

CAVELIER

ABOGADOS

www.caveller.com
caveller@caveller.com

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

9/1
Teléfono: (57-1) 347 3811
Telefax: (57-1) 211 8850
(57-1) 540 0880
Fax in U.S.A.: (1-306) 381 8860

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 01-034896-00008-0000
Pag: 2006-12-28 18:46:32 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 2 PATENTES
Ene: 1 REGDEPOSITO
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Trámite : 002
Evento : 001
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 01.034.896
Asunto : Solicitud de patente para **PROCESO PARA PREPARAR
ACIDO 6-(4-CLOROFENIL)-2,2-DIMETIL-7-FENIL-
2,3-DIHIDRO-1H-PIRROLIZIN-5-ILACETICO.**
Solicitante : MERCKLE GMBH
Fecha de solicitud : 3 de mayo de 2001

1. Yo, Emílio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **11670** notificado por fijación en lista del 12 de octubre de 2006.

2. Mediante el Oficio No. **11670** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 CLARIDAD DE LA SOLICITUD

Para subsanar las objeciones que sobre claridad hizo su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio con 20 reivindicaciones en el cual se han hecho los cambios respectivos, que permiten apreciar claramente el objeto reivindicado en la presente solicitud de patente. Para estos efectos, se han efectuado las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio:

- La nueva reivindicación 1 especifica la temperatura de reacción en un rango entre 120 y 180 °C, lo cual esta debidamente sustentado por la descripción en la pagina 13 primer párrafo.

Adicionalmente, respetuosamente le ponemos de presente al señor Examinador que el termino "hidróxido de metal alcalino" no es amplio, ya que de acuerdo a la distribución de *La Tabla Periódica de los Elementos* y de esta forma a las características de los mismos, esa expresión solo cubre un número definido y reducido de hidróxidos (Li, Na, K, Rb, Cs, Fr). De la misma forma el término "fase acuosa" no requiere mayor caracterización, ya que claramente especifica una condición conocida por cualquier persona versada en la materia.

Por su parte, es importante resaltar que para una persona versada en la materia sería claro que son muy pocos los éteres que se podrían adicionar a un sistema de tres fases en las condiciones debidamente especificadas, motivo por el cual el termino "éter" no puede ser considerado amplio, pues no abarca un gran numero de compuestos (tres compuestos). Así mismo, el procedimiento objeto de la presente solicitud de patente está caracterizado (entre otros parámetros) por la acidificación de la fase intermedia presente en el sistema de tres fases, lo cual puede ser fácilmente comprendido por una persona versada en la materia, pues se trata de un procedimiento para ajustar el pH

por medio de la adición de un ácido; por lo cual la expresión "acidificando la fase intermedia" tampoco se debe considerar como amplia.

- Con respecto a la reivindicación 7, respetuosamente le ponemos de presente al señor Examinador que ésta es una caracterización posterior del proceso de la reivindicación 6, en la cual no se está definiendo el proceso por el resultado que se obtiene, sino por una etapa de remoción al menos en forma parcial de los compuestos volátiles a la temperatura de operación inherente al proceso objeto de la presente solicitud de patente.

- De la misma forma, el término "hidrocarburo alifático o cicloalifático" presente en las reivindicaciones 9 y 22 no es amplio, ya que la selección de este compuesto se ve acotada por el punto de ebullición del éter, en donde el mismo debe, de acuerdo con el desarrollo del proceso, poseer un punto de ebullición mayor al del éter.

- Las reivindicación 21 referente al uso de los compuestos para preparar una composición farmacéutica ha sido eliminada de éste pliego reivindicatorio.

Con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho ya que ahora cumplen con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

3. Por lo tanto, le solicito se sirva continuar con el trámite de la presente solicitud pues tanto la descripción como las reivindicaciones se presentan de una forma clara y en consecuencia, con fundamento en las mismas una persona versada en la materia podría realizar el examen de patentabilidad del producto objeto de esta invención. A pesar que las objeciones que sobre claridad planteó ese Despacho en el oficio No. 08080 se deben tener por superadas, en el evento que el Despacho considere que sea necesario, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo

45 Inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración que considere necesaria.

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

Anexos:

