **Semiconductores**, incorporan con facilidad determinadas impurezas, lo que les confiere propiedades particulares muy interesantes que han encontrado aplicación tecnológica (caso del Ge y del Si-transistor-diodo).

30.2 SISTEMAS CRISTALOGRAFICOS

Los cristales pueden presentarse en gran variedad de formas. Para cada sustancia definida, sus cristales presentan caras que, independientes de su tamaño relativo, forman entre ellas ángulos constantes y característicos. En esa constancia de ángulos se basa el sistema de clasificación cristalográfica (Ley de Haüy).

Se elige un sistema de ejes de simetría, generalmente tres, como intersección de tres planos característicos del cristal. Esos tres ejes, al ser cortados por un cuarto plano nos dan tres segmentos, cuyas medidas re-

ser iguales para los tres ejes, iguales para dos y distinto para el tercero, o bien distintos para los tres.

Las combinaciones que resultan de considerar tales tres longitudes de ejes y los ángulos constantes entre caras, permiten reducir las treinta y dos clases de simetría cristalina, que Hessel describió en 1830, a sólo siete sistemas cristalográficos, que son los siguientes (ver Fig. 30.1 y Cuadro 30.1):

A. **Sistema triclínico (ortoróico)**: tres ejes de distinta longitud, ángulos distintos, ninguno de 90°.

B. **Sistema monoclinico**: tres ejes de distinta longitud, dos en ángulo recto y el tercero inclinado respecto de los otros dos.

C. **Sistema ortorrómbico (rómico)**: tres ejes de distinta longitud perpendiculares entre sí.

D. **Sistema rombédrico (trigonal)**: tres ejes de igual longitud, igualmente inclinados, ángulos iguales entre sí y distintos de 90°.

E. **Sistema tetragonal**: tres ejes perpendiculares entre sí, dos iguales en longitud y distintos al tercero.

F. **Sistema hexagonal**: único sistema con cuatro ejes de simetría. Tres ejes iguales a 60° uno de otro, en un mismo plano. Un cuarto eje perpendicular a los anteriores y de distinta longitud.

G. **Sistema cúbico (regular)**: tres ejes de igual longitud, perpendiculares entre sí.

Que una sustancia cristalice en el sistema cúbico, no quiere decir que la forma con que se presenten sus cristales sea la de un cubo. El macrocristal que observamos podrá ser un cubo, una aguja, una placa, o una lámina, o incluso un agregado o rechazo de cristales imperfectos. Esa disposición final, resulta de un crecimiento relativo distinto para las diferentes caras, tipo de crecimiento que es característico de cada material. Pero, prolongando adecuadamente dichas caras, encontraremos que la simetría que resulta es la correspondiente al sistema cúbico, esto es, tres ejes de igual longitud relativa, perpendiculares entre sí.

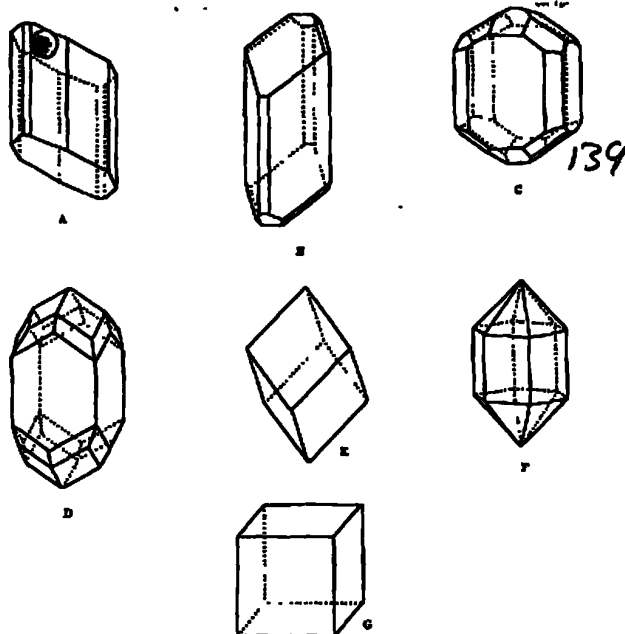


Fig. 30.1 Sistemas cristalográficos. A = triclínico; B = monoclinico; C = ortorrómbico; D = tetragonal; E = rombédrico; F = hexagonal; G = cúbico.

CUADRO 30.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS SISTEMAS CRISTALOGRAFICOS

SISTEMA	PARAMETROS CRISTALINOS		EJEMPLOS
	LONGITUDES AXIALES	ÁNGULOS CRISTALINOS	
Cúbico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	NaCl - SnCl - CuCl - Cu
Tetragonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	SnO ₂ - Sn
Ortorrómbico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	K ₂ SO ₄ - I ₂
Rombédrico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	Al ₂ O ₃ - As - Bi
Monoclinico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta = \gamma = 90^\circ$	KClO ₃ - S
Triclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	CuSO ₄ · 5 H ₂ O
Hexagonal	$a = b \neq c \neq d$	$\alpha = \beta = \gamma = 120^\circ$ $\delta = 90^\circ$	SiO ₂ (cuarzo) - Berilo

A. Solubilidad y Sobresaturación

Como en todo proceso de transferencia de materia entre fases, la fuerza impulsora es un gradiente de concentraciones, entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento. Esto exige que se alcancen una cierta sobresaturación, o sea que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponde a la temperatura y presión del sistema. La manera de obtener esa sobresaturación, va a depender del tipo de sistema que consideremos. Podrá ser:

- por eliminación de solvente (concentración de la solución por evaporación),
- disminución de la temperatura (enfriamiento);
- agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de

Ostwald propuso por primera vez el término "sobresaturación" introduciendo así mismo los conceptos de "estado metastable" y "labilidad" al exponer su teoría de la formación y crecimiento de cristales.

La solubilidad de un soluto en un solvente, a distintas temperaturas, da lugar a la curva de saturación o de solubilidad, en diagramas de concentraciones versus temperaturas. Tales curvas de equilibrio presentan formas diferentes para sustancias distintas y de su observación se puede inferir el grado de dependencia de la solubilidad respecto de la temperatura para cada sustancia. En general, esa relación no se obtendría sin recurrir a determinaciones experimentales que permitan el trazado de las curvas correspon-

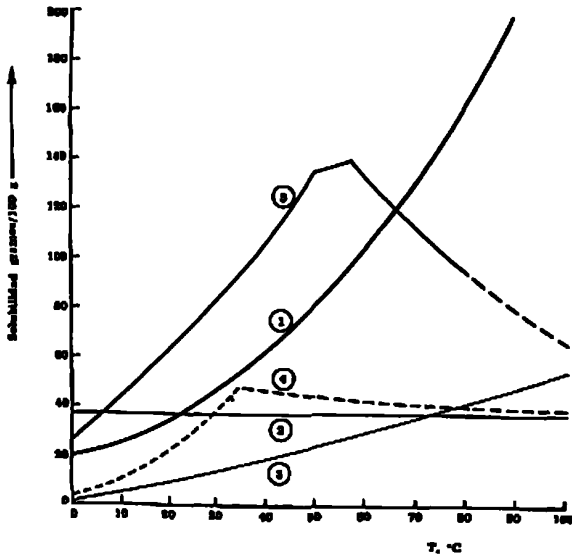


Fig. 30.2. Curvas de solubilidad. 1. KNO_3 ; 2. NaCl ; 3. Na_2SO_4 ; 4. $10\% \text{Na}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{SO}_4$; 5. K_2CO_3 ; 6. FeSO_4 ; 7. H_2O .

