

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

2020

Bogotá, D.C.,

Abogada

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

notificaciones@clarkemodet.com.co

ASUNTO

Radicación 10 000 935
Trámite 11
Evento 378
Actuación 519
Oficio
Follos 14

1 6 5 4 6

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

Via Nacional

Via PCT (Fase Nacional)



Capítulo I



Capítulo II

No. Solicitud Internacional

PCT/US2008/069318

Fecha de Presentación Internacional

07/Junio/2008

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Follos 17 a 33	06/Enero/2010
Reivindicaciones:	Follos 34 a 38	06/Enero/2010
Dibujos:	Folios 39 a 44	06/Enero/2010
Prioridad:	US 60 948 584	09/Junio/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la Invención

Título de la solicitud: "Nuevos cristales y procesos para elaborar 5-((2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un proceso para elaborar el zwitterion de 5-((2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con mejores procesos de fabricación y dos nuevos cristales con mejores propiedades.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método para preparar el zwitterion de 5-((2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico, que comprende los pasos de: Combinar un ácido ionizable fuerte con 5-((2-tert-

butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]amino)-metil]-2-ácido metoxibenzoico para preparar una sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil]-2-ácido metoxibenzoico; y lavar la sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil]-2-ácido metoxibenzoico con una base inorgánica para obtener el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil]-2-ácido metoxibenzoico.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la clasificación internacional de patentes (CIP): C07D233/64, A61K31/4164, A61P1/00.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 16 y 25 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara cuando emplea los términos "un ácido ionizable fuerte", o "una base inorgánica" porque abarca un número indefinido de compuestos de los que no se encuentra soporte en la descripción. Además, se trata de un procedimiento pero este no se caracteriza de acuerdo a sus características esenciales como las condiciones o los reactivos con los que se lleva a cabo. Se solicita especificar de manera clara los reactivos o condiciones con los que se lleva a cabo el proceso.

La reivindicación 5 no es clara porque se refiere a una forma cristalina pero ésta no está definida por sus características técnicas esenciales como el patrón de difracción de rayos X en mono cristal, el patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) con por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° , las espectroscopías Raman e IR, la espectroscopía RMN- C^{13} , o, los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. Además, los compuestos no se caracterizan por su método de obtención. Se solicita eliminar la reivindicación del pliego reivindicatorio o caracterizar la forma cristalina de acuerdo a lo que se encuentre debidamente soportado en la descripción, eliminando la alusión al método de preparación.

La reivindicación 7 es idéntica a la reivindicación 5. Se sugiere eliminarla del capítulo reivindicatorio.

Las reivindicaciones 8 – 24 no son claras porque de acuerdo a lo soportado en la descripción hacen referencia a las formas cristalinas del zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil]-2-ácido metoxibenzoico, y lo que aparece reivindicado son las formas cristalinas de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil]-2-ácido metoxibenzoico. Se solicita hacer la aclaración y/o la modificación correspondiente de acuerdo a lo que esté debidamente soportado.

Las reivindicaciones 8 – 11 y 17 – 20 no son claras porque se refieren a formas cristalinas las cuales no están debidamente caracterizadas porque no presentan el

patrón de difracción de rayos X en mono cristal, el patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) con por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° , las espectroscopias Raman e IR, la espectroscopía RMN- C^{13} , o, los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. Además, los compuestos no se caracterizan por su método de obtención. Se solicita eliminar las reivindicaciones del pliego reivindicatorio o caracterizar las formas cristalinas de acuerdo a lo que se encuentre debidamente soportado en la descripción.

Las reivindicaciones 9 – 11 y 18 – 20 no son claras cuando emplean el término "aproximadamente" el cual es impreciso, porque no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminar el término del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 12 – 15 y 21 – 24 no son claras porque hacen referencia a los dibujos según las expresiones "como se muestran en la Tabla...", "de la Figura...". Se sugiere eliminar la referencia a los dibujos.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad 09 de junio de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2005/203143	Novel compounds as opioid receptor modulators	15/Septiembre/2005
D2	US2006/0211863	Process for the preparation of opioid modulators	21/Septiembre/2006
D3	Libro ¹	Farmacía Remington	1995

D1

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument;jsessionid=9F06A8346955D3259E7112A2F8F74DC7.espacenet_levelx_prod_1?CC=US&NR=2005203143A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20050915&DB=&locale=en_EP, divulga (pg. 39, pár. 0268) el compuesto 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico y un proceso para preparar una sal ácida del mismo.

D2

http://www.google.com/patents?id=waqZAAAAEBAJ&pg=PA34&lpg=PA34&dq=us+2006/0211863&source=bl&ots=_cNRkLIQLr&sig=ea9p63STK8Ba3lsJfe0zWHVaNe4&hl=en&sa=X&ei=GRxGUP2OMIn68gS3tIDIBw&ved=0CC8Q6AEwAA#v=onepage&q=us%202006%2F0211863&f=false, divulga (pg. 33, pár. 0313) el compuesto 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico y un proceso para preparar una sal ácida del mismo.

