

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
DIJA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
notificaciones@clarkemodet.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-000935-00005-0000

Fecha: 2012-09-14 10:20:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 14

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

1216546

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía 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:	Folios 17 a 33	06/Enero/2010
Reivindicaciones:	Folios 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-

Expediente 10-935 1er Art 45

butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-1-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-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.

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-carbamoil-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-carbamoil-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 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 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	Farmacia Remington	1995

D1

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument;jsessionid=9F06A6346955D3259E7112A2F8F74DC7.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=waoqZAAAAEBAJ&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-il)-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 isoelectrico, 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 isoelectrico 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. 93.

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-carbamoil-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-carbamoil-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-carbamoil-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).

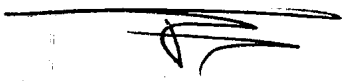
8. Conclusión

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
19 SET. 2012

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

PHARMACEUTICAL
MANUFACTURING
HANDBOOK

Production and
Processes

SHAYNE COX GAD, PH.D., D.A.B.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:

$$\ln S = \frac{\Delta H_s}{RT} + C \tag{3}$$

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 –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 pamoate 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:

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

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 [35]. 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, $pK_{a,acid} > pK_{a,basic}$ (e.g., chlorambucil), while in zwitterionic ampholytes, $pK_{a,basic} < pK_{a,acid}$, ampholytes (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

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

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

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

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:

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

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

$$S = \frac{[S_u] + 10(pH - pK_a)}{[S_u] + 10(pK_a - pH)}$$

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]

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

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 phenytoin is an example, where phenytoin 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 (Figures 11a and b). The salt formation is a futile 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 acids/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 choline. 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 ionization 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
Cosmolytic 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

4. Amphoteric Electrolytes and Zwitterions

Amphoteric substances are those that contain both acidic and basic functional groups. For example, many of the opioid antagonists and mixed agonists/antagonists are amphoteric. *Naltrexone*, the narcotic antagonist, contains a tertiary aliphatic amine and a phenol with pK_a values of 8.7 and 9.95, respectively. The speciation diagram for *Naltrexone* is provided in Fig. 4. In acidic solution, the predominant species is the protonated amine with neutral phenol (f_{a0}). As the pH approaches neutrality, the amine is deprotonated and forms the completely neutral amphoteric molecule (f_{a0}). This species reaches its maximum fraction at pH 9.33. As the pH increases further, the phenolic OH group dissociates, and the predominant species is the neutral amine with the phenolate anionic group, (f_{b0}). Conversely, an amphoteric molecule can contain both acidic and basic functionalities and not pass through the unionized neutral state along the pH scale but rather through a net neutral state that contains both a positive and negative charge, termed a zwitterion.

Zwitterions are the special case among amphoteric compounds in which the net uncharged species results when both an acid and a basic function are ionized. The classical and perhaps most relevant class of zwitterionic compounds are the amino acids. Amino acids are organic acids containing both amino and carboxy groups and provide the building blocks for proteins. The simple amino acids contain only these two ionizable moieties. Consider glycine, the simplest amino acid, with the pK_a values $pK_{a1}=2.35$ (attributed to

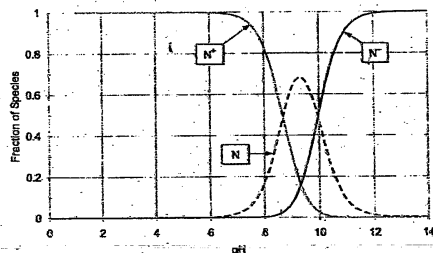
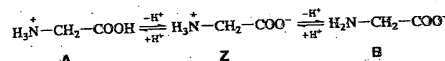


Fig. 4. Speciation diagram of the amphoteric drug substance *Naltrexone*.