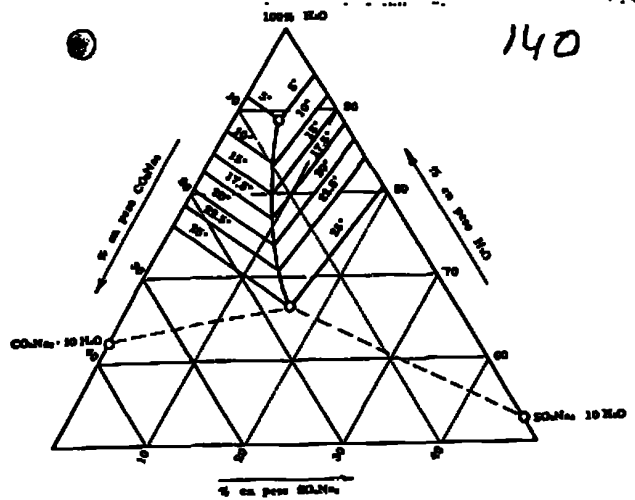


Fig. 30.3. Solubilidad del sistema $\text{Na}_2\text{CO}_3 - \text{Na}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$. Diagrama triangular.

dientes. Por otra parte, es evidente que el conocimiento de tales diagramas es imprescindible para elegir la técnica correcta de provocar la cristalización del soluto.

Así podemos ver en la Fig. 30.2 que el enfriamiento de la solución para cristalizar el ClNa disuelto, probablemente no es económico, en tanto, si sería la técnica indicada para el NO_3K .

Cuando se trata de sistemas con tres componentes o sistemas multicomponentes que pueden considerarse como si fueran sólo tres, los datos de solubilidades mutuas se presentan generalmente en forma de diagramas triangulares. Sobre cada lado se llevan las concentraciones de un componente y los vértices corresponden a componentes puros. Las mezclas binarias están ubicadas sobre los lados, y todo punto interior del triángulo corresponde a un sistema ternario. A tales diagramas son de aplicación los esquemas de adición o sustracción de fases o corrientes, según la regla de la palanca o del centro de gravedad, lo que permite técnicas gráfi-

cas de resolución de problemas de cálculos de diseños industriales en forma elegante y rápida (ver Fig. 30.3).

La teoría de Ostwald (57) y los trabajos confirmatorios de Miers (48) parecen llevar al siguiente esquema para el proceso de cristalización.

En sistemas de sustancias en disolución, el solvente aparece con una cierta capacidad de sobresaturación, lo que hace que la formación y crecimiento de cristales no tenga lugar a partir de la solución, no bien se exceda el valor de saturación. Es necesario alcanzar un cierto grado de exceso respecto a ese valor de solubilidad, teóricamente máximo para que el fenómeno de cristalización se produzca. Es posible así, encontrar valores de sobresaturación a cada temperatura, para todo sistema soluto-solvente, de manera tal que se puede representar en el diagrama temperatura-concentraciones (Fig. 30.4) una curva llamada de sobresaturación, aproximadamente paralela a la de solubilidad. Esa curva nos indica que no habrá formación de cristales en la solución considerada, hasta

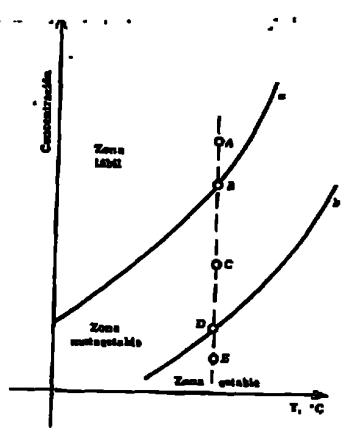


Fig. 30.4. Curva de sobresaturación. Diagrama temperatura/concentración, a. límite de sobresaturación; b. límite de saturación.

que la temperatura o la concentración no se modifiquen de manera de sobrepasar dicha curva de sobresaturación y penetrar en la región lábil. Entre ambas curvas, la de solubilidad y la de sobresaturación, se extiende la zona metaestable, tal que todo punto dentro de ella, como el C, representa un sistema metaestable que no cristalizará el volú, pero, que permitirá el crecimiento de cristales que se le adicionen (semilla de cristales). Los puntos incluidos en la zona lábil, como el A, corresponden a sistemas inestables que, espontáneamente, generarán núcleos, disminuyendo la concentración hasta el valor correspondiente al punto D al cabo de un cierto tiempo. Como ya se dijo antes, sistemas representados por los puntos D (saturación) o E (no saturación) no darán lugar a la formación ni crecimiento de cristales.

Si bien se ha demostrado últimamente que los límites de sobresaturación, para un determinado sistema pueden variar con las condiciones externas, como ser temperatura inicial, valor del pH, intensidad de agitación, viscosidad de la solución, grado de impurezas, etc., lo que ha resultado algo de va-

riedad de Ostwald-Rienzi, el esquema descrito es útil como representación simplificada del comportamiento de soluciones (2, 10, 27, 28, 29, 30, 30).

B. Nucleación—Formación de Centros de Cristalización

En el proceso de cristalización se pueden diferenciar dos etapas fundamentales:

- Nucleación o formación de gérmenes o centros de cristalización.
- Crecimiento de dichos núcleos para formar el macrocristal.

Ambos procesos estarán ocurriendo simultáneamente, pero, para clarificar el problema, comenzaremos por considerarlos por separado (10, 14, 25, 30).

Entendemos por nucleación la formación, a partir de una fase homogénea metaestable, de las más pequeñas partículas capaces de permanecer estables y continuar creciendo en tamaño. Partículas de menor tamaño que los núcleos se disolverán en la solución. El mecanismo es el mismo para la formación de núcleos a partir de una solución, de un sólido fundido, o bien de vapores condensantes. Precisamente, muchos de nuestros conocimientos actuales, que aplicamos a cristalización en soluciones, han resultado de estudios efectuados sobre sustancias fundidas y vapores en condensación (Nuvia artificial). La nucleación podrá ser espontánea o indu-

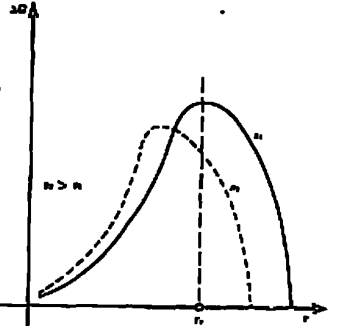


Fig. 30.5. Energía libre de nucleación.

cida. La primera se da raramente y parecería deberse a variaciones fortuitas de concentraciones o temperaturas en escala molecular. Para inducir una nucleación podemos recurrir a alguno de los siguientes métodos:

- Impacto mecánico, como resultado de agitaciones o choques entre cristales e incluso por efecto de ondas ultrasónicas.
- efectos catalíticos debidos a cristales existentes o agregados, a impurezas sólidas incorporadas al sistema, ya sea, microscópicas o microscópicas, y a sólidos pertenecientes o atrapados en las paredes del recipiente.
- variaciones locales de concentraciones o temperaturas por deficiente agitación o evaporación superficial.