D3 (Folios 94 a 96) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

¹ A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 8 consiste en un cristal de forma α de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico.

La reivindicación 17 consiste en un cristal de forma β de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Cristal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico.	5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico (pg. 39, pár. 0268):	5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico (pg. 33, pár. 0313):

Las características esenciales del compuesto de las reivindicaciones 8 y 17 habían sido divulgadas previamente en D1 y D2 los cuales dan a conocer el compuesto 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico (D1: pg. 39, pár. 0268; D2: pg. 33, pár. 0313). Si bien es cierto, estos documentos no describen que el compuesto se obtiene en forma de cristal, en las reivindicaciones tampoco se presenta información que permitan afirmar que lo reivindicado corresponde a un cristal, no siendo el hecho de nombrarlos como α o β una característica técnica esencial que permita identificarlos.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un método para preparar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico, que comprende los pasos de: Combinar un ácido ionizable fuerte con 5-([2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico para preparar una sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico; y lavar la sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con una base inorgánica para obtener el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Método para preparar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico, que comprende:	Método para preparar la sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico, que comprende (pg. 39, pár. 0268):	Método para preparar la sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico, que comprende (pg. 33, pár. 0313):
Combinar un ácido ionizable fuerte con 5-([2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-	Combinar un ácido ionizable fuerte con 5-([2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-	Combinar un ácido ionizable fuerte con 5-([2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-

propionil]-1-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]amino)- metil)-2-ácido metoxibenzoico para preparar la sal.	propionil]-1-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]amino)- metil)-2-ácido metoxibenzoico para preparar la sal.	propionil]-1-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]amino)- metil)-2-ácido metoxibenzoico para preparar la sal.
Lavar la sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con una base inorgánica para obtener el zwitterion.	No se menciona	No se menciona

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan un método para preparar la sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico, que comprende combinar un ácido ionizable fuerte con 5-([2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-1[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]amino)- metil)-2-ácido metoxibenzoico para obtener la sal.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en que la sal se lava para obtener el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico.

El efecto que logra el incluir es que proporciona el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar un proceso para obtener el zwitterion del compuesto 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico.

Sin embargo, es una práctica común en el sector farmacéutico la formación de zwitterion, lo cual se logra ajustando el pH al punto isoeléctrico, es decir el pH en el cual la carga neta de la molécula es cero^{2,3}. Para este caso específico, como se tiene la sal ácida, para alcanzar el pH isoeléctrico es necesaria la adición de una base.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería suficientemente motivada para agregar una base, de acuerdo a sus conocimientos comunes, a la sal ácida de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico del proceso de D1 o de D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión: la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 7 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 9 consiste en el cristal de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo a

² Stahl P. et al; Handbook of Pharmaceutical salts; Wiley-VCH; 2002; pg. 16-17; f. 83.
³ Shayne C.; Pharmaceutical Manufacturing Handbook; Wiley-Interscience; 2001; pg. 952-954; fl 92.

aproximadamente 14.0, 14.3 y 14.7 grados 2-teta.

La reivindicación 18 consiste en el cristal de la reivindicación 17, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 11.0, 12.4 y 15.2 grados 2-teta.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3
Cristal α de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico	Compuesto 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico	Compuesto 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
Cristal β de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico			
Forma α : patrón de difracción de rayos X en polvo presenta picos en 14.0, 14.3 y 14.7 grados 2-teta	No se menciona	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional
Forma β : patrón de difracción de rayos X en polvo presenta picos en 11.0, 12.4 y 15.2 grados 2-teta			

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 9 y 18 porque divulgan el compuesto 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico (D1: pg. 39, pár. 0268; D2: pg. 33, pár. 0313).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano:

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 9 y 18 y el compuesto de los documentos D1 y D2, consiste en que revelan de manera específica las formas polimórficas α y β , caracterizadas por sus difractogramas de rayos X.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano:

Según la descripción de la solicitud efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar diferentes formas cristalinas de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con mejores propiedades.

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener diferentes formas cristalinas del compuesto 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con mejores propiedades.