© 1995 by
Wiley-Liss, Inc.

the carboxy group) and $pK_{a2}=9.78$ (NH_2 group):



As the pH moves from low to high values, when an acidic solution is titrated with alkali, the $COOH$ group of species A is deprotonated, and the zwitterion Z is formed. As the second ionization step is approached, the proton is released from the H_3N^+ group to yield the anion B. The zwitterion is the predominant species in the range $4.35 < pH < 7.78$, accounting for more than 99% of the total glycine in solution.

An understanding of ionization equilibria provides the fundamentals of salt formation. For stable salt formation to be complete, ionization must be effectively complete such that a single ionization state is formed. When ionization is incomplete, the result is a mixture of different species. The incompletely ionized, mixed state is inherently less stable and lacks the uniform molecular composition necessary to form a stable solid. At best, the yield of a well-crystallizing salt is low while other species not able to fit the crystal pattern remain in solution. However, in worse cases impure crystals result, which consist of mixtures of species. In the case of zwitterions, e.g., when an ammonium salt is being prepared, the salt-forming acid must be of sufficient strength to prevent the carboxylic-acid function from dissociating, since the carboxy group is the moiety that must remain fully unionized, when a species with a net positive charge is required.

The relative strengths of the drug entity and the salt-forming species may be insufficient in some cases to ensure a stable, uniform ionization in the solid state. The triazole antifungal agents of the α -styrylcarbinol class are characterized by their very weakly basic triazole ring whose pK_a value may range from 1.8 to 2.2. Crystalline salts were prepared with HCl ($pK_a = -6.1$) or CH_3SO_3H ($pK_a = -1.2$). When the HCl salt was stored at elevated temperatures, HCl was partially released, which was inferred from a 12% loss of chloride after 6 h at $60^\circ C$. In comparison, the methanesulfonate salt was stable after 3 weeks storage at $60^\circ C$ [2]. Thus, caution must be exercised when considering the ionization of low pK_a compounds, especially with counterions that correspond to volatile acids or bases.

REFERENCES

- [1] P. H. Stahl, Novartis AG, Basel, Switzerland, unpublished.
- [2] M. B. Mearns, W. J. Adkins, S. M. Pavia, R. Hogue, *Pharm. Res.* 1993, 10, 309-312.

Yodanis International
Bijl. 10/10/95

Remington 2
FARMACIA

17ª edición

EDITORIAL MEDICA
panamericana

JUNÍN 831 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SANTIAGO DE CHILE - SÃO PAULO

Título del original en inglés
REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17th ed.
© 1985, The Philadelphia College of Pharmacy and Science.
Publicado en su 165ª aniversario e impreso por
Black Publishing Company - Extona - Pennsylvania

1ª edición, 1886	5ª edición, 1937	9ª edición, 1990	13ª edición, 1995
2ª edición, 1889	6ª edición, 1937	10ª edición, 1993	14ª edición, 1993
3ª edición, 1897	7ª edición, 1938	11ª edición, 1995	15ª edición, 1995
4ª edición, 1900	8ª edición, 1938	12ª edición, 1991	16ª edición, 1993

Traducción de
EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA S.A.
Editada por el
Dr. MARIO ARNALDO MARENGO
y la Dra. LUCIA BARCELONA DE GUERREIRO
Supervisión a cargo del
Dr. RAUL ALBERTO PORTA
Profesor adjunto senior de la Cátedra
de Farmacología III de la
Facultad de Farmacia y Bioquímica
de la Universidad Nacional
de Buenos Aires

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USP Dictionary of Drug Names se hace con autorización de la
Consejería USP.
La Consejería no se hace responsable por ninguna otra manera de que ninguna falsificación o alteración que pueda dañarse del
contenido de partes del contenido original, con respecto de la distribución o calidad de la impresión de su impresión.
Nota: Este texto no intenta ser el equivalente al original de la United States Pharmacopoeia (USP) pero de la National Formulary (NF),
ni debe ser considerado como tal. En caso de que haya alguna discrepancia entre las ediciones oficiales con respecto de la
USP o de la NF, se debe tener en cuenta, para, cualquier discrepancia de la USP y las representaciones aquí, por el uso de la USP
y el propósito de las ediciones oficiales.

