

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA

Servicios Legales y Profesionales

World Trade Center - Torre A
Calle 100 No. 8A-37, Piso 10
Bogotá D.C., Colombia
Tel +57 1 601-7700
Fax +57 1 601-7799
office@olarteraisbeck.com
www.olarteraisbeck.com

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S.

SUPERINDUSTRIA E CINE-LIBRO

MANIPULATION : 25/02/18 140000001

folios: 2

SECRET (WHF): CWH-VI-VI 421CJ1V2

TRADE# : 011 PET-PATENT 379 FASE MACI 530 DEUTICOM

Dependencia: este divisióu de mactes l'acumula

Ref: Expediente No. 03.090.378

Solicitud de patente de invención titulada:

“SAL CITRATO DE 5,8,14-TRIAZATETRACICLO[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LAS MISMA.”

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTICULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 536

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Adjunto recibo por el monto de \$177.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 37323 del año 2003.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$177.000 pesos

एकदशमः ॥ ३० ॥

2
153

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 03090378 00000001 Folios: 2
Fecha (A+B): 2004-07-01 09:23:09
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 530 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 50.376
FECHA : JUNIO 25 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28716457	25/06/2004	4.261.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	177,000.00
		TOTAL :	177,000.00

SON: CIENTO SETENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 03- 90378

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

– PCT, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 536,

DE FECHA 30 DE ENERO DE 2004, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 28 DE ABRIL DE 2004.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud calga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ ☐

NO ☒ ☐

157

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

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Carlos Olarte
Apoderado

Oficio N° 001: 7519

REFERENCIA	Radicación	03 90378
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	017

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 03 90378, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 52-115
- . Ejemplos: folios 116-119
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 120-125
- . Se reivindica prioridad, presentada en Estados Unidos el 14.05.01, bajo el número 60/290861

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 15 de la presente solicitud, se refiere a la sal tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0.0]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno y a sus formas anhidra e hidratada.

Clasificación Internacional de patentes A 61 K 31/495

Claridad de la solicitud

Se recomienda el cambio de título, debido a que la solicitud se refiere a la sal tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0.0]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, mientras que el título se refiere a la sal citrato del mismo compuesto.

Excepciones a la patentabilidad

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

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de las reivindicaciones 14-15, que trata de "El uso de un compuesto...", no es patentable, debido a que la legislación vigente únicamente contempla los productos y procedimientos como objeto de patente.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la presente solicitud - 14.05.01-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	EP 1078637	"Composición para el tratamiento y prevención de la adicción a la nicotina que contiene un agonista del receptor de la nicotina y un antidepresivo o una droga ansiolítica"	28.02.01
2	WO 9935131	"Compuestos azapolicíclicos fusionados con anillo"	15.07.99
3		"Remington Farmacia"	31.12.95
4		"Farmacotécnica teórica y práctica"	31.12.80

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

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

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

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

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

Las publicaciones EP 1078637 y WO 9935131 enseñan el compuesto 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0.0]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno y sus sales farmacéuticamente aceptables. Se enseña que la sal clorhidrato se recristaliza de una mezcla metanol/etanol.

157

Los libros de texto "Remington Farmacia" y "Farmacotécnia teórica y práctica" enseñan que el polimorfismo es común dentro de las moléculas de interés farmacéutico y que es obligación de la persona encargada de la preformulación aislar y estudiar los diferentes polimorfos de una sustancia para así obtener una materia prima aceptable para la producción industrial. De igual manera se enseña la forma de obtener los polimorfos mediante el agregado de solventes.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer la sal tartrato anhidra e hidratada del compuesto 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0.0]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, es una derivación del estado de la técnica, ya que una persona versada en la materia sabiendo que las sales del compuesto 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0.0]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno presenta tiende a cristalizar (tal como se enseña en WO 9935131), podría obtener la sal que se reclama, así como sus polimorfos, sabiendo de antemano que se formarían sales cristalinas de 5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0.0]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno.

Finalmente se le aclara que las propiedades que se reclaman son de esperar, ya que una persona versada en la materia sabe de antemano que los polimorfos presentan diferentes propiedades entre sí y que es obligación estudiarlos para obtener materias primas aceptables para su fabricación industrial, tal como se menciona en los libros de texto citados.