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

El solicitante no presenta datos de comparación de las propiedades que se mejoran al obtener la forma cristalina α o β del compuesto o el zwitterion del compuesto 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico. Por lo anterior, la solicitud no permite comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud porque no se realiza una comparación técnica que pueda ser reproducido por la persona del oficio versada en la materia que demuestra un efecto técnico superior o una ventaja respecto al compuesto del estado del arte.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra propiedades mejoradas de las nuevas formas cristalinas del compuesto o el zwitterion el compuesto 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico reclamadas en la actual solicitud, con respecto a la forma sólida del mismo compuesto divulgada en D1 y D2.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada:

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D3, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (fl 94, página 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto o el zwitterion del compuesto 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (fl 95, página 1915 columna de la izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 y en D2 ya se divulga una forma sólida de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico, y que en D3 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D3 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (ver folios 95 a 96). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de las formas cristalinas α y β reclamadas en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue

demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las formas cristalinas α y β de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con respecto a la forma sólida del mismo compuesto conocida con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado las propiedades del compuesto.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D3, a la forma sólida de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico divulgada en D1 y D2, con el fin de determinar la existencia de las formas cristalinas α y β del compuesto o el zwitterion del compuesto 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico tal como las reivindicadas.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 9 y 18 y sus dependientes 10 - 15 y 19 - 24 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

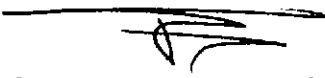
8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2005/203143	8 y 17	Novedad
D2	US2006/0211863	8 y 17	Novedad
D1	US2005/203143	1 - 7, 9 - 15 y 18 - 24	Nivel inventivo
D2	US2006/0211863	1 - 7, 9 - 15 y 18 - 24	Nivel inventivo
D3	Libro	9 - 15 y 18 - 24	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 (60) días contados a partir de la fecha de 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 quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
6 SET. 2012

Elaborado por: Rubiela Pacanchique Vargas *oklt*
Revisado por: Jacqueline Alfonso Rozo

PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK

Production and Processes

SHAYNE COX GAD, PH.D., D.A.R.T.
Gad Consulting Services
Cary, North Carolina

 WILEY-INTERSCIENCE
A JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION

A drug solubility of 1 mg/mL is usually considered acceptable to avoid dissolution rate limited absorption in vivo. If the drug solubility is <1 mg/mL, salts should be considered. If the drug is ionic and cosolvents should be considered if the drug is nonionic [33]. This brings us to a discussion of the factors that influence drug solubility: temperature, pH, crystal form, and solvents. The effect of temperature on drug solubility depends on the heat of solution (ΔH_s), which is the amount of heat given up or taken up when a drug goes into solution. The relationship between drug solubility S and temperature T is given by the van't Hoff equation, where R and C are constants:

$$\ln S = \frac{\Delta H_s}{RT} + C \quad (3)$$

Drugs which have $-ve \Delta H_s$ (exothermic) generally decrease in solubility with increase in temperature (e.g., lithium salts and hydrochloride salts), while drugs which have $+ve \Delta H_s$ (endothermic) usually increase in solubility with increase in temperature (e.g., most organic drugs). Nonelectrolytes have a ΔH_s of 4-8 kcal/mol and show significant increase in solubility when the temperature is increased. On the other hand, salts have a ΔH_s of -2 to -2 kcal/mol and are therefore less sensitive to temperature [34]. Solubility studies are conducted at 25, 37, and 50°C. In addition to providing information on the drug solubility at the body or processing temperatures, it is also useful to understand polymorphic interconversions.

With respect to selecting cosolvents, one should consider drug polarity and solvent polarity. Usually the solvents include glycerol, propylene glycol, and ethanol. Other solubilization techniques such as complexation and surfactants can also be used to enhance the solubility of the drug [36]. However, the solubilization techniques used in preclinical testing may not be same as the final formulation used in clinical studies and marketing.

For ionic substances, salt formation is the preferred strategy for drug solubilization. The salt selection is crucial during early discovery as any change will require repeating some of the earlier preclinical studies. Salts provide wider flexibility in modulating the drug properties without changing its activity. The salt formation is used to address drug solubility, stability, and processing issues [37]. Sometimes, salt formation may be used to deliberately reduce the solubility of drug to overcome unpleasant taste or stability of the drug. For example, clindamycin palmoate is used in place of hydrochloride salt to overcome the unpleasant taste of the latter. The various factors to be considered in salt selection are discussed in the next section. In addition to improving the solubility of the drug, solubility data guides the formulator to choose a suitable granulating solvent for a tablet dosage form.