El trabajo necesario para la formación de un núcleo cristalino puede obtenerse por aplicación de la fórmula de Gibbs (1) considerando el aumento de superficie que se produce

$$W = \frac{1}{5} \Sigma (\sigma A) \quad (1)$$

siendo:
 σ = energía superficial
 A = superficie de una cara del cristal
 ΣA = energía de todas las caras del cristal

Cuando W es muy grande, la solución es estable y no cristaliza, si W es baja aumenta la probabilidad de formación de cristales (1).

Partiendo de esta ecuación de Gibbs, La Mer (39, 40) ha derivado una expresión que permite calcular el cambio en energía libre, ΔG, que se produce por la formación de núcleos de radio r:

$$\Delta G = 4\pi r^2 \sigma - \frac{4\pi}{3} r^3 \frac{\Delta \mu}{v_c} \quad (2)$$

La Fig. 30.5 es la representación gráfica de esta ecuación y muestra un máximo que corresponde al valor de r*, (radio crítico del núcleo). Si el agregado de partículas elementales alcanza a sobrepasar dicho valor de r*, en tamaño, se producirá espontáneamente un crecimiento, ya que a un aumento de r a partir de ese valor crítico, corresponde una disminución de

G. También es cierto que, a partir de r*, y yendo hacia la izquierda, a valores menores para r, la energía libre baja (redisolución del núcleo).

La conclusión más importante que obtenemos de la gráfica de la Fig. 30.5 es que el núcleo debe sobrepasar un cierto valor crítico mínimo para hacerse estable y dar lugar, por crecimiento, a la aparición de cristales. Además, tanto mayor es la sobresaturación, menor el tamaño del núcleo crítico, como muestra la curva G, (51, 54, 55, 55, 56).

Las mismas conclusiones se obtienen a partir de la ecuación de Lord Kelvin, mostrando que, en condiciones similares, la presión de vapor de superficies convexas es mayor que la de superficies planas

$$P_r = P_s + \frac{2\sigma}{r} \frac{v_v}{v_l} \quad (3)$$

siendo
 P_r = presión de vapor en superficies convexas de radio r
 P_s = presión de vapor en superficies planas
 σ = tensión superficial
 v_v, v_l = densidades del vapor y del líquido

Esto resulta porque las moléculas en gotas grandes están unidas más fuertemente que en las gotas pequeñas, por lo que los agregados mayores tienden a continuar creciendo a expensas de los pequeños.

Si bien esto supone que nunca se podrían formar gotas pequeñas, en la realidad siempre se producirán heterogeneidades localizadas, suficientemente grandes en escala molecular, como para dar lugar a la aparición de cierto número de núcleos.

Lo mismo se aplica al caso de soluciones y núcleos cristalinos.

La expresión de Lord Kelvin permite llegar a la siguiente, propuesta por Frenkel (4) que da el trabajo de nucleación, verdadera barrera energética a superar para que la formación de núcleos tenga lugar:

$$\Delta W = \frac{16}{3} \cdot \frac{\sigma^3 v_v}{n R \cdot T \ln S} = \frac{4}{3} \cdot \frac{\sigma^3 v_v}{n R \cdot T \ln S} \cdot D_0$$

V_m = volumen molar fase sólida,
 h = número de lomas por molécula de soluto,
 R = constante de los gases,
 T = temperatura en K,
 S = relación de sobresaturación $S = p/p_s$,
 $= c/c_s$,
 p = presión de vapor de la gota o núcleo
 p_s = presión de vapor de la solución saturada,
 c = concentración actual de la solución sobresaturada,
 c_s = concentración de la solución saturada, fracción molar,
 D_c = diámetro crítico del núcleo.

En lo que se refiere a la cinética de la nucleación, las fórmulas cuantitativas propuestas son del tipo general:

$$\frac{dN}{dt} = \nu \cdot (c) \cdot \frac{dG}{dt}$$

$$= \nu \cdot (c) \cdot \frac{10 \cdot v \cdot e^{-G/RT} \cdot V_m \cdot h \cdot N_s}{3 \cdot \pi \cdot (R \cdot T)^{3/2} \ln S} \quad (3)$$

El factor dominante en el exponente es el que incluye a S donde:

σ = tensión superficial
 G = energía libre de activación, trabajo de formar una nueva fase
 ν = factor de frecuencia (velocidad de choque de partículas elementales contra las caras del cristal)
 N = número de núcleos por cm^3 formados en el tiempo t
 A = constante de Boltzman: 1.3805×10^{-16} erg/mol K
 N_s = número de Avogadro 6.025×10^{23} moléculas/mol
 R = constante de los gases 8.3143×10^7 erg/mol K

El factor de frecuencia debe ser determinado experimentalmente (718). Se presume que el mecanismo de choque es el de una sucesión de colisiones del germen con átomos individuales, hasta alcanzar el tamaño correspondiente al núcleo hasta estabilizarse.

Becker y Doering (5) han propuesto que ν es proporcional a S^2 , dando como expresión simplificada de tal dependencia:

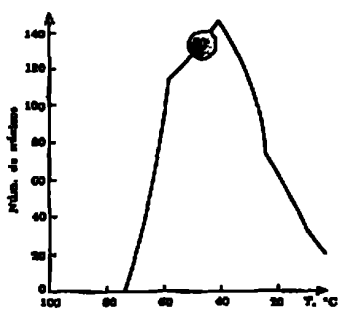


Fig. 30.6 Variación del proceso de nucleación con la temperatura (73).

$$dN/dt = K_F \cdot S^n \text{ siendo } n \text{ el orden del proceso.}$$

La presencia de catalizadores, nucleación heterogénea, como cristales agredidos, polvos o impurezas sólidas disminuye apreciablemente la barrera o nivel mínimo

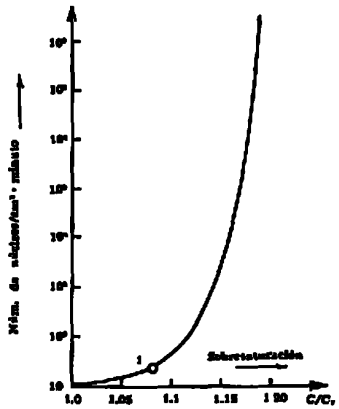


Fig. 30.7. Variación del proceso de nucleación con el grado de sobresaturación.

de energía necesaria para la aparición de centros de nucleación, en especial, si, al mismo tiempo el sistema es agitado.

El verdadero mecanismo de acción no se ha esclarecido todavía (45, 58, 77, 81, 88) y falta mucho trabajo al respecto, por lo que la aplicación práctica de esta técnica es en gran proporción empírica.

Tammann (75) ha estudiado cómo varía la nucleación con la temperatura y con la sobresaturación. (Figs. 30.6 y 30.7).

Se ve que a bajas valores de sobresaturación la velocidad es prácticamente nula, pero, alcanzándose cierto valor de concentración (punto 1), el aumento en la velocidad de formación de núcleos es notable.

En cuanto a la temperatura, si esta disminuye, el grado de sobresaturación y la fuerza impulsora aumentan, con lo que la velocidad de formación de núcleos se incrementa rápidamente. Se alcanza un máximo y luego se produce un descenso, ya que la cinética del proceso es afectada por el descenso de temperatura.