1. Nuevo pliego reivindicatorio con 20 reivindicaciones.
2. Formulario para modificaciones.
3. Recibo por valor de \$95.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Bogotá,
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

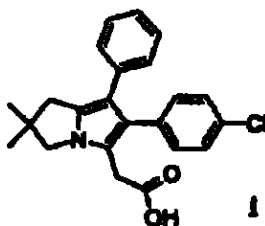
**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-F03**

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: MERCKLE GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de Republica Federal de Alemania Dirección: Graf-Arco-Str.3, 89079 Ulm Republica Federal de Alemania Nacionalidad o Domicilio: 89079 Ulm Republica Federal de Alemania Teléfono: 548 09 70 Fax: 547 31 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>01.034.896</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio con 20 reivindicaciones con el objeto de subsanar la posible falta de claridad y las excepciones de patentabilidad de la solicitud.	
6	Comprobante de pago No. <u>06-96.843</u> Fecha: <u>19 de diciembre de 2006</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 95.000 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA: C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

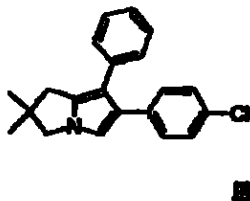
99
96

Reivindicaciones

- ## 1. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I



En donde los compuestos de la fórmula III



Se hace reaccionar con cloruro de oxalilo y el producto obtenido se trata con hidrazina y un hidróxido de metal alcali en la fase acuosa que va de 120 a 180°C en la presencia de un mono- dialcohol alifático que tiene un punto de ebullición de al menos 140°C, después de que se completa el tratamiento un sistema de tres fases se produce por la adición de un éter y el compuesto de la fórmula I se obtiene al acidificar la fase media.

- 2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el éter utilizado es dietiléter, metil t-butil éter o tetrahidrofurano.**

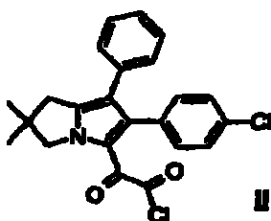
100
97

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el tratamiento con hidrazina y el hidróxido de metal alcali se lleva a cabo en la presencia de un mono- o dialcohol alifático.
4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el tratamiento con hidrazina y el hidróxido de metal alcali se lleva a cabo en la presencia de dietilenglicol.
5. Proceso de acuerdo con una de las Reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el producto obtenido por la reacción con cloruro de oxalilo se trata primero con hidrazina y luego con el hidróxido de metal alcali.
6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el tratamiento con hidróxido de metal alcali se lleva a cabo en una temperatura en el rango de entre 120 a 180°C.
7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque los constituyentes que son volátiles en la temperatura de tratamiento se remueven al menos parcialmente durante el tratamiento.
8. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la fase media se trata con una mezcla de agua y un éter inmiscible en agua antes de acidificación.
9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el producto deseado se obtiene de la fase de éter al agregar a la fase de éter

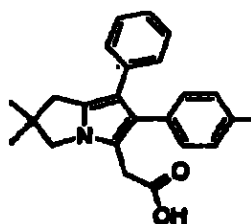
101
98

un hidrocarburo alifático o cicloalifático que tiene un punto de ebullición mayor que el éter.

10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque el éter es al menos destilado parcialmente para obtener el producto deseado.
11. Proceso de acuerdo con unas de la reivindicaciones precedentes, en donde, para la preparación del compuesto de la fórmula III, se hace reaccionar 2-benzil-4,4-dimetil-1-pirrolina con una ω -halo-4-cloroacetofenona en un solvente orgánico polar en la presencia de un hidrogencarbonato de metal alcali y/o de un carbonato de metal alcali en forma sólida.
12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque el solvente polar orgánico utilizado es metanol.
13. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en la presencia de un hidrogencarbonato de sodio sólido.
14. Compuesto de la fórmula II



15. Compuesto de la fórmula I

158
99

En forma cristalina que tiene una endoterma única en el diagrama DSC, que esta en el rango de 155 a 170°C.

16. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque los siguientes picos significativos en el espectro IR (número de onda cm^{-1}): 1706; 1601; 1536; 1487; 1463; 1450; 1441; 1413; 1395; 1383; 1369; 1293; 1219; 1177; 1099; 1013; 836; 765; 698.
17. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o 16 caracterizado porque los siguientes d característicos (distancia de red) en el diagrama de difracción de rayos X: 11.9; 4.2; 4.0.
18. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 caracterizado porque los siguientes valores d: 11.9; 8.2; 7.9; 6.4; 5.9; 5.8; 5.6; 5.3; 5.0; 4.9; 4.7; 4.5; 4.4; 4.3; 4.2; 4.05; 4.0; 3.9; 3.7; 3.6; 3.55; 3.5; 3.4; 3.3; 3.25; 3.2; 3.1; 2.95; 2.9; 2.85; 2.8; 2.75; 2.7; 2.65; 2.6.
19. Composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto como se reivindica en una de las reivindicaciones 15 a 18, si es apropiado junto con los excipientes acostumbrados.
20. Proceso para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 15 a 18, en donde, para una solución etérea para el compuesto de la fórmula 1,

~~107~~
100

se agrega un hidrocarburo alifático o cicloalifático que hierve mayor que el éter, el éter se remueve opcionalmente al menos parcialmente por destilación y se obtiene el compuesto de la fórmula I.

101

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 01-034896-00008-0000
Fec: 2006-12-28 16:48:32 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folio: 10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 96,843
FECHA : DICIEMBRE 19 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272328	19/12/2006	34,033,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE NOMINALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	95,000.00

SOM: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS



RESPONSABLE : _____ COLO 12701 881 001 8

12701 881 001 8
12701 881 001 8

185
106

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

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Emilio Ferrero
Apoderado

Oficio N° 2321

REFERENCIA	Radicación	01 34896
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	007

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 34896, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 2-23
- . Ejemplos: folios 23-36
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 99-103
- . No se reivindica prioridad

Objeto de la Invención

Según las reivindicaciones 1 a 20 de la presente solicitud, se refiere a un proceso para la producción del compuesto de fórmula (I) por la reacción del compuesto de fórmula (III) con cloruro de oxalilo y el producto obtenido se trata con hidracina y un hidróxido de metal alcalino.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/40

Claridad de la solicitud

El artículo 30 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece 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"

La reivindicación 7 define el proceso por el resultado que se obtiene, lo cual no es claro y no define ninguna materia técnica.

El término "hidrocarburo alifático o cicloalifático" presente en las reivindicaciones 9 y 20 es muy general y puede incluir compuestos que no se encuentran en la descripción

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

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 presentación de la presente solicitud - 03.05.01-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1		"Remington Farmacia"	31.12.95

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 o 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 art. 18 de la Decisión 486 contempla *"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"*

El libro de texto "Remington Farmacia" enseña en su capítulo de polimorfismo que ésta es una propiedad ampliamente difundida en sustancias químicas de carácter farmacéutico y que es obligación de estudiar esta propiedad para obtener materia prima estable para la fabricación y obtención de formas farmacéuticas

Teniendo en cuenta el objeto de las reivindicaciones 15-20 presente solicitud, que es proveer formas cristalinas del compuesto ML-3000, su método de obtención y formas farmacéuticas que los contienen, es una derivación evidente del estado de la técnica, debido a que en la descripción de la presente solicitud se dice que el compuesto forma polimorfos con dietil eter o acetato de etilo, entonces es obligación del preformulador obtener todas las formas cristalinas posibles del compuesto para conseguir una materia prima aceptable que es lo enseña el libro de texto citado y es lo que ocurre con la forma cristalina de la presente solicitud.

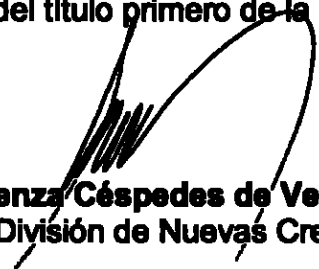
En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

104

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	"Remington Farmacia	1-12	Nivel inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001


Álix Carmona Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 15 FEB. 2007

CONCEPTO TÉCNICO Número 0201	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--

Remington: Ciencia y la Farmacia
*...es un tratado de la teoría y la práctica farmacéuticas,
 que contiene información esencial acerca de drogas y medicamentos;
 constituye además una guía de la responsabilidad farmacéutica,
 en su calidad de especialista en información sobre el producto sanitario.
 Es un texto y obra de consulta para farmacéuticos profesionales
 de las ciencias y médicas.*

DIRECTORES

Alfonso R. Gennaro, Presidente
 Grafton D. Chase
 Ann Der Marderosian
 Glen R. Hanson
 Daniel A. Honsar

Ripplie
 Schwartz
 White
 Zink

AUTORES

Los 112 capítulos de esta edición fueron
 escritos por los directores, por el Comité Editorial
 y por otros autores enumerados, VII a XL.