6.2.3.1 pK_a and Salt Selection

The majority of the pharmaceutical drugs are weak bases or weak acids. Among the marketed drugs more than 75% are weak bases, 25% are weak acids and 5% are nonionic [38]. Therefore, knowledge of pK_a is useful for enhancing drug solubility and stability. The Henderson-Hasselbalch equation is used to describe the ionization of a weak acid or base:

Percent ionized =
$$\begin{cases} \frac{100}{1 + 10^{pK_a - pH}} & \text{for weak acid} \\ \frac{100}{1 + 10^{pH - pK_a}} & \text{for weak base} \end{cases} \tag{4}$$

The equations theoretically predict the ionization and solubility of a drug at a given pH. The pK_a , which is a characteristic property of an ionizable drug, defines the pH at which the drug is half ionized and half un-ionized. A weakly acidic drug will be predominantly in the un-ionized form two pH units below its pK_a , and predominantly ionized at two pH units above its pK_a . In a weakly basic drug, it is exactly the opposite of what is seen with an acidic drug. The pK_a of a drug can be measured using potentiometry, solubility, conductometry, and spectroscopic techniques [33]. Potentiometry measures the change in potential when the drug is titrated with an acid or base and is suitable for drugs which have pK_a of 3-10 [33]. If the drug is not water soluble, it is usually dissolved in a water-miscible solvent such as DMSO or methanol. In order to nullify the effect of cosolvents, measurements are made with various cosolvent concentrations and are plotted against pK_a . The intercept on the y axis gives the pK_a at zero cosolvent concentration. Some drugs have more than one ionizable group, such as ampholytes, and are characterized by more than one pK_a value. They are classified as ordinary or zwitterionic ampholytes [39]. In ordinary ampholytes, $pK_{a,1} < pK_{a,2} < pK_{a,3}$ (e.g., chlorambucil), while in zwitterionic ampholytes, $pK_{a,1} > pK_{a,2}$ (e.g., amino acids and proteins). The amino acids and proteins are characterized by their isoelectric point (pI), which is the pH at which the net charge is zero and is calculated using the formula,

$$pI = \frac{1}{2}(pK_{a,base} + pK_{a,acid}) \tag{6}$$

Drugs may also have more than two pK_a values, such as polyprotic or polybasic compounds (e.g., minocycline), and such drugs exhibit a complex pH solubility profile. It is essential to know per se pH of the drug solution during preformulation studies. The pH is measured or theoretically calculated if the pK_a and drug concentration C are known. The pH of a weak acid or the salt of a weak base and a strong acid can be calculated using the equation

$$pH = \frac{(pK_a - \log C)}{2} \tag{7}$$

Similarly, the pH of a weak base or a salt of weak acid-strong base can be calculated using the following equation, where pK_b is the ionization constant of water:

$$pH = \frac{(pK_b + pK_a + \log C)}{2} \tag{8}$$

Solubility of a drug is directly proportional to the extent of ionization of a drug in water. Therefore, pK_a of the drug may also be determined by noting the change in solubility of a drug as a function of pH. It is customary to check the drug solubility

in the pH range usually encountered in the gastrointestinal tract (GIT; pH 1-8). The influence of pH on drug solubility can be estimated from the equations

$$S = \begin{cases} S_u(1 + 10(pH - pK_a)) & \text{for weak acid} \\ S_u(1 + 10(pK_a - pH)) & \text{for weak base} \end{cases} \tag{9}$$

In this equation S represents the total solubility of ionized and un-ionized forms of the drug, while S_u represents the intrinsic solubility of un-ionized form of the drug. The pH solubility profile and the drug pK_a are important for salt selection. In addition, the salt selection is governed by various factors as outlined in Table 6. As a rule of thumb, a strong acid is used to form a salt with a weakly basic drug and a strong base is used to form a salt with a weakly acidic drug. The probability of salt formation can be predicted from the relative pK_a values of the drug and the counterions by using the equation [40]

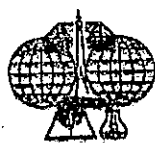
$$\Delta pK_a = pK_{a,drug} - pK_{a,counterion} \tag{11}$$

The probability of salt formation is high for a weak acid if ΔpK_a is negative, that is, $pK_{a,drug} < pK_{a,counterion}$. Sodium phenylethylamine is an example, where phenylethylamine has a pK_a of 8.3 and sodium has a pK_a of 16. Similarly, a weak base will form a salt with acid counterion if ΔpK_a is positive, that is, $pK_{a,drug} > pK_{a,counterion}$. In atropine sulfate, atropine has a pK_a of 9.9 and sulfuric acid has a pK_a of -3. It is important to mention that salts do not alter the intrinsic pK_a of the drug but increase drug solubility by keeping pH on the ionization side of the drug's pK_a (Figure 11a and b). The salt formation is a facile exercise if the pK_a of a drug is <3 or >10 and other solubilization strategies have to be pursued [33].