C. Crecimiento de los Cristales

El crecimiento de los cristales en el seno de una solución es un proceso de transferencia de materia (difusión), seguido por una reacción sobre la superficie del cristal. Efectivamente, las moléculas o iones, luego de difundir a través del líquido adherido al cristal, alcanzan la cara de éste y allí deben ser aceptados a través de valencias o fuerzas residuales del retículo cristalino, incorporándose al mismo.

Según sea el plano reticular, será el trabajo necesario para la captación y fijación de nuevas partículas elementales, lo que explica las diferencias existentes en la velocidad de crecimiento de las distintas caras del cristal.

La fuerza impulsora para la difusión a través del líquido es, como siempre, una diferencia de concentraciones (sobresaturación): $c_s - c$, (Fig. 30.8)

En procesos de cristalización a partir de soluciones, es posible desprender los efectos de transferencia de calor (disipación del calor de cristalización) y considerar el proceso como una mera transferencia de materia (lo contrario sucede en procesos de cristalización a partir de sólidos fundidos)

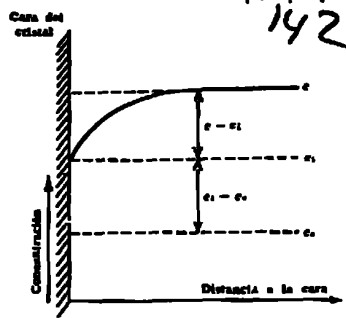


Fig. 30.8. Concentraciones cerca del cristal. c , concentración en el seno de la solución sobresaturada; c_s , concentración en la interfase; c_s , concentración de la solución saturada.

Las experiencias de Berthoud (7) y Valetton (78) han establecido que en la velocidad de crecimiento del cristal, las contribuciones relativas de la difusión a través del líquido y la reacción sobre la cara para incorporar nuevas partículas al retículo cristalino, varían con el sistema considerado y la temperatura. En general, cuando el proceso de reacción sobre la superficie es el más lento (etapa controlante), la influencia de la temperatura es importante. Por el contrario, cuando la etapa dominante es la difusión, se conseguirá influir sobre la velocidad total de proceso por agitación del sistema (Fig. 30.9)

Las fórmulas propuestas son del tipo:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A}{\frac{1}{K} + \frac{\delta}{D}} (c - c_s)^n \quad (6)$$

siendo:

dm = masa de sólido depositada en el tiempo dt ,

A = área de superficie cristalina,
 δ = espesor de capa laminar líquida adherida al cristal (disminuye por agitación),

D = difusividad del soluto en solución, independiente de la cara que se considere.

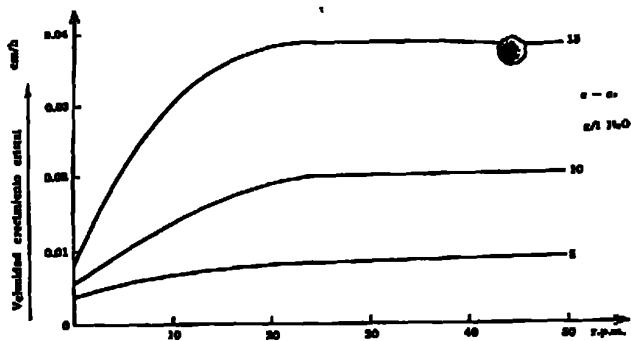


Fig. 30.9. Velocidad de crecimiento de los cristales en función de la velocidad del agitador

K = constante para el proceso en superficie. Varía para las distintas caras c = concentración en el seno de la solución, c_s = concentración de saturación n = exponente, igual o mayor que uno.

De la expresión anterior (8, 73, 74) y expresando a x y a A en función de una dimensión característica del cristal L , y suponiendo que todos los cristales considerados tienen la misma forma, la que se mantiene constante durante el creci-

miento y, que ésta se realiza en condiciones homogéneas y constantes de agitación y temperatura, podemos deducir:

$$\frac{dL}{dt} = kAc \quad [7]$$

o sea, "todos los cristales geoméricamente semejantes, de la misma sustancia, suspendidos en la misma solución, crecen con la misma velocidad, independientemente del tamaño inicial". Esta es la llamada Ley AL, o Ley de McCabe (43, 44)

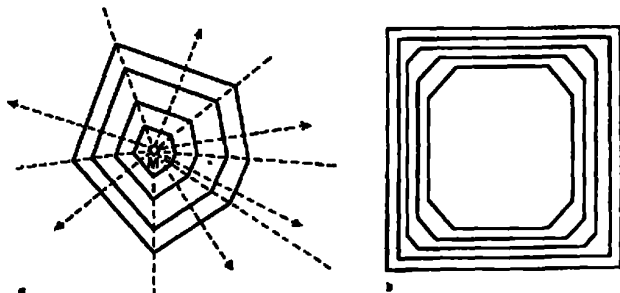


Fig. 30.10. a. crecimiento de las caras de un cristal isotrópico; b. velocidad de traslación de las caras de un cristal anisotrópico.

Al no modificarse la forma del cristal, por crecimiento o disolución, las caras de mayor tamaño deberán crecer más lentamente que las pequeñas. Dicho crecimiento, Fig. 30.10a se mide según líneas perpendiculares a las caras partiendo de un supuesto punto M, elige del cristal (núcleo original) por la máxima velocidad de traslación de la cara. A anterior equivale a decir que las caras al crecer se desplazan al crecer, en forma paralela. En la Fig. 30.10b se han marcado las posiciones de las caras de un cristal después distintos de crecimiento. Podemos ver que, en el crecimiento del cristal, sólo aquellas caras que tienen la velocidad de traslación más baja, persistirán, en tanto no de mayor velocidad tenderán a desaparecer.

Forma Exterior o Hábito de un Cristal

Con este término se alude al tamaño relativo de las caras de un cristal. El hábito de un cristal depende de las condiciones de crecimiento, en particular del grado de sobresaturación (Fig. 30.11). Es muy importante también la presencia de determinadas impurezas. Si el cristal crece muy rápidamente, presenta tendencia a formas externas torcidas, por ejemplo, agujas en lugar de cubos.

Se ha encontrado que la absorción de sustancias agregadas a la solución (colorantes) sobre las diferentes caras de un cristal, modifican el hábito de éste, lográndose a veces algunas caras en beneficio de otras (19).

También deben considerarse las modificaciones que se producen cuando cristales en crecimiento se aproximan y adhieren. Se forman cristales gemelos, con partes de

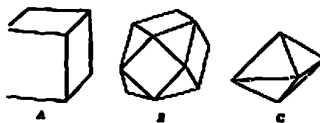


Fig. 30.11. Hábito cristallino en el sistema cúbico: a. caras cúbicas creciendo (saturación) (NaCl); b. caras hexágicas y octaédricas creciendo a velocidades iguales (KCl); c. caras octaédricas creciendo más lentamente (alumbre de cromo: $K_2SO_4 \cdot Cr_2(SO_4)_3 \cdot 24H_2O$).

orientación mutua bien pedruzcos, o racimos o aglomerados, con cristales unidos sin orientación fija totalmente al azar. En general, en la práctica industrial, esto no es conveniente, ya que aumenta la capacidad de retención de aguas madres en los intersticios del aglomerado, desmejora la presentación del producto final y aumenta su tendencia a compactarse.