ISBN 950-46-1845-1 (Tomo I)
950-46-1846-X (Tomo II)
950-46-2019-3 (Obras completas)

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Nocho el depósito que dispone la ley 11.723.
Todos los derechos reservados.
Este libro o cualquiera de sus partes
no pueden ser reproducidas ni utilizadas en sistemas empalmados,
ni transcritas, en ninguna forma o por ningún medio,
ya sea mecánica o electrónica, fotográfica,
grabación o cualquier otra, sin el permiso expreso
de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987 EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA S.A.
Buenos Aires

Esta edición se terminó de imprimir
en el mes de julio de 1987
en las oficinas de Editorial Médica Panamericana S.A.
San José 831, Buenos Aires

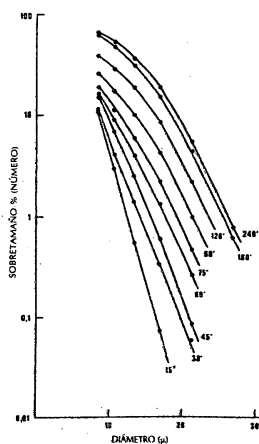


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

(Véase cap. 37 sobre Absorción, acción y destino de las drogas).
Conociendo el efecto de partición y la constante de disociación se puede estimar el sitio de absorción de una nueva entidad química. Presumiendo que en el estómago el pH es 1 a 3 y en el intestino delgado 5 a 6, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a 3) se absorberán más pronto en el estómago y las más básicas (pK_a 8) lo harán más pronto en el tracto intestinal, pero existen excepciones porque algunas drogas tienen bajos coeficientes de partición y/o se ionizan mucho en toda la gama de pH fisiológicos, aunque siempre desplazan una buena biodisponibilidad a pesar de esto.

Polimorfismo

El polímero es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se debe a que pueden ocurrir por lo menos dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula misma

puede ser de distinta forma en los polímeros pero esto no es necesario y, en efecto, ciertos cambios de forma contraindican la formación de moléculas distintas y, por ende, no constituyen polimorfismo. A los isómeros geométricos o tautómeros, aunque sean interconvertibles y lo hagan en forma reversible, no se los puede denominar polimorfos, si bien pueden comportarse de manera confusamente similar.

Un criterio seguro para clasificar como polimórfico a un sistema es el siguiente: dos polímeros serán de estructura cristalina distinta pero idénticos en el estado líquido o de vapor. Los isómeros diastéricos funden a temperaturas distintas, lo mismo que los polímeros, pero los productos fundidos son de composición distinta. Con el tiempo cada uno de estos productos fundidos se convierte en una mezcla equilibrada de los dos isómeros y sus composiciones son termodependientes. Es indudable que algunos casos publicados de polimorfismo son isomerismos diastéricos porque los dos se comportan de manera muy similar.

Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemen-

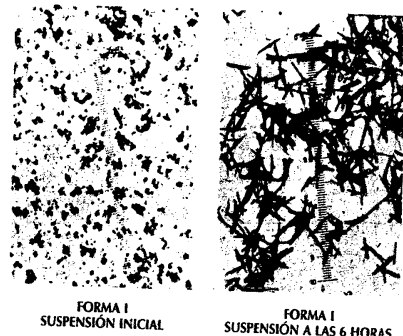


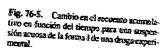
Fig. 76-4. Microfotografías del cambio de tamaño de los cristales en una suspensión de la forma I de una droga experimental.