Gerente de edición

John E. Hoover, BSc (Pharm)

Asistente editorial

Bonnie Brigham Packer, RNC, B

Coordinador

Allen Misher 1985-1995

19ª edición

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

105
Remington

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

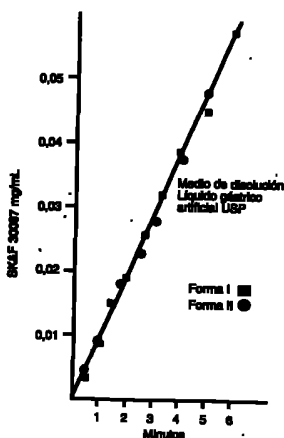


Fig. 83-11. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SNAF 3007 en el líquido plástico artificial.

vía oral en una forma farmacéutica sólida. Pruebas ulteriores en animales de experimentación confirmaron esta conclusión. La ecuación de Nernst relaciona el aumento de la velocidad de disolución con la estabilidad de un sólido en disolución y se expresa de la siguiente manera:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} (C_s - C) \quad (3)$$

en donde A es el área de la interfase de disolución del sólido, D es el coeficiente de difusión del soluto en el disolvente, V es el volumen del disolvente, h es el espesor de la capa de difusión y C_s y C representan la concentración del soluto en condiciones de saturación en el tiempo t , respectivamente. La ecuación se reduce a:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} C_s \quad (4)$$

para las condiciones experimentales en donde $C_s > C$. Dado que D es una propiedad de la molécula de soluto y del disolvente, este parámetro es independiente de la forma en estado sólido. Las condiciones experimentales pueden ser seleccionadas de manera que A , V y h se mantengan constantes para medir las

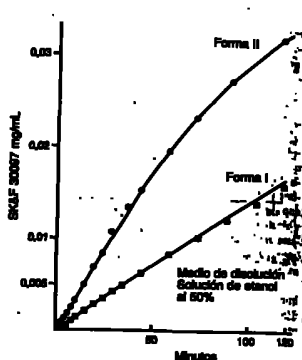


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SNAF 3007 en una solución de etanol al 50%.

velocidades de disolución de las distintas formas polimórficas. Entonces, la velocidad de disolución es directamente proporcional a C_s ; la solubilidad de saturación y las diferencias en la solubilidad pueden relacionarse con sus energías libres.

Se determinó el comportamiento de solubilidad y disolución de varios polimorfos del palmitato de clorfenicol. Las figuras 83-13 y 83-14 ilustran los datos obtenidos a diversas temperaturas. El comportamiento de disolución muestra que los mínimos valores obtenidos representan buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, la obtención de datos a diversas temperaturas permitirá calcular las cantidades termodinámicas implicadas en la transición de la forma metastable a la forma estable. En la figura 83-15 se ilustra un gráfico en el que se relacionan los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación en línea recta permite calcular los calores de la solución para las diversas formas y además, por extrapolación, determinar un valor aproximado de la temperatura de transición para las distintas formas. Estos valores se encuentran en el cuadro 83-1.⁷

A temperatura y presión constantes, pueden calcularse las diferencias de energía libre entre los polimorfos mediante la siguiente fórmula:

$$\Delta G_i = RT \ln \frac{C_i \text{ Polimorfo A}}{C_i \text{ Polimorfo B}} \quad (5)$$

Esta ecuación relaciona la solubilidad, C_i , de las formas polimórficas a una temperatura dada, T , con

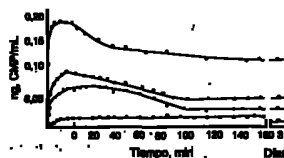


Fig. 83-13. Curvas de disolución del palmitato de clorfenicol en solución (etanol al 50%) a 30°C, 20°C, 15°C y 5°C. Etanol: 50%; SNAF 3007: 0.5%; Δ —30°C, $\square$ —20°C, $\circ$ —15°C, $\bullet$ —5°C.