Este fenómeno no puede predecirse y sólo la experiencia indicará cómo se verá afectado el aspecto de un producto al modificarse las condiciones de cristalización. Se suele recurrir al uso de inhibidores de nucleación superficial, agentes surfactantes para impedir la formación de aglomerados (3, 4, 6, 28, 53, 59, 63, 64; 88).

b. Mecanismo del Crecimiento

Kessel (38) y Stranks (71) han estudiado los valores de energía necesarios para fijar iones en el retículo de un cristal del tipo cloruro de sodio.

Considerando distintas posiciones posibles para fijar un nuevo ion y la ganancia de energía que se obtendría en cada caso, resulta la siguiente escala de posibilidades decrecientes (Fig. 30.12):

Posiciones 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6

El ión se fija en la posición 1, de modo que se sigue completando la hilera y sólo

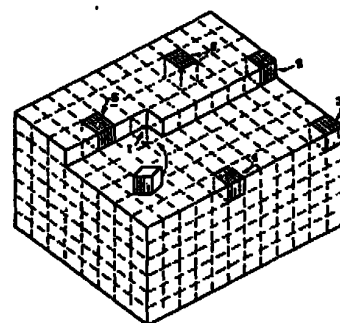


Fig. 30.12. Ganancias de energía al fijarse un ion en un cristal de cloruro de sodio. Posición 1, 0.873 eV; posición 2, 0.694 eV; posición 3, 0.549 eV; posición 4, 0.410 eV; posición 5, 0.280 eV; posición 6, 0.160 eV.

ANÁLISIS COMPLETO A E

solvo la posición B.

El esquema resultante sería el de crecimiento capa por capa, con ciertos valores de energía mínima que deben ser superados. No obstante, los valores de sobresaturación que serían necesarios para dar lugar a la formación de una nueva capa (25 al 50%), según el esquema anterior, no se corresponden con los resultados obtenidos experimentalmente (crecimiento de cristales con sólo 1% de sobresaturación).

Esta dificultad ha sido superada por la teoría de Frank (1949) (22) de dislocación en espiral. La experiencia muestra que los cristales cristalinos de los cristales reales, distan mucho de ser perfectos y las imperfecciones o dislocaciones resultan a menudo en desplazamientos de los planos superficiales e internos del cristal. Una dislocación común es la mostrada en el trabajo

de Looman (23) equivalente a la dislocación que se obtendría si observáramos un corte en el cristal y ampujamos una parte hacia arriba y otra hacia abajo, creando una especie de plano inclinado. Esta dislocación genera puntos apices para la aparición de nuevas partículas sobre el plano de dislocación, con valores de energía de fijación del orden de los indicados por Kossel para el punto 1 de la Fig. 30.13. Es en estos puntos donde se fijan las nuevas partículas al llegar a la cara del cristal, de manera de ir completando nuevos niveles o planos verticales.

A medida que el proceso continúa, se va aumentando con curvas en espiral que repiten constantemente la dislocación sin que se termine de formar una nueva cara. El crecimiento puede continuar así, sin necesidad de nueva nucleación en cada capa. Técnicas de observación en el microscopio

electrónico (24, 25) y otros métodos han confirmado en experiencia este mecanismo del crecimiento en espiral (23, 24, 25, 26, 27, 28).

Formación y Crecimiento Simultáneos de Cristales

En la práctica se dan simultáneamente los procesos de nucleación y crecimiento de cristales. Por ello son de difícil aplicación los esquemas sucesivos que hemos visto para ambos fenómenos por separado (22, 23, 24, 25, 26).

Es así que sólo es posible describir cualitativamente la operación y el diseño de equipos y la predicción del comportamiento del sistema se basa en ecuaciones empíricas. No obstante, de los conocimientos logrados hasta el presente, es posible expresar y fijar normas generales que deben aplicarse a los equipos industriales para obtener determinados resultados.

Las curvas de la Fig. 30.13 describen el comportamiento hipotético del sistema. La curva A da crecimiento del cristal según la ecuación Kossel

$$\frac{dL}{dt} = f \Delta C$$

(ecuación de primer orden)

La curva B, de la velocidad de formación de centros de cristalización, muestra bajos valores en la zona metastable, aumentando rápidamente al penetrar en la zona lábil. Aparece también una tercera curva, relación de las dos velocidades:

$$\frac{dL}{dt} / \frac{dN}{dt}$$

denominada "índice del tamaño del grano" que presenta una proporción característica. De estas curvas deducimos que, a bajas sobresaturaciones el crecimiento predomina sobre la formación de nuevos cristales, pero con bajos valores de velocidad para ambos procesos. A altas sobresaturaciones, en especial más allá del punto C, la situación se invierte y la nucleación predomina fuertemente sobre el crecimiento de los cristales.

Podemos establecer entonces las siguientes reglas prácticas (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28):

— el tamaño del grano cristallino se interesa en nuestra operación (índice

de tamaño pequeño), debe poder ser controlada con altos valores de sobresaturación (formación de gran número de núcleos). El proceso resultará en gran número de grandes cristallinos de alta densidad específica y pequeño tamaño. Esto es lo que sucede generalmente en los cristallizadores más simples y pequeños;

— si el proceso exige cristales grandes, cobra importancia el control de la sobresaturación, de modo de trabajar con los valores mínimos compatibles con la producción que se necesita. Generalmente este requerimiento se traduce en un tiempo de larga permanencia para los cristales, de manera de asegurar su crecimiento hasta los valores necesarios. Por la imposibilidad de cálculos cuantitativos, el diseño de equipos que aseguren una producción elevada de cristales de gran tamaño obliga a recurrir a modelos experimentales que suministren las soluciones aproximadas a nuestro problema.

Las curvas anteriores van a ser influidas por cambios en las variables operativas como velocidad de agitación, temperatura, concentración, viscosidad, por el tamaño y número de cristales presentes en el sistema, y muy importante, por la presencia de impurezas.

30.4. PUREZA DEL PRODUCTO

El cristal que se forma durante el proceso de cristalización es prácticamente puro, pero debido a su propiedad de absorber y ocular cantidades importantes de las aguas madres, va a aparecer contaminado cuando se lo separa del recipiente. La experiencia muestra que un kilogramo de cristales puros puede llevar consigo de uno a diez kilogramos de licor madre impuro, dependiendo ello de su tamaño forma y presencia o no de agregados cristallinos (11, 13, 17, 18, 20, 41).

Esas cantidades apreciables de líquidos pueden hallarse como resultado de mecanismos diversos.

— Como capas adsorbidas: todo cristal, aun luego de sometido a cuidadosas técnicas de lavado, quiza lleva adherido, una fina capa, monomolecular, de líquido sujeto por fuerzas de adsor-

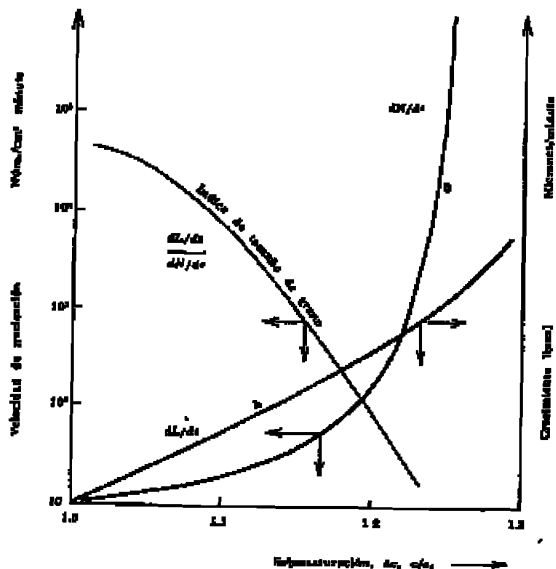


FIG. 30.13. Formación y crecimiento de cristales. Las curvas muestran el comportamiento hipotético del sistema (22). (Reproducido con autorización de American Institute of Chemical Engineers).