Inorganic ions such as hydrochloride and sodium are the most frequently encountered species in pharmaceutical salts, primarily because of the ease of salt formation and their low molecular weights. They provide significant increase in drug solubility and at the same time strong acid/bases may also be hygroscopic, posing problems during processing and storage. In those cases, salts are formed using weaker organic anions or cations such as mesylate, besylate, and stearate. Table 7 lists some of the commonly used inorganic and organic counterions used in pharmaceutical salts. The pH provided by the salts significantly influences the drug dissolution and subsequent drug absorption from the GIT. Though salts increase drug dissolution and aqueous drug solubility, it is the un-ionized form of the drug that is absorbed through the membrane. According to the well-known pH partition hypothesis [33], a weakly

TABLE 6 Factors to Consider during Salt Selection

Relative pK_a of the drug and the counterion
Counterion size effects
Crystal habit and crystallinity
Polymorphic conversions
Hygroscopicity
Chemical stability
Manufacturability
Toxicity



International Union
of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)

Handbook of
Pharmaceutical Salts
Properties, Selection, and Use

P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.)



Verlag Helvetica Chimica Acta · Zürich



WILEY-VCH

Weinheim · New York · Chichester
Brisbane · Singapore · Toronto

Remington 2

FARMACIA

17ª edición



JUNÍN 811 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - LA HABANA - MÉXICO - SANTIAGO DE CHILE - SÃO PAULO

Título del original en inglés
REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SOURCES, 17th ed.
© INC. The Philadelphia College of Pharmacy and Science.
Traducido en su 105ª edición y segundo por
Mark Publishing Company - Buenos Aires - Panamericana

1ª edición, 1936 9ª edición, 1967 17ª edición, 1985
2ª edición, 1939 10ª edición, 1971 18ª edición, 1970
3ª edición, 1971 11ª edición, 1975 19ª edición, 1975
4ª edición, 1975 12ª edición, 1981 20ª edición, 1980

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Gestión editorial por:
Dr. MARIO ARNALDO MARINO
y la Dra. LUCÍA BARCELONA DE GONZALEZ
Separación y cargo del
Dr. RAUL ALBERTO ROTA
Profesor adjunto catedrático de la Clínica
de Farmacología III de la
Facultad de Farmacia y Biología
de la Universidad Nacional
de Buenos Aires

El uso de partes del texto de USP XII, NF IV y el USP Dictionary of Drug Names se hace con autorización de la
Comisión USP.
La Comisión no se hace responsable por alguna otra licencia al que alguna de las partes de la publicación de la
Comisión de partes del contenido original, como tampoco de la responsabilidad de la publicación de la publicación.

Este libro es una obra de la editorial Médica Panamericana (M.P.) y de la Editorial Farmacología (F.A.).
Se ha realizado como tal, en forma de que se pueda utilizar como referencia para los estudios de la
USP y de la NF, sobre la calidad, pureza, cantidad y estabilidad de las drogas y sus preparaciones, y el propósito de la
y el propósito de las preparaciones de las.

ISBN 950-06-1245-1 (Tomo 1)
950-06-1246-3 (Tomo 2)
950-06-5018-3 (Obras completas)

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Hecho el depósito que dispone la ley 11.721.
Todos los derechos reservados.
Este libro o cualquiera de sus partes
no pueden ser reproducidas ni utilizadas en diferentes circunstancias,
ni traducidas ni reproducidas en ninguna forma o por ningún medio,
sin la autorización expresa de la editorial Médica Panamericana.
Prohibida la explotación económica, sin el consentimiento
de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987 EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Buenos Aires, 1º piso - Buenos Aires
Esta edición se terminó de imprimir
en el mes de julio de 1987
en las talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.
San José 831, Buenos Aires

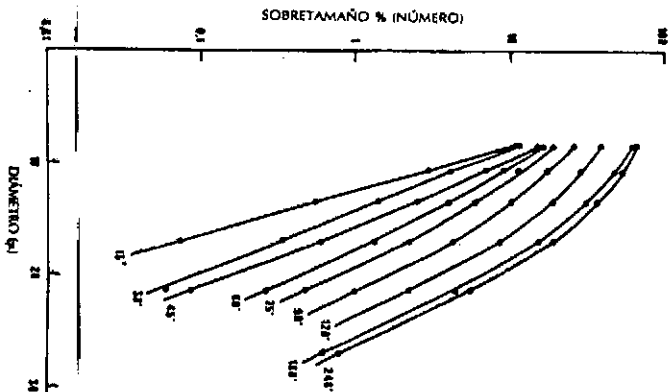


Fig. 3-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión de la forma I de una droga suspendida.

(Verse cap. 37 sobre Alteración, acción y destino de las drogas).

Conociendo el efecto de partícula y la constante de descomposición se puede calcular el tipo de alteración de una nueva entidad química. Presumiendo que en el estómago el pH es 1.3 y en el intestino delgado 5.8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pH 3) se absorben más pronto en el estómago y las más básicas (pH 8) lo harán más pronto en el intestino. Pero existen excepciones porque algunas drogas de gran actividad en el estómago y/o en el intestino no se absorben en todo la zona de pH fisiológico, aunque siempre desplazan una buena biodegradabilidad a posterior de caso.