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	EP 1078637	1-13	Nivel Inventivo
2	WO 9935131	1-13	Nivel inventivo
3	"Remington Farmacia"	1-13	Nivel Inventivo
4	"Farmacotécnia Teórica y Práctica"	1-13	Nivel inventivo

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

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


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

22 JUN. 2007

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO Número 0895	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------

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

DIRECTORES

Alfonso R. Gennaro, Presidente	Thas Medwick
Grafton D. Chase	Edith G. Rippie
Arnold D. Marderosian	Jon B. Schwartz
Glen R. Hanson	H. W. White
Daniel A. Hussar	Gili L. Zink

AUTORES

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

Gerente de edición

John E. Hoover BSc (Pharm)

Asistente editorial

Bonnie Brigham Packer RNC BA

Coordinador

Allen Musher 1985 1995

19ª edición

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

Remington

FARMACIA

TOMO 2

19ª edición

Alfonso R. Gennaro

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



EDITORIAL MÉDICA
panamericana

MARCELO T. DE ALVEAR 2145 BUENOS AIRES
BOGOTÁ, CARACAS, MADRID, MÉXICO, SANTIAGO

142



Forma I
pareción inicial



Forma I
Suspensión después de las 6 horas

Fig. 83-4. Micrografía por luz de la muestra de la suspensión de la forma I de una droga experimental.

de una nueva entidad química. Si se presume que el pH gástrico oscila entre 1 y 3 y el del intestino delgado entre 4 y 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK 3) se absorberán con mayor rapidez en el estómago, mientras que las drogas más básicas (pK 8) lo harán en el tracto intestinal. Sin embargo, existen excepciones. Algunos compuestos poseen bajos coeficientes de partición o se encuentran altamente ionizados dentro de la totalidad de espectro de pH fisiológico, pero de todos modos se asocian con un buen grado de biodisponibilidad.

Polimorfismo

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

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

El polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en la forma de más de una especie cristalina, por ejemplo, el carbón en la forma de diamante cúbico o grafito hexagonal. Los distintos polimorfismos de un compuesto dado en general son diferentes en estructura y propiedades como los cristales de dos compuestos distintos. La solubilidad, el punto de fusión, la densidad, la dureza, la forma de los cristales, las propiedades ópticas y eléctricas, la presión de vapor, la estabilidad, etc. varían según la forma polimórfica. En general debería ser posible obtener distintas formas cristalinas de una droga que, muestra polimórfica y de esa manera modificar las propiedades de ese compuesto. Para ello se requiere un conocimiento del comportamiento de los polimorfos. Existen numerosas revisiones relacionadas con el polimorfismo, además, en la bibliografía aparecen numerosas indicaciones de la importancia de este fenómeno.

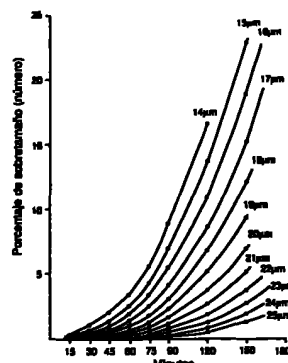


Fig. 83-4. Cambio en el porcentaje remanente en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

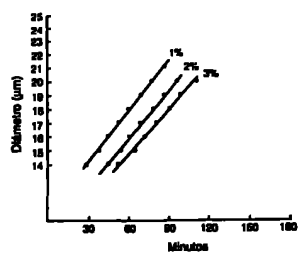


Fig. 83-4. Velocidad de crecimiento de la Forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

una muestra pequeña, manteniendo el fundido durante aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 10°C por arriba del punto de fusión, se puede observar en forma evidente el crecimiento evitando el shock térmico antes de observarlo y enfriarlo con rapidez.

7. Colocar una muestra del compuesto sobre una placa caliente y observar la duración del calentamiento en producir una transformación sólido-sólido.

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

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

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

Una vez establecida la presencia de polimorfismo se cuenta con procedimientos que permiten al farmacólogo preparar la diversas formas en mayores cantidades para su evaluación en el laboratorio y adaptación.

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

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

1. Fundir completamente una pequeña cantidad del compuesto en un parafinero y observar la solidificación entre platos cruzados. Si después de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o inducida por la sonda o el tacto, es probable que del compuesto existan una o más formas polimórficas. Lo esencial presenciar la transformación estable más lenta un se

159

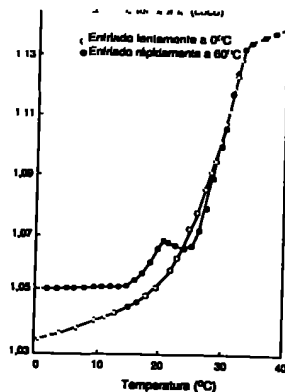


Fig. 83-7. Curvas dilatométricas de acetato de soborano (casco) con enfriamiento lento y rápido.