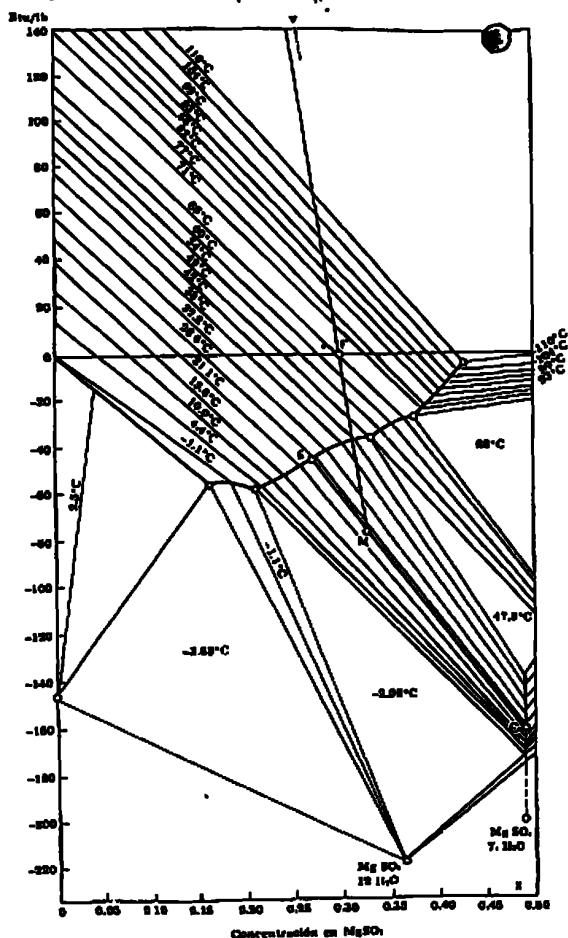


Fig. 30.92. Diagrama entalpías/concentración. $\text{MgSO}_4 - 7\text{H}_2\text{O}$ (91).

concentración caso en sal, ubicamos el punto V El punto correspondiente a la alimentación también en consce (F).

A 15 mm de Hg, la temperatura de ebullición del agua es de 17.5°C , que sumada al valor de ascenso abolicométrico nos da como temperatura en la cámara del cristizador 22.5°C . De tablas de vapor encontramos que a esta temperatura y a una presión de 15 mm Hg, la entalpía del vapor es de

$$606 \text{ cal/kg}$$

Las coordenadas del punto V, son entonces

$$H = 606 \text{ cal/kg} \quad x = 0$$

La entalpía de la alimentación, según surge del diagrama entálpico, con una concentración de 0.3 y una temperatura de 70°C es 0.

Las coordenadas del punto F (Fig. 30.42), son

$$H = 0 \text{ cal/kg} \quad x = 0.30$$

Trazamos la línea VF y buscamos su cruce con la isoterma de 22.5°C en la zona correspondiente al equilibrio entre el heptahidrato cristalizado y la solución remanente. Ese punto tiene por coordenadas los valores

$$H = -43.9 \text{ cal/kg} \quad x = 0.33$$

Las coordenadas correspondientes a la masa de cristales finales y a la solución saturada remanente son,

$$\text{heptahidrato } H = 85.5 \text{ cal/kg}$$

$$x = 0.488$$

$$\text{solución } H = 25 \text{ cal/kg}$$

$$x = 0.275$$

La masa de suspensión puede obtenerse a través del siguiente cálculo:

$$30\,000 \times 0.3 = M \times 0.33$$

$$M = 27\,272 \text{ kg/h}$$

La masa de vapor formado será

$$30\,000 - 27\,272 = 2\,728 \text{ kg/h}$$

Las masas de cristales y solución final resultan de

$$27\,272 \times 0.33 = C \times 0.488 + S \times 0.275$$

$$27\,272 = C + S$$

resolviendo, nos queda

$$S = 19\,204 \text{ kg/h}$$

$$C = 8\,068 \text{ kg/h}$$

A los mismos resultados hubiéramos llegado por lectura de segmentos y aplicación de la regla de la palanca

$$\frac{S}{C} = \frac{13}{31} \frac{S}{S+C} = \frac{13}{44} = 0.29545$$

$$S = 27\,272 \times 0.29545 = 8\,037 \text{ kg/h}$$

$$C = 19\,235 \text{ kg/h}$$

30.9. POLIMORFISMO

En la época en que Haüy, Messel y otros establecieron las leyes que cimentaron la Cristalografía, se pensó que toda combinación química cristaliza de una sola manera. Ya entonces se conocía la contradicción que representaban las dos formas del carbonato de calcio (calcita y aragonita). A poco, Mitscherlich demostró, sin lugar a dudas, que el fosfato monohidrógeno monohidratado podía cristalizar en dos formas diferentes, dando introducción así al concepto de Polimorfismo. En la actualidad son numerosos los ejemplos conocidos de sustancias químicas, tanto inorgánicas como orgánicas, que presentan polimorfismo, o sea, sustancias que son capaces de presentarse al estado sólido bajo distintas formas cristalinas o amorfas.

El fundamento íntimo de esta propiedad surge de la estructura reticular, con distintos tipos de redes posibles para una misma serie de relaciones en los radios atómicos de los elementos constituyentes. Esas diversas estructuras, igualmente presumibles en las proximidades del punto de transformación, van a llevar a cristales de comportamiento también diverso. Serán distintos sus puntos de fusión, solubilidades, densidades, durezas, propiedades ópticas y eléctricas, presiones de vapor, etc., y como resultado directo de esa diversidad, mostrarán en sus aplicaciones farmacológicas consecuencias farmacológicas diferentes. Se verán así afectadas propiedades tan importantes como la absorción de los medicamentos por el organismo, estrechamente ligada a la velocidad de disolución, lo mismo que los niveles en sangre y la velocidad de eliminación urinaria; la velocidad de hidrólisis en razón de su distinta reactividad química y biológica; e incluso, la estabilidad.

estas con importantes desde el punto de vista de su aceptación comercial. Al por otra parte se tiene presente la exhaustiva investigación de Kuhnert-Brandstätter (108), que muestra la siguiente frecuencia de polimorfismo entre los productos estudiados: Esteroides (de punto de fusión inferior a 210°C), 67% del total estudiado.

Sulfamidas, 40% del total estudiado.
Barbitúricos, 63% del total estudiado.

es fácil apreciar la importancia que tiene la polimorfía y la necesidad de ahondar en sus causas para llegar a dominar las técnicas que permitan la formulación y preparación correctas y seguras tanto en Farmacia como en Cosmética

A. Transformaciones Enantiotrópicas y Monotrópicas

Los compuestos que presentan polimorfía pueden existir en muchas formas cristalinas o amorfas y es así que se han reconocido cinco formas cristalinas para la progesterona, dos cristalinas y una amorfa para el palmitato de cloranfenicol, dos para la aspirina, una forma cristalina y una amorfa para la novobiocina, lo mismo que para el complejo inulina-alc. y la literatura registra casos de diez, once y más polimorfos de una misma sustancia (108, 111, 112, 113, 114, 115, 116).