las diferencias de energía libre, ΔG_i . El cuadro 83-1 también incluye las diferencias de energía libre calculadas para los polimorfos. Los cambios de estado también pueden determinarse para las diversas transiciones mediante la construcción del calor de solución derivado de la forma estable de la forma metastable. Además, en presencia de una temperatura dada T , la entropía para la transición de polimorfos puede evaluarse mediante la siguiente relación:

$$\Delta S_i = \frac{\Delta H_{i-est} - \Delta G_i}{T} \quad (6)$$

Los valores calculados para las transiciones también se encuentran en el cuadro 83-1. En presencia de la temperatura de transición, ΔG_i es igual a cero y es posible calcular la entropía ignorando el término energía libre en la ecuación 6.

Las relaciones termodinámicas comentadas parten de la premisa de que se cumple la ley de Henry. El conocimiento de estas relaciones termodinámicas permite al formulador seleccionar en forma más racional la forma polimórfica más energética de la droga investigada para estudios farmacológicos ulteriores y además contar con una evaluación preliminar de su probable estabilidad.

Cuando un grupo de preformulación investiga de manera insidiosa formas polimórficas de una droga pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El crecimiento de cristales en suspensiones

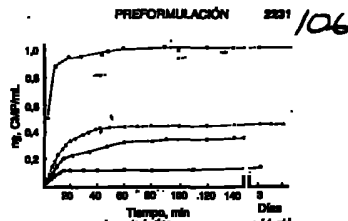


Fig. 83-14. Curvas de disolución del palmitato de clorfenicol en solución (etanol al 50%) a 30°C y 20°C. Etanol: 50%; SNAF 3007: 0.5%; Δ —30°C, $\square$ —20°C.

asociadas con alteraciones en la uniformidad, al aspecto o la biodisponibilidad; las transformaciones producidas durante la molienda o la granulación que alteran las características físicas y biológicas; una respuesta farmacológica incoherente, y la estabilidad química deficiente representan problemas típicos que pueden ponerse de manifiesto después.

Solubilidad

Cuando se manejan nuevas drogas es sumamente importante conocer algo acerca de sus características de solubilidad, especialmente en sistemas acuosos, dado que estos compuestos pueden tener alguna solubilidad acuosa insuficiente para inducir una respuesta terapéutica. Además, la información de la solubilidad es esencial para el desarrollo de un método de prueba discriminativo para la solución. 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 iniciarse estudios de preformulación para minimizar este inconveniente. La solubilidad de equilibrio de la droga debería determinarse en un disolvente o sistema de disolvente que no ejerza ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Para ello se coloca un exceso de droga en un frasco justo con el solvente. El frasco se agita a temperatura constante y la cantidad

Cuadro 83-1. Valores termodinámicos calculados para los polimorfos A, B y C del palmitato de clorfenicol.⁷

Polimorfo	Temperatura de transición (°C) a la forma A	Calor de la solución, kcal/mol	ΔG_i , cal/mol*	ΔS_{est} , cal/mol	ΔS_{est} , cal/mol*
A	—	21.8	—	—	—
B	88	14.6	-774	-18	-17
C	50	17.2	-465	-13	-14

* Calculado para la conversión al polimorfo A.

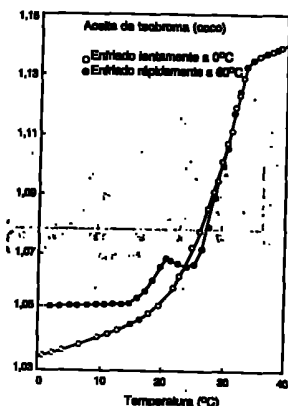


Fig. 83-7. Curvas dilatométricas de acetato de teobromina (acetate) con un dilatómetro de tipo y tipo.