to o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbón, que en el diamante cristaliza en el sistema cúbico y en el grafito en el sistema hexagonal. En general, los distintos polímeros de un compuesto dado tienen una estructura y propiedades tan distintas como los cristales de dos compuestos diferentes. Así, la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma de los cristales, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general, se tendría que poder obtener cristales de formas distintas de una droga y modificar así las propiedades de desempeño de ese compuesto. Para hacer esto hay que conocer el comportamiento de los polímeros. Se han publicado muchas reseñas sobre el tema del polimorfismo. Además en la bibliografía aparecen muchas indicaciones de la importancia del polimorfismo en productos farmacéuticos. Los trabajos de Kuhnert-Brandstätter y col., con esteroides, barbitúricos y anilina, representan el estudio más intensivo que se ha hecho sobre polimorfismo y drogas. En Inglaterra, Mesley y col., valiéndose de la espectroscopia infrarroja, describieron el polimorfismo de esteroides, barbitúricos y sulfonamidas. Los estudios de preferencias de solubilidad de polímeros en trabajos para determinar la presencia de polímeros en drogas nuevas a las cuales se prepara para hacer investigaciones preliminares en animales de experimentación.

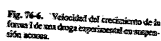
Entre los parámetros que se investigan como tales figuran la cantidad de polímeros que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polímeros, la presencia de un estado vítreo, la estabilización de formas metaestables, las gamas de estabilidad térmica de cada polímero, solubilidad, método de preparación de cada forma, efecto de la microencapsulación o tableteado e interacción con los componentes de la formulación.

El control inicial del polimorfismo es determinante si la droga que está evaluando existe en más de una forma cristalina. Por lo general para producir la cristalización de una forma metaestable se siguen los siguientes procedimientos:

- Fundase por completo una pequeña cantidad del compuesto en un solvente y obtiense la solidificación entre placas cruzadas. Si luego de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o si se puede inducir una mediante agitación o resaca, es probable que existan por lo menos dos formas polimórficas del compuesto. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. El superenfriamiento puede inducirse con una muestra pequeña, manteniéndola en un baño de agua 30 segundos unos 10° por encima del punto de fusión, dejándola enfriarse en el compuesto de la muestra y sacándola fuera antes de observarla y mediante enfriamiento rápido del compuesto.
- Calentase una muestra del compuesto sobre una placa.



d) Manténgase un exceso del compuesto en una pequeña cantidad de disolvente manteniendo cerca del punto de fusión



forma cristalina de un compuesto, conviene identificar las modificaciones con más de un método porque a veces si se usa un solo método para confirmar los polimorfismos pueden ocurrir equívocos.

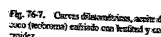
Microscopia. Para identificar polímeros se usa la cristalografía típica. En su rescate sobre cristalografía, Biles comenta esta aplicación. Los cristales existen en formas isotrópicas y anisotrópicas. En presencia de cristales isotrópicos la velocidad de la luz es la misma en todas direcciones, en tanto que los cristales anisotrópicos tienen dos o tres velocidades luminosas o índices de refracción. Este método requiere los

Una vez que se ha establecido que ocurre polimerismo, existen procedimientos con los cuales el formulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en formas posológicas.

Habiéndose comprobado que un compuesto existe en más de una forma cristalina, existen varias técnicas para identificar sus distintas fases polimórficas. Cada una de estas técnicas podría servir para identificar la fase, pero adoptando una combinación de métodos se puede aislar e identificar cada modificación cristalina.

A los efectos de confirmar la presencia de más de una

Métodos de cristales calientes. El microscopio polarizante, dotado de una platina caliente o fría es útil para investigar polímeros. El microscopista experimentado sabe enseguida si existen polímeros, el grado de estabilidad de los formas metaestables, las temperaturas de transición y los puntos de fusión, los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas y si se debe aprovechar el polímero como recubrimiento para mejorar una forma porcelánica. Kodak y MCron hacen un comentario detallado de estos métodos.