Tales polimorfos, desde el punto de vista de sus transformaciones recíprocas pueden clasificarse en dos categorías:

1a.) Si el cristal de una especie, por cambio de temperatura o de presión pasa al de otra especie y esa transformación se invierte al restablecer las condiciones iniciales, se dice que la transformación es "enantiotrópica o reversible"

Cristal I $\leftrightarrow$ Cristal II

2a.) Si al pasar un cierto valor de temperatura o antes también, pero a calentamiento prolongado, la especie I se transforma en la II y todos los intentos de provocar el proceso inverso fallan, a cualquier temperatura y presión, decimos que la transformación es monotrópica. La especie I se dice metastable y la especie II, estable. Tal vez el ejemplo más conocido de una transformación de este tipo sea, diamante $\rightarrow$ grafito, o sea Cristal I $\rightarrow$ Cristal II.

formaciones con del tipo reversible y otras monotrópicas. Por otra parte se conocen casos de transformaciones clasificadas en un principio como monotrópicas, sometidas a rigurosa investigación mostraron ser enantiotrópicas (108, 107).

Por lo anterior y considerando que para muchos sistemas las temperaturas de transición no son determinables fácilmente, se aconseja manejar con cuidado las denominaciones de enantiotropía y monotropía.

B Diagrama de Fases

La distinción señalada en el párrafo anterior, se comprende mejor con referencia al diagrama de fases y a fin de facilitar tal entendimiento veremos brevemente dichos diagramas para el caso de dos polimorfos (Fig. 30.43 y 30.44). Con las denominaciones I-v y II-v designamos a las líneas de sublimación o de presión de vapor de los dos polimorfos. Para cada temperatura, aquel cristal que presente la menor presión de vapor será la forma presente, en razón de su mayor estabilidad. Se ha señalado con trazos punteados las porciones de ambas curvas sin existencia real (salvo fenómenos de sobreenfriamiento o sobrecalentamiento). Hay una sola curva de equilibrio líquido-vapor (I, v), (puntos de ebullición), ya que ambos polimorfos al fundir y destruir la estructura

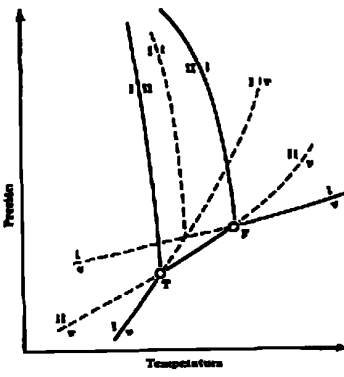


Fig. 30.43. Sistema enantiotrópico.

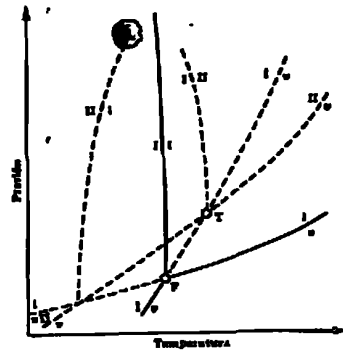


Fig. 30.44. Sistema monotrópico.

cristalina, dan la misma fase líquida (la fase vapor también es la misma)

Cada polimorfo presentará su propia curva de puntos de fusión (equilibrio líquido-sólido I-I, II-I) y ahora la curva observable realmente (curva llena) será la del compuesto que a cada presión tenga la temperatura de fusión mayor. Por último tenemos la curva que marca los puntos de transformación de la especie I en la II (I-II)

Comparando los diagramas para ambos tipos de sistemas vemos que la alternativa

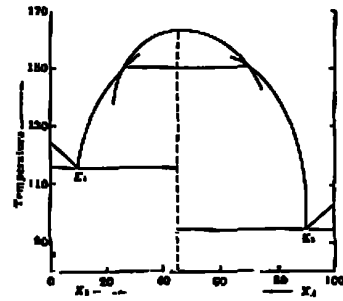


Fig. 30.45. Diagrama de composición para I-II. Cristales I (A) y II (B) mostrando el polimorfismo del compuesto de adición (117).

puede plantearse en términos de la línea de equilibrio líquido-vapor (I-v), según que la misma corte las dos curvas de vapor-sólido (I-v y II-v) por encima o por debajo de su intersección mutua, (punto T), o sea, sistemas enantiotrópicos solamente cuando el punto de transición (punto T) está por debajo del punto de fusión (punto F)

El punto T se obtendrá en todos los casos como punto de cruce de las curvas de presión de vapor de ambas formas (I-v y II-v)

Resumiendo, la forma estable tendrá puntos de fusión más altos, menor presión de vapor, menor solubilidad y generalmente mayor densidad, a cada temperatura (117).

Los diagramas de op se construyen también para sistemas de más de dos componentes y dejando de lado la mayor complejidad, presentas el mismo aspecto que los vistos. También se pueden presentar diagramas de temperatura-concentración para las fases estables y metastables, con formación o no de eutéticos y compuestos de adición molecular (Fig 30.45)

C. Métodos Utilizados para Estudiar Polimorfismo

Diversas técnicas fisicoquímicas permiten poner en evidencia la existencia de polimorfismo, identificando las distintas fases presentes en un sistema, permitiendo la determinación de sus propiedades y de sus concentraciones en preparadas naturales o de laboratorio y estudiando el curso de las evoluciones de suodo de poder predecir la mejor manera de llevar a cabo diversas operaciones tecnológicas (115, 119)

Cristalografía óptica: El uso del microscopio es tal vez la herramienta preferida para el estudio del polimorfismo. Con luz ordinaria o polarizada (118) mediante el microscopio común o electrónico, con agregado de platinas con posibilidad de calentamiento o enfriamiento gradual (113, 114) un observador experimentado no sólo puede indicar si está en presencia o no de polimorfismo, sino que puede llegar a determinar los intervalos de estabilidad de las distintas formas, las temperaturas de fusión y de transición, velocidades de los cambios de estructura señalando los medios de obtener un polimorfo determinado.

Las mediciones consisten en determinaciones de índices de refracción, comprobación

de la existencia de anisotropía (velocidad de transmisión de la luz distinta o la misma en todas direcciones) (114, 120) y lecturas de temperatura

Difracción de los rayos X: La estructura del retículo cristalino va a determinar distintos esquemas en los espectros obtenidos por difracción de rayos X en polvos cristalinos. De la intensidad del efecto se puede deducir la proporción de distintos polimorfos en una muestra extremadamente pequeña, con la posibilidad de recuperar la muestra ya que al método es no destructivo (122, 121, 123, 123).

Espectrofotometría infrarroja: Aplicable sólo a muestras sólidas (fundidas o en solución todos los polimorfos darían el mismo espectro) permite determinaciones de tipo cuali y cuantitativas (121, 123, 124)

Análisis térmico diferencial: Sometiéndolo muestras a calentamientos graduales se pueden medir las cantidades de calor involucradas en distintos cambios de estructura (cambios de fase, transición de un polímero a otro, procesos de hidratación o deshidratación, inversiones de estructura cristalina) aportando datos valiosos para la comprensión del proceso en estudio (110)

Dilatometría: Midiendo los cambios de volumen producidos por efectos térmicos se pueden trazar curvas de volúmenes específicos en función de la temperatura y dichas curvas presentarán puntos de inflexión característicos de una transición de un polímero a otro (125).