Una vez demostrado que un compuesto existe en más de una forma cristalina se dispone de numerosas técnicas para identificar las distintas formas polimórficas presentes. Cada una de estas técnicas pueden ser adecuadas para identificar la forma, pero existe una combinación de métodos que permite aislar e identificar cada modificación cristalina. Para confirmar la presencia de más de una forma cristalina de un compuesto es recomendable 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 óptica se utiliza en la identificación de polímeros. Los cristales exhiben en formas isotrópicas y anisotrópicas. Cuando se examinan los cristales isotrópicos, la velocidad de la luz es la misma en todas las direcciones, mientras que los cristales anisotrópicos se muestran con dos o tres velocidades distintas o índices de refracción diferentes. Este método requiere el servicio de un cristalógrafo con experiencia. Los diagramas de rayos con video postfotografiados que muestran visualmente los datos de refracción y el enfriamiento, lo que proporciona un registro permanente que puede ser consultado en forma repetida.

Métodos en placas calientes. El microscopio de polarización, equipado con una placa caliente o fría, es sumamente útil para la investigación de polímeros. Un observa-

do experimentado puede determinar rápidamente el sistema polimórfico; el grado de estabilidad de las formas metastables; las temperaturas de transición y las zonas de fusión; los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas; y establecer si el polímero es una vía hacia una forma de modificación óptima.

Difracción de polvo con rayos X. Los materiales cristalinos en forma de polvo dan patrones de difracción con rayos X característicos que consisten en picos en ciertas posiciones y con intensidades variables. Cada patrón es específico de un polímero determinado. Este método de polvo se utiliza con respecto a otras técnicas de identificación de que la muestra se examina en la forma en la que se presenta. Los patrones generados para identificar muestras de calidad del tiempo de las propiedades del material en una muestra muy pequeña y el método de los difractivos. Este método fue utilizado por varios investigadores para identificar polímeros en muestras farmacológicas.

Espectroscopía infrarroja. Esta procedimiento es útil para la identificación de los polímeros. Deben utilizarse muestras sólidas, dado que los polímeros de un compuesto presentan espectros idénticos en solución. La técnica puede utilizarse para la identificación cualitativa y cuantitativa. **Métodos térmicos.** Se utilizan las técnicas de calorimetría de flujo diferencial y el análisis térmico diferencial para la identificación de polímeros. En ambos métodos, la pérdida o la ganancia de calor resultante de transiciones físicas o químicas que se producen en una muestra muestra se registra en función de la temperatura o tiempo. Las transiciones en solución con una velocidad uniforme. Las transiciones de las fases producen cambios entálpicos, entápicos y entropía. Por ejemplo, la fusión, la solidificación, la transición vidrio-vidrio y la pérdida de agua generalizada provocan efectos entápicos, mientras que la cristalización produce efectos entápicos. El análisis térmico permite calcular los parámetros termodinámicos para los sistemas evaluados. Es posible obtener calores de fusión y determinar el índice de conversión de los polímeros.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Rabin y Higney utilizan la dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del acetato de teobromina (acetate) a través de la determinación de su volumen específico rápidamente calentado y enfriado en función del aumento de la temperatura. La presencia de la forma metastable se expresó por una contracción en el rango de la temperatura de 20 a 24°C. Este fenómeno se ilustra en la figura 83-7. La dilatometría es un método sumamente importante, muy sensible e instantáneo tiempo. La dilatometría no se utiliza en forma generalizada.

El polimorfismo 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*; una forma polimórfica puede convertirse reversible en otra a través de un proceso, por ejemplo, al enfriar y 2) *monomórficos*; una forma polimórfica es inestable en cualquier condición de tempera-



Fig. 83-8. Termogramas para las Formas I, II y III de S-KAP 30057.

tura y presión, por ejemplo, acetatos de glicerilo. En condiciones dadas de temperatura y presión solamente una forma polimórfica será termodinámicamente estable. Sin embargo, pueden existir otras formas metastables en las mismas condiciones. Estas formas metastables se convierten en estructuras de cristales estables con el transcurso del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacológico se observó con la novoblocina. Se notó que la forma amorfa de novoblocina se absorbía bien; sin embargo, cuando el compuesto era preparado en suspensión se observaba una conversión de la forma metastable en una forma cristalina más estable que determinaba una absorción deficiente.