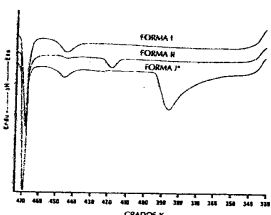
nos pulverizados producen imágenes de difracción de rayos X características que consisten en picos en determinadas posiciones y de intensidades variables. Cada trazado del método cristalino es característico de un determinado polimorfo. Este método tiene la ventaja, sobre otros técnicos de identificación, en que se examina la muestra tal como se presenta. Hay que poseer cierto cuidado para seleccionar y mantener el control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el método no es destructivo. Varios investigadores han hecho difracción de rayos X para identificar polimorfos en productos farmacéuticos.

Espectroscopia infrarroja. Este procedimiento es útil para identificar polimorfos. Deben usarse muestras sólidas porque los polimorfos de un compuesto tienen espectros idénticos cuando están en solución. La técnica se puede emplear para hacer identificaciones cualitativas y cuantitativas.

Métodos térmicos. La calorimetría de flujo diferencial y el análisis térmico diferencial se han usado extensamente para identificar polimorfos. Los ambos métodos la pérdida o ganancia 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 transiciones de fase producen cambios entálpicos endotérmicos y exotérmicos. Por ejemplo, la fusión, sublimación, transición sólido-sólido y la pérdida de agua pueden producir efectos endotérmicos, en tanto que la cristalización produce efectos exotérmicos. El análisis térmico permite calcular los parámetros termodinámicos para los sistemas que se evalúan. Guillory obtuvo el calor de fusión del sulfanilamida y de la metilprednisolona. Ravin y col. utilizaron la calorimetría de flujo diferencial para seguir el índice de conversión de los polimorfos del salicilato.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin e Higuchi emplearon dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de cacao midiendo el volumen específico de este aceite enfriado rápidamente y con lentitud en función del aumento de la temperatura. La presencia de una forma metastable se manifestó por una contracción en la gama térmica de 20 a 24°C (Fig. 76-7). La dilatometría es de gran exactitud, pero es muy tosca e insume mucho tiempo. No se la usa mucho.

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

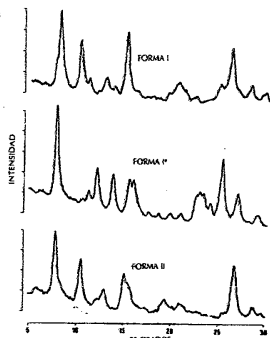


Los polimorfos pueden clasificarse en dos tipos: 1) exotrópicos, en que una forma polimórfica puede convertirse de manera reversible en la otra modificando la temperatura o la presión, como el azufre, y 2) monotrópicos, en que una forma polimórfica es inestable a todas las temperaturas y presiones, como los esteratos de glicerilo. A una temperatura y presión dadas sólo una forma polimórfica es termodinámicamente estable, pero pueden existir otras formas metastables en las mismas condiciones. Estas formas metastables habrán de pasar a las formas de retículo estable con el correr del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacéutico se notó con la novobiocina. La droga amaría se absorbió bien, pero si formulada en suspensión ocurría una reversión de la forma metastable a otra cristalina más estable, de modo que se absorbía mal.

Habiéndose determinado que una droga existe en más de una forma cristalina, se deben establecer las condiciones en que se puede producir cada una de ellas. De este modo se pueden mantener las condiciones de cristalización apropiadas de lote en lote para asegurar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de la neutralización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden hacer que predomine una forma de cristal. En esta investigación preliminar, para establecer estas condiciones hay que monitorear las formas preparadas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se hizo calorimetría de flujo diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polimorfos y que se les podría preparar satisfactoriamente. En las figuras 76-8 a 76-10 aparecen los datos respectivos para llegar a esta conclusión. Cuando se demuestra que hay polimorfos se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacológico o biológico.