Una vez demostrado que un compuesto existe en más de una forma cristalina se dispone de numerosas técnicas para identificar las distintas fases polimórficas presentes. Cada una de estas técnicas pueden ser adecuadas para identificar la fase, pero existe una combinación de métodos que permite aislar e identificar cada modificación cristalina. Para confirmar la presencia de más de una forma cristalina de un compuesto es recomendable identificar las modificaciones presentes mediante más de un método. El uso de un solo método para confirmar la presencia de polimorfos puede generar confusiones.

Microscopía. La cristalografía óptica se utiliza en la identificación de polimorfos. Las cristales existen en formas isotrópicas y anisotrópicas. Cuando se examinan los cristales isotrópicos, la velocidad de la luz en la muestra es la misma en todas las direcciones, mientras que los cristales anisotrópicos se asocian con dos o tres velocidades luminosas o índices de refracción diferentes. Este método requiere el servicio de un cristalógrafo con experiencia. Los sistemas de registro con video permitirán grabar los eventos visuales durante el calentamiento y el enfriamiento, lo que proporciona un registro permanente que puede ser examinado en forma repetida.

Métodos en plasma caliente. El microscopio de plasma caliente, equipado con una cámara térmica e infra roja, es sumamente útil para la investigación de polimorfos. Un descubrimiento reciente es el grado de estabilidad de la forma metastable, las temperaturas de transición y los puntos de fusión de los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas, y establecer si el polimorfismo es una vía hacia una forma de disolución rápida.

Difracción de polvo con rayos X. Los materiales cristalinos en forma de polvo dan patrones de difracción con rayos X característicos que consisten en picos en ciertas posiciones y con intensidades variables. Cada patrón cristalino es característico para un polimorfo determinado. Este método posee la ventaja con respecto a otros métodos de identificación en que la muestra se examina en la forma en la que es presentada. Se recomiendan precauciones para reducir y mantener el control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el método es no destructivo. Este método fue utilizado por varios investigadores para identificar polimorfos en sustancias farmacéuticas.

Espectroscopia infrarroja. Este procedimiento es útil para la identificación de los polimorfos. Deben utilizarse muestras sólidas, dado que los polimorfos de un compuesto presentan espectros idénticos en solución. La técnica puede utilizarse para la identificación cualitativa y cuantitativa. **Métodos térmicos.** Se utilizaron las técnicas de calorimetría de muestra diferencial y el análisis térmico diferencial para la identificación de polimorfos. En ambos métodos, la pérdida o la ganancia de calor resultante de transiciones físicas o químicas que se producen en una misma muestra se registran en función de la temperatura a medida que la muestra es calentada con una velocidad uniforme. Las transiciones de las fases producen cambios entálpicos, entálpicos y entálpicos. Por ejemplo, la fusión de la substancia, la transición sólido-sólido y la pérdida de agua generalmente provocan efectos entálpicos, mientras que la cristalización produce efectos entálpicos. El análisis térmico permite evaluar las propiedades termodinámicas para las mismas evaluadas. Es posible obtener valores de fusión y determinar el índice de conversión de los polimorfos.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Rava y Higuera¹⁰ utilizaron la dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del acetato de soborano (casco) a través de la determinación de su volumen específico rápidamente calentado y enfriado en función del aumento de la temperatura. La presencia de la forma metastable se expresó por una contracción en el rango de la temperatura de 20 a 24°C. Este fenómeno se ilustra en la figura 83-7. La dilatometría es un método sumamente impreciso, muy engorroso o sumamente lento. La dilatometría no se utiliza en forma generalizada.

El polimorfismo a veces se estudia mediante resonancia magnética con protones, resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica. Los polimorfos pueden clasificarse en uno de dos tipos: 1) *enantiomórficos* una forma polimórfica puede convertirse reversible en otra a través de una modificación de la temperatura o la presión por ejemplo el azulín; y 2) *monotrópicos* una forma polimórfica es inestable en cualquier condición de temperatura y presión, por ejemplo, estearato de glicerilo.

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

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

Los métodos de disolución pueden utilizarse en una fase inicial para revelar diferencias en las velocidades de equilibrio aparentes siempre que se utilice

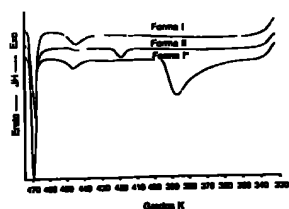


Fig. 83-8. Termogramas para las Formas I, II y III de SKAP 30097.