Una vez determinado que una droga existe en más de una forma cristalina es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas. De este modo será posible mantener condiciones de cristalización adecuadas en los diferentes lotes para garantizar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predominen una forma de cristal. Durante la investigación preliminar para establecer estas condiciones es necesario monitorear las formas propuestas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se utilizaron métodos tales como calorimetría con sonda diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polímeros y determinar que la preparación de estos compuestos podía llevarse a cabo en forma satisfactoria. Las figuras 83-8, 83-9 y 83-10 ilustran los datos respectivos para arribar a esta conclusión. Cuando se muestra la presencia de polímeros deben planificarse trabajos experimentales para determinar si las propiedades difieren o no en magnitud suficiente como para alterar el comportamiento farmacológico o biológico.

Las pruebas de disolución pueden utilizarse en una fase inicial para revelar diferencias en los solubilizantes de equilibrio aqueosos siempre que se utilize

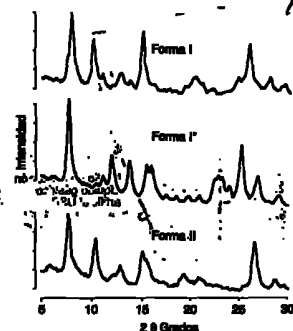


Fig. 83-9. Difragramas de rayos X para las Formas I, II y III de S-KAP 30057.

un sistema de disolventes discriminativos. La figura 83-11 ilustra los datos de disolución para dos polímeros de un derivado indólico que demostraron una disolución similar en el medio utilizado; sin embargo, cuando se utilizó un medio de disolución discriminativo se logró demostrar diferencias en sus características de disolución. Este fenómeno se ilustra en la figura 83-12. A partir de los datos presentados para el derivado indólico, se llegó a la conclusión de que no existirían diferencias apreciables en la disponibilidad de las dos formas si se administraron por

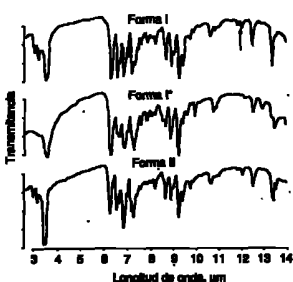


Fig. 83-10. Espectros infrarrojos de las Formas I, II y III de S-KAP 30057.

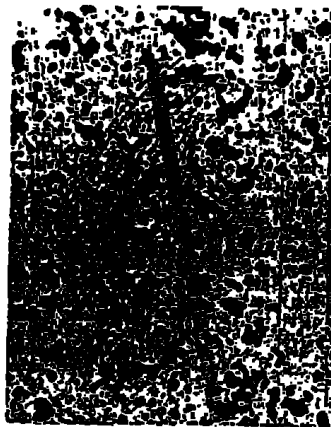
Forma I
Suspensión inicialForma I
Suspensión después de las 6 horas

Fig. 32-4. Microfotografías que muestran el cambio de tamaño de los cristales para una suspensión de la Forma I de una droga experimental.

de una nueva entidad química. Si se presume que el pH gástrico oscila entre 1 y 3 y el del intestino delgado entre 5 y 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK , 3) se absorberán con mayor rapidez en el estómago, mientras que las drogas más básicas (pK , 8) lo harán en el tracto intestinal. Sin embargo, existen excepciones. Algunos compuestos poseen bajas coeficientes de partición o se encuentran almacenados en la totalidad de espectro de pH fisiológico, pero de todos modos se asocian con un buen grado de biodisponibilidad.

Un polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado resultante de la posibilidad de como mínimo dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula propiamente dicha puede ser de distinta forma en ambos polimorfos, pero esta condición no es necesaria y, en realidad, ciertos cambios de forma conllevan a la formación de moléculas diferentes y por lo tanto no representan polimorfismos. Los isómeros geométricos o los tautómeros, aun cuando sean interconvertibles en forma reversible, no pueden ser considerados polimorfos, aunque pueden comportarse en forma muy similar y crear confusiones.

Un criterio seguro para la clasificación de un sistema como polimórfico es el siguiente: dos polimorfos representarán diferencias en la estructura de los cristales pero serán idénticos en los estados líquidos o de evaporación. Al igual que los polimorfos, los isómeros distintos funden a diferentes temperaturas pero arrojan productos fundidos de distinta composición. Con el curso del tiempo, cada uno de estos productos fundidos llega a una mezcla en equilibrio de los dos isómeros con composiciones dependientes de la temperatura. Algunos casos publicados de polimorfismo indudablemente representan isomerismo dinámico, dado que ambos sistemas se comportan en forma muy similar.

El polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en la forma de más de una especie cristalina, por ejemplo, el carbono en la forma de diamante cúbico o grafito hexagonal. Los distintos polimorfismos 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 ópticas y eléctricas, la presión de vapor, la estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general debería ser posible obtener distintas formas cristalinas de una droga que muestre polimorfismo y de esa manera modificar las propiedades de ese compuesto. Para ello se requiere un conocimiento del comportamiento de los polimorfos. Existen numerosas relaciones relacionadas con el polimorfismo; además, en la bibliografía aparecen numerosas indicaciones de la importancia del polimorfismo en los productos farma-

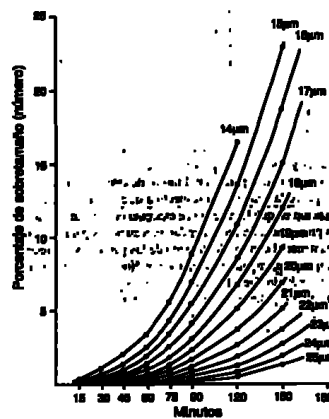


Fig. 32-5. Cambio en el momento acumulado en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

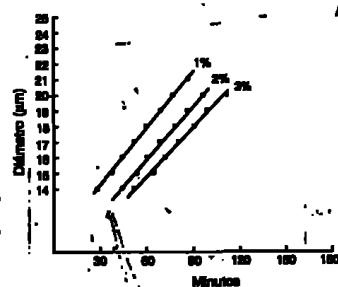


Fig. 32-6. Velocidad de crecimiento de la Forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

una muestra pequeña, manteniendo el fundido durante aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 10°C por arriba del punto de fusión; separar en forma cuidadosa el compuesto evitando el shock físico antes de observarlo y enfriarlo con rapidez.

2. Calentar una muestra del compuesto sobre una placa caliente y observar al durante el calentamiento se produce una transformación sólido-sólido.

3. Sublimar una pequeña cantidad del compuesto a la temperatura de la transformación entre el sólido y la muestra original mezclando ambos compuestos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si ambos son polimorfos, el más estable de los dos será insoluble y crecerá a expensas de la forma metastable más soluble. Este proceso continuará hasta que la forma metastable sea transformada completamente en la forma estable. Si los muestras no son polimorfos, una de ellas puede disolverse pero la otra no se mantendrá. Si ambas formas son idénticas no se observará ninguna modificación.

4. Mantener el exceso de compuesto en una pequeña cantidad de solvente cerca de su punto de fusión. Alisar el sólido suspendido. Es importante adoptar precauciones a fin de mantener la temperatura durante este paso. Revolver el material alisado con una muestra original utilizando el procedimiento descrito antes en el paso 3.

5. Recristalizar el compuesto de la solución mediante enfriamiento rápido y observar una fracción del material precipitado suspendido en una gota del licor madre. La gota ulteriormente puede ser sembrada con el compuesto original para evaluar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo diferente debe observarse una transformación de fase en la solución.

Una vez establecida la presencia de polimorfismo se cuenta con procedimientos que permiten al preformulador preparar las diversas formas en mayores cantidades para una evaluación ulterior y adaptación para la incorporación en formas farmacéuticas.

céuticos. Se llevaron a cabo estudios extensivos de polimorfismo con esteroideos, barbitúricos, antiácidos y sulfonamidas. La preformulación generalmente incluye estudios rigurosos para determinar la presencia de polimorfos en las nuevas drogas preparadas para las investigaciones preliminares en animales de experimentación. Algunos de los parámetros investigados en forma rutinaria consisten en la cantidad de polimorfos presentes, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vítreo, la estabilización de las formas metastables, los rangos de estabilidad térmica para cada polimorfo, las solubilidades, el método de preparación de cada forma, los efectos de la micronización o la preparación de tabletas y la interacción con los componentes de la formulación.

La tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. Por lo general se utilizan los siguientes procedimientos para inducir la cristalización en forma metastable:¹

1. Pesar completamente una pequeña cantidad del compuesto en un portavítrito y observar la solidificación sobre placas calientes. Si después de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o inducida por la muestra o el raspado, es probable que del compuesto existen como mínimo dos formas polimórficas. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. Esto puede inducirse mediante el uso de