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

Fig. 76-9. Difractogramas de rayos X de las formas I, II y III de SKF 3097.



disolventes discriminativos. La figura 76-11 ilustra los datos de disolución para dos polimorfos de un derivado del indol que tenían una disolución similar en el medio empleado, pero al emplearse un medio de disolución más discriminativo aparecieron diferencias en sus características de disolución. Esto se representó en la figura 76-12. De acuerdo con los datos presentados para el derivado del indol se llegó a la conclusión de

que no habría ninguna diferencia apreciable en la disponibilidad de las dos formas si se les administrase por vía oral como formas posológicas sólidas. Esto se confirmó después en animales de experimentación.

La ecuación de Nernst relaciona el índice de aumento de la concentración con la solubilidad de un sólido que se está disolviendo y se la suele escribir así:

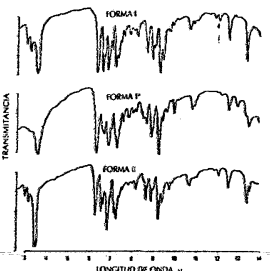


Fig. 76-10. Espectro infrarrojo de las formas I, II y III de SKF 3097.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} (C_s - C_t)$$

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

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} C_s$$

para las condiciones experimentales donde $C_s \gg C_t$. Siendo D una propiedad de la molécula de soluto 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 polimórficas. Entonces la velocidad de disolución es directamente proporcional a C_s y la solubilidad de saturación y las diferencias en las solubilidades se pueden relacionar con sus ejemplos libres.

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

Cuadro 76-1. Valores termodinámicos calculados para los polimorfos A, B, C del palmitato de clorandénico

Polí- morfo	Temp. de transición °C y la forma A	Energía de disolución cal/mol	ΔG_{25}° cal/mol	ΔH_{25}° cal/mol	ΔS_{25}° e.u.mol ⁻¹
A	—	11.8	—	—	—
B	11.4	—	-774	-38	-13
C	26	12.2	-883	-13	-14

* Calculado para lo convertir al polimorfo A.

valores máximos obtenidos fueron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, obteniendo datos a varias temperaturas se pueden calcular las cantidades termodinámicas afectadas en la transición de la forma metaestable a la estable. En la figura 76-15 se han diagramado los datos de solubilidad en función de la temperatura en un cuadro típico de van't Hoff. La relación rectilínea 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 polimorfos por:

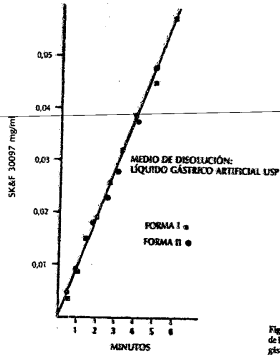


Fig. 76-11. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SKAF 30097 en líquido gástrico artificial.

Fig. 76-12. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SKAF 30097 en solución de etanol al 30%.

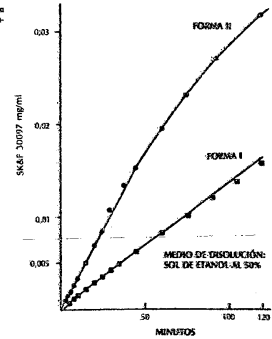


Fig. 76-13. Curvas de disolución del polimorfo C de palmitato de clorandénico en alcohol éterico al 35% y agua 30, 30, 15 y 0. Clave: 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°.

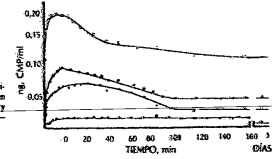
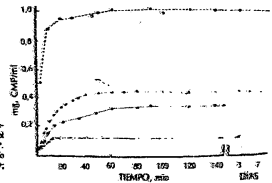


Fig. 76-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B de palmitato de clorandénico en alcohol éterico al 35% y agua 30 y 30°. Clave: Polimorfo A, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°; Polimorfo B, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°, 30°.