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

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

Los métodos de disolución pueden utilizarse en una fase inicial para revelar diferencias en las velocidades de equilibrio aparentes siempre que se utilice

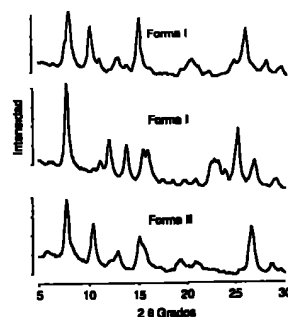


Fig. 83-9. Difractogramas de rayos X para las Formas I, II y III de SKAP 30097.

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

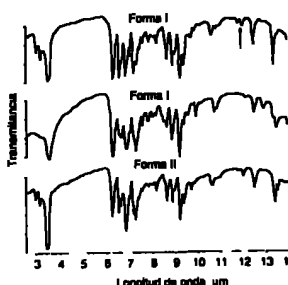


Fig. 83-10. Espectros infrarrojos de las Formas I, II y III de SKAP 30097.

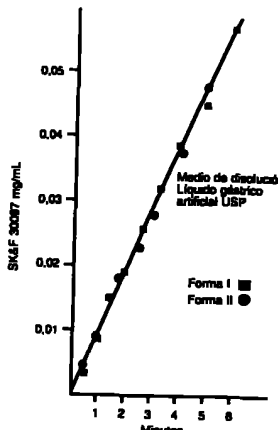


Fig. 83-11. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SKAF 30087 en el líquido plástico artificial.

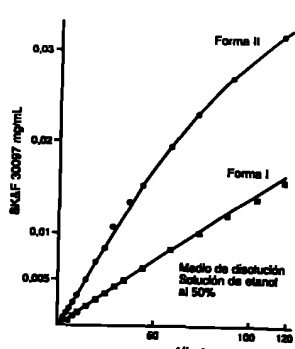


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SKAF 30087 en una solución de etanol al 50%.

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

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

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

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

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

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

Se determinó el comportamiento de solubilidad y disolución de varios polimorfos del palmitato de clorfeniramina. Las figuras 83-13 y 83-14 ilustran los datos obtenidos a diversas temperaturas. El comportamiento de disolución muestra que los máximos valores obtenidos representaron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, la obtención de datos a diversas temperaturas permitiría calcular las cantidades termodinámicas implicadas en la transición de la forma metacristalina a la forma estable. En la figura 83-15 se ilustra un gráfico en el que se relacionan los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación en línea recta permite calcular los calores de la solución para las diversas formas y además, por extrapolación, determinar un valor aproximado de la temperatura de transición para las distintas formas. Estos valores se encuentran en el cuadro 83-1.

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

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

En la figura 83-15 se ilustra la solubilidad (C - C_s) de

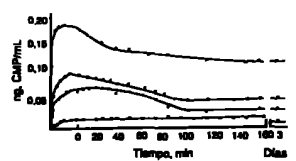


Fig. 83-13. Curvas de disolución del polimorfo C del palmitato de clorfeniramina en alcohol absoluto al 50% y en agua a 30°C, 20°C, 15°C y 0°C. Soluto: 30°C, O—O; 20°C, Δ—Δ; 15°C, □—□; 0°C, —.

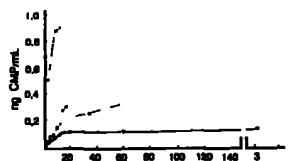


Fig. 83-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B del palmitato de clorfeniramina en alcohol absoluto al 50% y en agua a 30°C y 15°C. Soluto: polimorfo A, 30°C, O—O; polimorfo B, 30°C, Δ—Δ; polimorfo A, 15°C, □—□; polimorfo B, 15°C, —.

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

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

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

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

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

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

Solubilidad

Cuando se manejan nuevas drogas es sumamente importante conocer algo acerca de sus características de solubilidad, especialmente en sistemas acuosos, dado que estos compuestos pueden tener alguna solubilidad acuosa suficiente para inducir una respuesta terapéutica. Además, la información de la solubilidad es esencial para el desarrollo de un método de prueba discriminativo para la solución. Cuando una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/ml dentro del rango de pH fisiológico (1 a 7) puede ocurrir un problema de biodisponibilidad y deben iniciarse estudios de preformulación para minimizar este inconveniente. La solubilidad de equilibrio de la droga debería determinarse en un disolvente o sistema de disolvente que no ejerza ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Para ello se coloca un exceso de droga en un frasco junto con el solvente. El frasco se agita a temperatura constante y la cantidad

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

Polimorfo	Temperatura de transición (°C) a la forma A	Calor de la solución, kcal/mol	M. cal/mol	ΔS _{sol} , e.u.	ΔS _{trans} , e.u.
A	—	11.8	—	—	—
B	18	15.4	774	18	-17
C	41	17.2	465	11	14

Handwritten mark resembling a stylized 'F' or '4'.