Poliorganismo

El poliorganismo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se debe a que pueden coexistir por lo menos dos organismos distintos de la molécula del compuesto en el estado sólido. La molécula entera

puede ser de distinta forma en los poliorganismos pero esto no es necesario; es decir, cuando cambian de forma durante la formación de moléculas distintas y, por ende, no constituyen poliorganismos. A los sólidos producidos por los organismos, aunque sean interconvertibles y lo hagan en forma reversible, no se los puede denominar poliorganismos, si bien pueden compararse de manera cualitativa similar.

Los criterios para clasificar como poliorganismos a los sólidos en el siguiente: los poliorganismos son de estructura cristalina distinta pero idéntica en el estado líquido o de vapor. Los sólidos distintos pueden a temperaturas distintas, lo mismo que los poliorganismos, pero los productos líquidos son de composición idéntica. Con el tiempo cada uno de los productos producidos se convierte en una mezcla equilibrada de los dos isómeros y sus composiciones son termodinámicamente idénticas. El indudable que algunos casos publicados de poliorganismos son formaciones distintas porque los dos se comparan de manera muy similar.

Poliorganismo es la capacidad de cualquier elemento

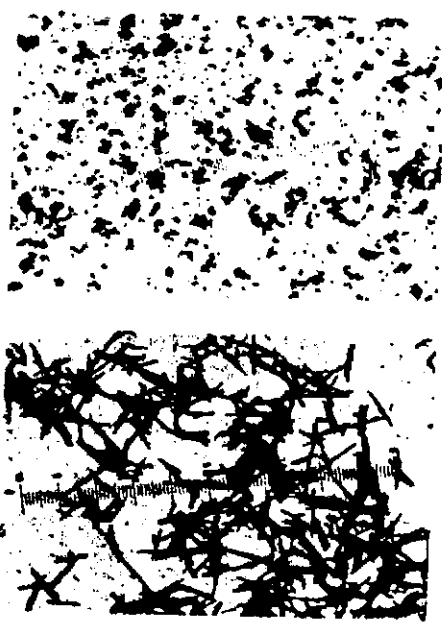


Fig. 3-4. Microfotografía del cambio de tamaño de las partículas en una suspensión de la forma I de una droga experimental.

o a compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbono, que en el sistema cristalino en el sistema cúbico y en el sistema en el sistema hexagonal. En general, los sólidos producidos de un compuesto dado tienen una estructura y propiedades tan distintas como las cristales de los compuestos diferentes. Así, la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma de los cristales, posibilidad de ser ópticos, eléctricos, presión de vapor, conductividad, etc., varían según la forma polimórfica. En general, se trata de que poder obtener cristales de formas distintas de una droga y modificar así las propiedades de descomposición de ese compuesto. Para hacer esto hay que conocer el comportamiento de los poliorganismos. Se han publicado muchas veces sobre el tema del poliorganismo. Además en la bibliografía aparecen muchas indicaciones de la importancia del poliorganismo en productos farmacéuticos. Los trabajos de Kober, Shostakov, y col., con ésteres, lactatos y sulfonamidas, respaldan el concepto de que una droga puede ser poliorganismos y drogas. En la literatura, Miesky y col., variaban de la capacidad de infusión, describiendo el polimorfismo de estereoisómeros, lactatos y sulfonamidas. Los cambios de polimerización, solubilidad, etc., son trabajos para determinar la presencia de poliorganismos en drogas nuevas a las cuales se procura para hacer modificaciones preliminares en estados de experimentación.

a) Estudiar por completo una gran cantidad del compuesto en un polígrafo y observar la solubilidad como producto de una transformación reversible a la cual se le llama polimorfismo. Si luego de la transformación se encuentra un sólido líquido o compuesto, es posible que exista por lo menos dos formas polimórficas del compuesto. Es de interés prevenir la aparición de la forma cristalina, porque con una muestra pequeña, inmediatamente se puede observar la aparición de la forma cristalina. Después de esto, se debe observar el comportamiento de las drogas nuevas de obtener y estudiar sistemáticamente el compuesto.

b) Calcular una muestra del compuesto sobre una placa

nos polimerizados producen imágenes de difracción de rayos X características, que consisten en picos en determinadas posiciones y de intensidades variables. Cada estado del estado cristalino es característico de un determinado polímero. Este estado tiene la ventaja, sobre otros métodos de identificación, en que se examina la muestra tal como se presenta. Hay que poder tener cuidado para no confundir la muestra con el estado de las partículas. Se requiere una investigación muy profunda y el método no es destructivo. Varios investigadores han hecho difracción de rayos X para identificar polímeros en las mismas farmacias.