$$\Delta G_1 = RT \ln \frac{C_1 \text{ Polimorfo A}}{C_1 \text{ Polimorfo B}}$$

Esta ecuación relaciona a la solubilidad C_1 de las formas polimórficas a una temperatura dada T , con las diferencias de energía libre ΔG_1 . El cuadro 76-1 también contiene las diferencias de energía libre calculadas para los polimorfos. También se pueden determinar los cambios de entalpía para las diversas transiciones restando el calor de solución obtenido para la forma estable del correspondiente a la forma metaestable. Además, a cualquier temperatura en particular T , la entropía para la transición de polimorfos se puede evaluar con la siguiente relación:

$$\Delta S_1 = \frac{\Delta H_B - A - \Delta G_1}{T}$$

En el cuadro 76-1 también se incluyen los valores calculados para las transiciones. A la temperatura de transición el ΔG_1 es igual a cero y la entropía se puede calcular despreciando el término de la energía libre en la ecuación precedente.

Las relaciones termodinámicas que acabamos de comentar se basan en la presunción de que se cumple la Ley de Henry. El conocimiento de estas relaciones termodinámicas permite que el formulador elija de manera más racional la forma polimórfica más energética de la droga que se investiga para estudios farmacológicos adicionales y también tenga una estimación preliminar de su probable estabilidad.

Cuando un grupo de preformulación investiga de manera inadecuada las formas polimórficas de las drogas pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El crecimiento de cristales en las suspensiones, con la consiguiente falta de uniformidad, mal aspecto, mala biodisponibilidad, transformaciones que ocurren durante la molienda o granulaciones que alteran las características físicas y biológicas, respuestas farmacológicas inadecuadas y mala estabilidad química, son problemas típicos que se ponen de manifiesto después.

Solubilidad

Al trabajar con drogas nuevas es de extraordinaria importancia conocer algo acerca de sus características

de solubilidad, en especial en sistemas acuosos, por que deben poseer alguna solubilidad limitada en medios acuosos para suscitar una respuesta terapéutica. Si una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/ml en la gama de pH fisiológico (1 a 7) puede plantearse un problema de biodisponibilidad y hay que emprender estudios de preformulación para mejorar el problema. La solubilidad de equilibrio de la droga se debe determinar en un disolvente o sistema disolvente que no surta ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Esto se hace colocando un exceso de droga en un frasco ampolla con el disolvente. Se agita el frasco a temperatura constante y se determina periódicamente la cantidad de droga disuélvase el líquido sobrenadante. No se alcanza el equilibrio hasta que por lo menos dos muestras sucesivas arrojan el mismo resultado. La experiencia con determinaciones de la solubilidad indicaría que se suele alcanzar el equilibrio agitando de un día para otro (unas 24 horas). Las determinaciones de solubilidad se pueden hacer a varias temperaturas porque los productos resultantes de la droga en el sistema estarán sujetos a amplias variaciones térmicas.

Si la solubilidad de la droga es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada, hay que tomar medidas para mejorar su solubilidad. El efecto que se adopte suele depender de la índole química de la droga y del tipo de producto que se desea preparar con ella. Si la droga es ácida o básica, su solubilidad puede ser influida por el pH. Mediante la aplicación de la ley de acción de masas se puede prever con bastante exactitud la solubilidad de las drogas que son ácidos o bases débiles en función del pH empleando las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles.

$$\text{Ácido débil} \quad S_1 = K_a \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad \text{Base débil} \quad S_1 = K_b \left(1 + \frac{[H^+]}{K_b} \right)$$

Existen muchas drogas que no se disuelven aunque se ajuste el pH. Las drogas que son ácidos o bases muy débiles pueden requerir un pH que está fuera de los límites fisiológicos tolerables o causar problemas de estabilidad con los componentes de la fórmula. Por ejemplo, un indol experimental tiene una solubilidad de equilibrio de unos 50 mg/ml a pH 1.2 pero al aumentar el pH de este sistema a cerca de 2, la solubi-

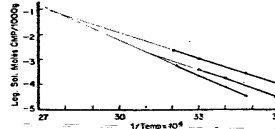


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polímeros A, B y C de palmitato de clorfeniramina. Clave: Polímeros A—, B—, C—.