FARMACOTECNIA
TEORICA Y PRACTICA
TOMO IV

Dr José Helman

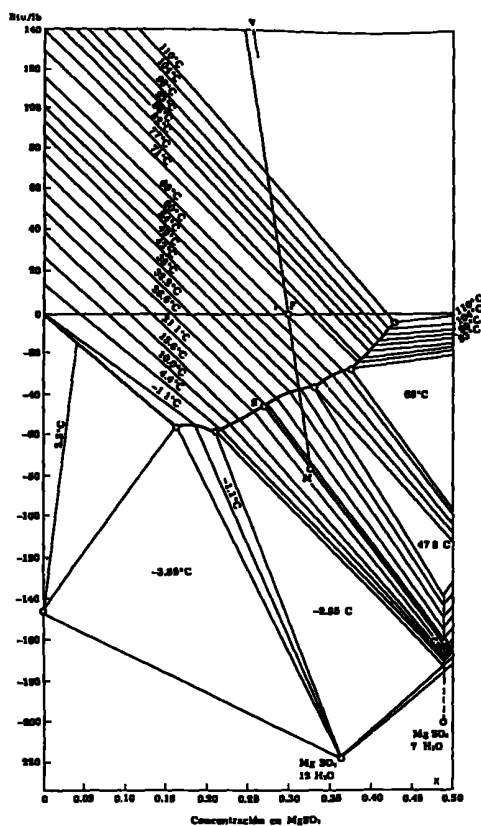
CIA EDITORIAL CONTINENTAL S A DE C V MEXICO

DISTRIBUIDORES

ESPAÑA ARGENTINA-CHILE-VENEZUELA-COLOMBIA PERU

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

162

Fig. 30.48. Diagrama entalpía/concentración $\text{MgSO}_4 - \text{H}_2\text{O}$ (B1)

queda

10 204 kg/h
8 068 kg/h

salidas hubiéramos lle-
do segmentos y aplica-
do la palanca

$$= \frac{13}{44} = 0.29545$$

$$39545 = 8 067 \text{ kg/h}$$

Las coordenadas del punto V son entonces

$$H = 808 \text{ cal/kg} \quad x = 0$$

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

Las coordenadas del punto F (Fig. 30.48) son

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

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

$$H = -43.8 \text{ cal/kg} \quad x = 0.33$$

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

$$\text{heptahidrato} \quad H = 85.5 \text{ cal/kg} \\ x = 0.498$$

$$\text{solución} \quad H = 25 \text{ cal/kg} \\ x = 0.275$$

La masa de suspensión puede obtenerse a través del siguiente cálculo

$$30\,000 \times 0.3 = M \times 0.33 \\ M = 27\,273 \text{ kg/h}$$

La masa de vapor formado será

$$30\,000 - 27\,273 = 2\,727 \text{ kg/h}$$

Las masas de cristales y solución final resultan de

$$27\,273 \times 0.33 = C \times 0.498 + S \times 0.275 \\ 27\,273 = C + S$$

30.9. POLIM. EFISM

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

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

dad de las preparaciones galénicas o cosméticas tan importantes desde el punto de vista de su aceptación comercial. Si por otra parte se tiene presente la exhaustiva investigación de Kuhnert-Brandstiller (108) que muestra la siguiente frecuencia de polimorfismo entre los productos estudiados: Esteroides (de punto de fusión inferior a 310 °C) 67% del total estudiado.

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

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

A. Transformaciones Enantiotrópicas y Monotrópicas

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

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

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

Cristal I $\rightleftharpoons$ Cristal II

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

Para una misma sustancia ciertas transformaciones son del tipo reversible y otras monotrópicas. Por otra parte se conocen casos de transformaciones que clasificadas en un principio como monotrópicas sometidas a rigurosa investigación mostraron ser enantiotrópicas (108, 107).

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

B Diagrama de Fases

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

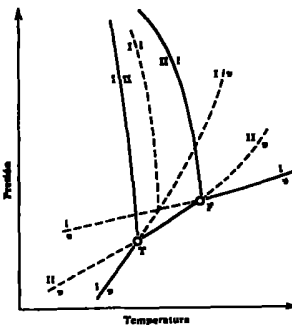


Fig. 30.43 Sistema enantiotrópico

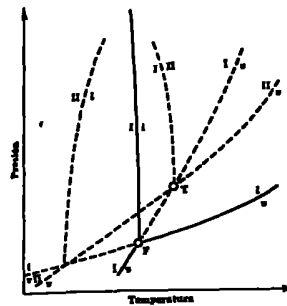


Fig. 30.44 Sistema monotrópico.