Experimentos de difracción. Este procedimiento es útil para identificar polímeros. Deben usarse muestras sólidas porque los polímeros de baja viscosidad hacen espectros idénticos cuando están en solución. La técnica se puede emplear para hacer identificaciones cualitativa y cuantitativa.

Métodos térmicos. La calibración de punto diferencial y el análisis térmico diferencial se han usado extensamente para identificar polímeros. En ambos métodos la pérdida de energía calórica debida a los cambios físicos o químicos que ocurren en una muestra, se registra en función de la temperatura al calentar la sustancia a un ritmo uniforme. Las variaciones de fase producen cambios calóricos característicos y característicos. Por ejemplo, la fusión, solidificación, ebullición sólido-sólido y la pérdida de agua pueden producir curvas características, en tanto que la cristalización produce curvas características. El análisis térmico permite calificar los sistemas farmacéuticos para los sistemas que se examinan. Ochsley observó el calor de fusión del sulfato y de la acetaminofeno. Krenn y col. estudiaron la calorimetría de punto diferencial para seguir el índice de conversión de los polímeros del sulfato.

Hablando de determinación que una droga existe en condiciones en que se puede producir cada una de ellas. De este modo se pueden examinar las condiciones de cristalización apropiadas de base en base para asegurar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de la reconstitución, la velocidad de cristalización y otros factores pueden hacer que predominie una forma de cristal. En esta investigación preliminar, para establecer estas condiciones, hay que investigar las formas propuestas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del talol se hizo calibración de punto diferencial, análisis con rayos X y análisis térmico para establecer la presencia de polímeros y que se los podía preparar satisfactoriamente. En las figuras 76-8 a 76-10 aparecen los datos respectivos para llegar a esta conclusión. Cuando se determinó que hay polímeros se debían preparar experimentos para determinar si las propiedades difracción o no lo suficiente como para afectar el comportamiento farmacológico o biológico.

Para estudiar el polimerizado se usa a veces la resonancia magnética para, la resonancia magnética nuclear y la microscopía electrónica.

Al principio se pueden hacer pruebas de disolución para detectar diferencias en las solubilidades de equilibrio aparente, siempre que se utilice un sistema de

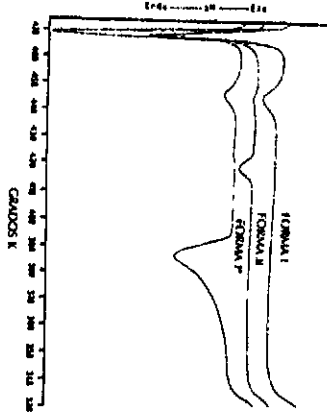
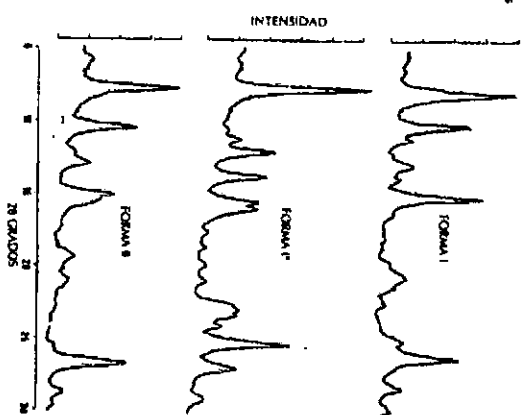


Fig. 76-4. Termogramas para las formas I, II y III de SKF 3097.

Fig. 76-5. Difractogramas de rayos X de las formas I, II y III de SKF 3097.



disolventes discriminativos. La figura 76-11 muestra los datos de disolución para dos polímeros de un fármaco. La solubilidad de las dos formas se ve en la solubilidad del talol que todas las disoluciones similares en el medio empleado, pero el compuesto en medio de disolución más discriminativo muestra diferencias en las características de disolución. Esto se representa en la figura 76-12. De acuerdo con los datos presentados que se está disolviendo y se la puede escribir así:

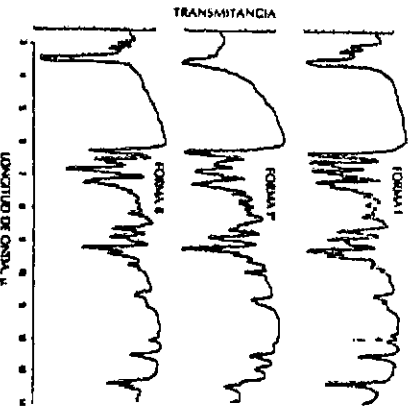


Fig. 76-12. Espectros infrarrojos de las formas I, II y III de SKF 3097.

dt = AD / Vh (C - C1)

donde A es el área de interfase del sólido en días de disolución, D el coeficiente de difusión del sólido en el disolvente, V el volumen del disolvente, A el espesor de la capa de difusión y C y C1 las concentraciones del sólido a saturación y en el momento t, respectivamente. La ecuación se reduce a:

dt = AD / Vh C1

para las condiciones experimentales donde C1 > C2. Siendo D una propiedad de la molécula de sólido y del disolvente, no depende de la forma en estado sólido. Se pueden seleccionar las condiciones experimentales de modo que A, V y h se mantengan constantes para medir las velocidades de disolución de distintas formas polidispersas. Entonces la velocidad de disolución es directamente proporcional a C1 y la solubilidad de saturación y las diferencias en las solubilidades se pueden relacionar con sus energías libres.