Determinaciones de solubilidades y de velocidades de disolución: Sometiéndolo muestras a la acción de solventes y determinada la cantidad incorporada a la solución a intervalos de tiempo determinados o bien observando bajo el microscopio la velocidad de traslación de la interfase sólido-líquido, se puede determinar la velocidad de disolución para polímeros puros o para mezclas de los mismos

Otros procedimientos: Se conocen otros procedimientos más sofisticados que encuentran limitada aplicación, entre los que se pueden mencionar: anisotropía magnética, resonancia magnética de protones, resonancia magnética en núcleos, etc., y los detalles pueden consultarse en las siguientes referencias: 126, 127, 128, 129.

Métodos de Obtención de Formas Metastables: Para los sistemas del tipo eusintetérico, la obtención de las formas metastables supone colocar cristales de la sustancia bajo condiciones de presión y temperatura que correspondan al intervalo de estabilidad de la forma deseada. La velocidad de la transición se puede acelerar agregando una pequeña cantidad de solvente y mejor aún sembrando pequeños cristales de la forma buscada.

El método anterior no se puede aplicar a sistemas del tipo monotrópico. Los procedimientos desarrollados para estos casos suponen velocidades de transición muy rápidas y muestras muy pequeñas, de modo de conseguir impedir el establecimiento de condiciones de equilibrio termodinámico, que llevarían irremediablemente a las formas estables. La conservación de las formas metastables es un problema bastante complejo y la variación de supervivencia de los cristales obtenidos es muy grande. Los casos extremos corresponden a sustancias con vidas en forma metastable de fracciones de segundo y a sustancias cuya duración se cuenta en términos de edades geológicas como son los casos del diamante, aragonita y otros (130).

E. Aplicaciones del Polimorfismo en la Industria Farmacéutica

Considerando que muy probablemente una gran cantidad de drogas de uso medicinal se pueden presentar como diferentes polímeros y que, según sea el que consideremos, las consecuencias de su aplicación pueden ser distintas, corresponde dedicar al tema especial atención, más de la que está mereciendo hasta el presente. Si al preparar las formulaciones se incluyen formas metastables de ciertos compuestos, es posible que al someterlos a operaciones como, molienda, calentamiento, disolución, etc., se promuevan en el momento o con posterioridad, procesos de transición a formas más estables. En el pasaje de una especie a otra, lleva implícitas modificaciones en la solubilidad, por ejemplo, que se traducirán en formación de precipitados en el seno de soluciones originariamente limpiadas con la aparición de turbidez y sedimentos. En suspensiones pueden producirse crecimiento de cristales a tamaños no deseados y pérdida de homogeneidad con imposibilidad de recuperarla. Los cromas

podrán tomar un aspecto no apto y llevar a una desigual distribución de ciertos principios. En suspensiones también pueden presentarse complicaciones por el uso de bases no convenientes, ya que la correcta utilización de esta forma farmacéutica en ciertos casos está directamente ligada a su punto de fusión. Alteraciones en los valores de dicho punto de fusión por pasaje de una forma a otra puede llevar a suposiciones que se "ablanden", impidiendo su utilización o que, por el contrario, no se fundan en forma adecuada, luego de introducción. En todo caso, el producto es defectuoso.

Es entonces necesario elegir de manera correcta la forma más conveniente para cada formulación, estudiando rigurosamente el tratamiento a que se la someterá para evitar problemas del tipo señalado y, de ser imprescindible recurrir a formas metastables, asegurarse por el agregado de estabilizadores adecuados que se impedirán los cambios no convenientes.

Nomenclatura de este Capítulo

- a = longitud axial
- A = área superficial cara del cristal
- b = longitud axial
- c = longitud axial, concentración de solución
- c₁ = concentración de solución en la interfase (sobre la cara del cristal)
- c₂ = concentración de solución saturada
- D_c = diámetro crítico del núcleo
- f = corriente de alimentación, para procesos discontinuos expresado en kilogramos o en moles para procesos continuos expresado como kg/h o moles/h
- g = aceleración de la gravedad; velocidad de crecimiento lineal de cristales
- G = energía libre
- H = entalpía
- k = constante de Boltzman
- K = constante para el proceso de fijación de partícula elemental en la cara del cristal
- K_x = constante del proceso de nucleación
- L = longitud del equipo, longitud característica del cristal
- L₀ = longitud dominante

- L_m = longitud media respecto al peso
- L₀ = longitud inicial del cristal
- L_f = longitud final del cristal
- n = exponente, número de iones por molécula de soluto
- N = número de núcleos
- N_A = número de Avogadro
- N = densidad de población
- N_v = densidad de núcleos
- p = presión de vapor del líquido
- P = presión de vapor de gota de radio r
- P_s = presión de vapor en superficie plana; presión de vapor de la solución saturada
- Q = calor; caudal de alimentación
- r = radio de núcleo
- r_c = radio crítico de núcleos
- R = constante de los gases; relación de pesos moleculares de sal anhidra e hidratada
- S = masa de solución; relación de sobresaturación
- S₀ = masa de solución inicial
- T = temperatura
- U = coeficiente total de transferencia de calor
- V = volumen de suspensión
- V_m = volumen molar medio
- W = trabajo de formación de núcleos, masa de cristales
- W₀ = masa de cristales inicial
- W_f = masa de cristales final
- α, β, γ, δ = ángulos característicos de estructura cristalina
- ε = espesor
- θ = tiempo de retención
- ν = frecuencia de choques entre partículas
- ν = número Pi
- ρ = densidad
- ρ_L = densidad de líquido
- ρ_v = densidad de vapor
- σ = tensión superficial; energía superficial

BIBLIOGRAFÍA

1. J. Amster, *Helv. Phys. Acta*, 15, 699 (1942).
2. H. Antonietz, H. Reika y H. Durr, *Chem. Ing. Tech.*, 20, 709 (1957)
3. S. Amelinckx, *J. Chim. Phys.*, 47, 213 (1950)

148

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-81787

EDICTO No. 8140

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 7882 de 23-MAR-2007 Que el contenido de la parte resolutoria es como sigue. El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "FORMAS CRISTALINAS DEL ACIDO (S)-2-ETOXO-3-(4-(2-(4-METANOSULFONILFENIL)ETOXO)FENIL)PROPANOICO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LAS MISMAS"

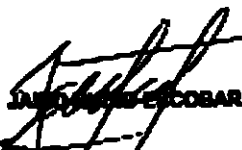
Calle Comercio: Carrera 13 No. 27-45 Pisos 2, 3, 7 y 10
Servicio CAJA: Tel. 604 40 10/01 Fax: 604 40 10/02

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Llorada Restrepo, o a quien haga sus veces, en su calidad de representante legal de AstraZeneca AS., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra esta providencia el recurso de reposición interpuso ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación y dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a las

23 MAR 2007

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JUAN CARLOS ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se da el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy

Secretaría General Ad-Hoc 08-ABR-2007  Este edicto se da a conocer hoy 20-ABR-2007 a las 4:30 p.m.,
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 8140 