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

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

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

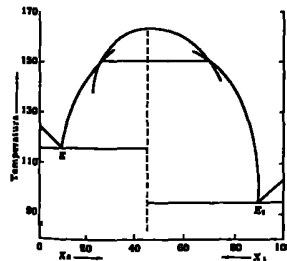


Fig. 30.42 Diagrama de composiciones para 1-3-5 trinitrobenzénico (A) y fenastreno (B) mostrando el polimorfismo del compuesto de adición (117).

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

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

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

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

C Métodos Utilizados para Estudiar Polimerismo

Diversas técnicas fisicoquímicas permiten poner en evidencia la existencia de polimerismo identificando las distintas fases presentes en un sistema posibilitando la determinación de sus propiedades y de sus concentraciones en preparados naturales o de laboratorio y estudiando el curso de las evoluciones de modo de poder producir la mejor manera de llevar a cabo diversas operaciones tecnológicas (115, 116).

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

Las mediciones consisten en determinar los índices de refracción, comprobando

20

La velocidad de transmisión de la luz distinta o la misma en todas direcciones (119 120) y lecturas de temperatura.

Difracción de los rayos X La estructura del retículo cristalino va a determinar distintos esquemas en los espectros obtenidos por difracción de rayos X en polvos cristalinos. De la intensidad del efecto se puede deducir la proporción de distintos polimorfos en una muestra extremadamente pequeña con la posibilidad de recuperar la muestra ya que el método es no destructivo (120, 121 122, 123)

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

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

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

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

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

Actos de Obtención de Polimorfos

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

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

E. Aplicaciones del Polimorfismo en la Industria Farmacéutica

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

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

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

Nomenclatura de este Capítulo

- a = longitud axial
- A = área superficial cara del cristal
- b = longitud axial
- c = longitud axial concentración de solución
- c_1 = concentración de solución en la interfase (sobre la cara del cristal)
- c_2 = concentración de solución saturada
- D = diámetro crítico del núcleo
- f = corriente de alimentación para procesos discontinuos expresada en kilogramos o en moles para procesos continuos expresando como kg/h o moles/h
- g = aceleración de la gravedad velocidad de crecimiento lineal de cristales
- G = energía libre
- H = entalpía
- k = constante de Boltzman
- K = constante para el proceso de fijación de partícula elemental en la cara del cristal
- K_1 = constante del proceso de nucleación
- L = longitud del equipo longitud característica del cristal
- L_0 = longitud dominante

- L_m = longitud media respecto al peso
- L_n = longitud inicial del cristal
- L_p = longitud final del cristal
- N = exponencial número de iones por molécula de soluto
- N = número de núcleos
- N_A = número de Avogadro
- N_p = densidad de población
- N_v = presión de vapor del líquido
- p_v = presión de vapor de gota de radio r
- P_s = presión de vapor en superficie plana presión de vapor de la solución saturada
- Q = calor causal de alimentación
- r = radio de núcleo
- r_c = radio crítico de núcleo
- R = constante de los gases relación de pesos moleculares de sal anhidra e hidratada
- S = masa de solución relación de sobresaturación
- S_0 = masa de solución inicial
- T = temperatura
- U = coeficiente total de transferencia de calor
- V = volumen de suspensión
- V_m = volumen molar medio
- W = trabajo de formación de núcleos masa de cristales
- W_0 = masa de cristales inicial
- W_f = masa de cristales final
- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ = ángulos característicos de estructura cristalina
- δ = espesor
- θ = tiempo de retención
- ν = frecuencia de choques entre partículas
- ω = número Pi
- ρ = densidad
- ρ_L = densidad de líquido
- ρ_v = densidad de vapor
- σ = tensión superficial energía superficial

BIBLIOGRAFIA

- 1 J Amalier *Helv. Phys. Acta* 15 699 (1942)
- 2 H Autenriech H Reike y H Dust *Chem. Ing. Tech.* 29 709 (1957)
- 3 S Amelincx *J. Chim. Phys.* 47 213 (1950)



158
166

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
26.02.2001 Bulletin 2001/08

(51) Int Cl.7: A61K 45/06

(21) Application number: 00307254.3

(22) Date of filing: 23.08.2000

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LJ LU
MC NL PT SE
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

- Harrigan, Edmund Patrick
Groton, Connecticut 06340 (US)
- O'Neill, Brian Thomas
Groton, Connecticut 06340 (US)
- Sands, Steven Bradley
Groton, Connecticut 06340 (US)

(30) Priority: 27.08.1999 US 151089 P

(71) Applicant: Pfizer Products Inc.
Groton, Connecticut 06340 (US)