Se ha determinado la solubilidad y el comportamiento de disolución de varios polímeros del polímero de disolución. En las figuras 76-13 y 76-14 se ilustran los datos obtenidos a varias temperaturas. Del comportamiento de disolución se desprende que los

valores estimados obtenidos fueron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, obteniendo datos a varias temperaturas se pueden calcular las cantidades termodinámicas alteradas en la transición de la forma metastable a la estable. En la figura 76-15 se han diagramado los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación sencilla permite calcular los valores de solubilidad para las diversas formas y también aproximar, mediante extrapolación, las temperaturas de transición para las diversas formas. Estos valores se consiguen en el cuadro 76-1.

A temperatura y presión constantes se pueden calcular las diferencias de energía libre entre los polímeros por:

Cuadro 76-1. Valores termodinámicos calculados para los polímeros A, B, C del polímero de clorofenicol

Forma	Temp. de fusión (°C)	Calor de fusión (cal/g)	ΔG° (cal/g)	ΔH° (cal/g)
A	21.2	-774	-78	-11
B	11.2	-483	-11	-14

(Cálculos para la conversión a polímero A.)

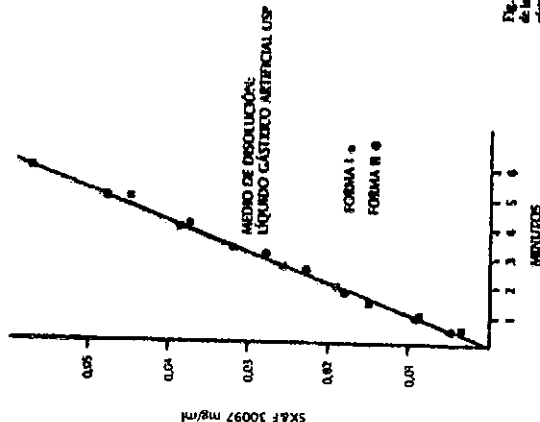


Fig. 76-11. Comparación de disolución de las formas I y II de SXAF 30097 en líquido gaseoso artificial.

Fig. 76-12. Comparación de disolución de las formas I y II de SXAF 30097 en solución de etanol al 50%.

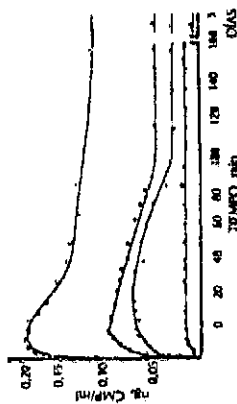
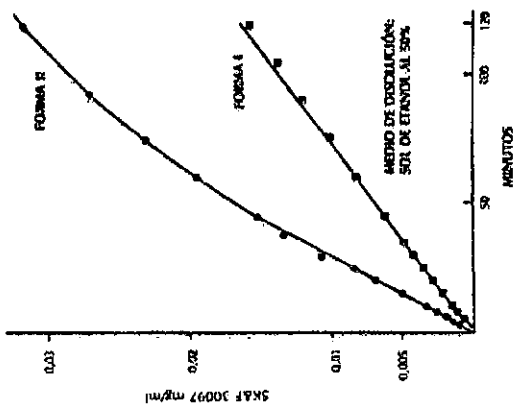


Fig. 76-13. Curvas de disolución del polímero C de palmitato de clorofenicol en acetato de etilo al 15% y agua 30, 20, 15 y 6°. Curvas: 30°, O—O; 20°, —; 15°, —; 6°, —.

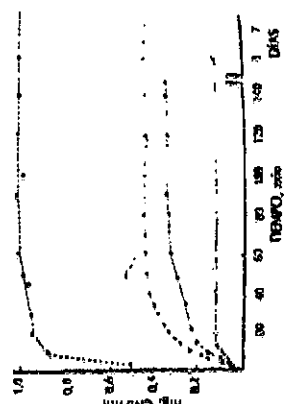


Fig. 76-14. Curvas de disolución de las polímeros A y B de palmitato de clorofenicol en acetato de etilo al 15% y agua 30 y 20°. Curvas: Polímero A, 30°, O—O; polímero B, 30°, —; Polímero A, 20°, —; Polímero B, 20°, —.