(74) Representative:
Simpson, Alison Elizabeth Fraser et al
Urquhart-Dykes & Lord,
30 Welbeck Street
London W1G 8ER (GB)

(72) Inventors:
• Coe, Jotham Wadsworth
Groton, Connecticut 06340 (US)

(54) Composition for the treatment and prevention of nicotine addiction containing a nicotine receptor agonist and an anti-depressant or anti-anxiety drug

(57) Pharmaceutical compositions are disclosed for the treatment of nicotine dependence or addiction, tobacco dependence or addiction, reduction of nicotine withdrawal symptoms or aiding in the cessation or lessening of tobacco use or substance abuse. The pharma-

ceutical compositions are comprised of a therapeutically effective combination of a nicotine receptor partial agonist and an anti-depressant or anxiolytic agent and a pharmaceutically acceptable carrier. The method of using these compounds is also disclosed.

ca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 7-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]
 heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 8-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]
 heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 6,7-dimethyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.
 0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexa-
 deca-2(10),3,5,8-tetraene;
 8-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.
 0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 5-methyl-7-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.
 0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.
 0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 7-methyl-5-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.
 0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 4,5-difluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
 3,5-triene;
 4-chloro-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2(7),3,5-triene;
 5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2(7),3,5-triene;
 4-(1-ethynyl)-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tri-
 deca-2(7),3,5-triene;
 5-(1-ethynyl)-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tri-
 deca-2(7),3,5-triene;
 5,8-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2,4,6-triene;
 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2,4,6-triene;
 6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
 3,5-triene;
 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-
 6-ol;
 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
 3,5-triene;
 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-
 5-ol;
 4-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
 3,5-triene;
 5-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
 3,5-triene;
 5-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
 3,5-triene;
 6-hydroxy-5-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tri-
 deca-2(7),3,5-triene and

their pharmaceutically acceptable salts and their
 optical isomers.

[0018] A preferable nicotine receptor partial agonist is
 selected from

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyri-
 do[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyri-
 do[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyri-

do[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyri-
 do[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyri-
 do[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyri-
 do[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-meth-
 ano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-
 1,5-methanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-
 1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-py-
 rido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-
 1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 8-methyl-5-thia-5-dioxo-6,13-diazatetracyclo
 [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),
 3,5-triene;
 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]do-
 deca-2(7),3,5-triene;
 4-nitro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),
 3,5-triene;
 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
 pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.
 0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-
 2(11),3,5,7,9-pentaene;
 5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-
 deca-2(10),3,6,8-tetraene;
 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.
 0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-
 4-yl cyanide;
 1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-
 4-yl)-1-ethanone;
 11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-
 5-carbonitrile;
 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-
 5-yl]-1-ethanone;
 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-
 5-yl]-1-propanone;
 4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
 3,5-triene-5-carbonitrile;
 5-fluoro-1-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
 3,5-triene-4-carbonitrile;
 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.
 0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.
 0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.
 0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.

162

04,8]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2,4,6-triene;
 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2,4,6-triene;
 6-methoxy-1-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
 3,5-triene;
 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
 3,5-triene;
 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-
 5-ol and

their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers.

[0019] The term "treating" as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting or slowing the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

[0020] The chemist of ordinary skill will recognize that certain compounds of this invention will contain one or more atoms which may be in a particular stereochemical or geometric configuration, giving rise to stereoisomers and configurational isomers. All such isomers and mixture thereof are included in this invention. Hydrates of the compounds of this invention are also included.

[0021] The chemist of ordinary skill will recognize that certain combinations of heteroatom-containing substituent listed in this invention define compounds which will be less stable under physiological conditions (e.g., those containing acetal or animal linkages). According, such compounds are less preferred.

Detailed Description of the Invention

[0022] In combination with the NRPA, the invention includes an anti-depressant agent or a pharmaceutically acceptable salt of compounds such as a tricyclic anti-depressant (e.g. amitriptyline, imipramine), a serotonin reuptake inhibitor anti-depressant (SRI) (e.g. sertraline, paroxetine, or fluoxetine), an atypical antidepressant (bupropion, nefazodone) or a monoamine oxidase inhibitor (e.g., phenelzine, tranylcypromine), and compounds in U.S. Patent No. 4,536,518 and may be used in this invention.

[0023] In combination with the NRPA, the invention may include an anxiolytic agent or pharmaceutically acceptable salt of compounds such as a benzodiazepine (e.g. diazepam, alprazolam, chlordiazepoxide) or non-benzodiazepine anxiolytic (e.g. buspirone, hydroxyzine, doxepin).

[0024] The particular NRPA compounds listed above, which can be employed in the method and pharm. compositions of this invention, can be made by processes known in the chemical arts, for example by the methods described in WO 9818798 A1, WO 9935131-A1 and

United States Provisional Patent Application No. 60/083,556 filed April 29, 1998. Some of the preparation methods useful for making the compounds of this invention may require protection of remote functionality (i.e.,

primary amine, secondary amine, carboxyl). The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparation methods. The need for such protection is readily determined by one skilled in the art, and is described in examples carefully described in the above cited applications. The starting materials and reagents for the NRPA compounds employed in this invention are also readily available or can be easily synthesized by those skilled in the art using conventional methods of organic synthesis. Some of the compounds used herein are related to, or are derived from compounds found in nature and accordingly many such compounds are commercially available or are reported in the literature or are easily prepared from other commonly available substances by methods which are reported in the literature.

[0025] Some of the NRPA compounds employed in this invention are ionizable at physiological conditions. Thus, for example some of the compounds of this invention are acidic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable cation. All such salts are within the scope of this invention and they can be prepared by conventional methods. For example, they can be prepared simply by contacting the acidic and basic entities, usually in a stoichiometric ratio, in either an aqueous, non-aqueous or partially aqueous medium, as appropriate. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration, by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate.

[0026] In addition, some of the NRPA compounds employed in this invention are basic, and they form a salt with a pharmaceutically acceptable anion. All such salts are within the scope of this invention and they can be prepared by conventional methods. For example, they can be prepared simply by contacting the acidic and basic entities, usually in a stoichiometric ratio, in either an aqueous, non-aqueous or partially aqueous medium, as appropriate. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration, by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate.

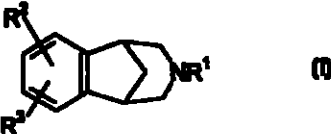
[0027] In addition, when the NRPA compounds employed in this invention form hydrates or solvates they are also within the scope of the invention.

[0028] Some of the compounds of this invention are chiral, and as such are subject to preparation via chiral synthetic routes, or separable by conventional resolution or chromatographic means. All optical forms of the compounds of this invention are within the scope of the invention.

[0029] The utility of the NRPA compounds employed in the present invention as medicinal agents in the treatment of nicotine dependence (such as tobacco depend-

168
/68

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: C07D 221/22, A61K 31/435, C07D 471/08, 498/08, 513/08	A1	(11) International Publication Number: WO 99/35131 (43) International Publication Date: 15 July 1999 (15.07.99)
(21) International Application Number: PCT/IB98/01813 (22) International Filing Date: 13 November 1998 (13.11.98) (30) Priority Data: 60/070,245 31 December 1997 (31.12.97) US (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). (72) Inventors; and (73) Inventor/Applicants (for US only): COR, Jotham, Wadsworth [US/US]; 8 Bush Hill Drive, Niantic, CT 06357 (US). BROOKS, Paige, Roanne; Palmer [US/US]; 9 Wyassup Road, North Stonington, CT 06359 (US). (74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).	(51) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), <i>Burundian</i> patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), <i>European</i> patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), <i>OAPI</i> patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>	
(54) Title: ARYL FUSED AZAPOLYCYCLIC COMPOUNDS  (57) Abstract Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, wherein R¹, R², R³ and n are defined as in the specification, intermediates in the synthesis of such compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds and methods of using such compounds in the treatment of neurological and psychological disorders are claimed.		

- 5 8 7.85 (s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.32 (d, J=12.5 Hz, 2H), 3.10 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.13 (d, J=11.0 Hz, 1H). t-Boc precursor APCI MS *m/z* 340.3 [(M + 1)⁺].

EXAMPLE 28

10 **5,8,14-TRIAZATETRACYCLO[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENE**
HYDROCHLORIDE

A) 1-(4,5-Diamino-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone

- 15 1-(4,5-Dinitro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone (3.0 g, 8.70 mmol) was hydrogenated in MeOH (30 ml) under H₂ (45 psi) over Pd(OH)₂ (300 mg of 20 wt%/C, 10%wt). After 2.5 hours the reaction was filtered through a Celite pad and rinsed with MeOH (30 ml). The solution was concentrated to a light brown oil which crystallized (2.42 g, 96%). (TLC 10% MeOH/CH₂Cl₂ R_f 0.58). APCI MS *m/z* 286.2 [(M + 1)⁺]. mp 129-131 °C.

20 **B) 1-(5,8,14-Triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene)-2,2,2-trifluoro-ethanone**

- 1-(4,5-Diamino-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone (500 mg, 1.75 mmol) was stirred in THF (2 ml). This mixture was treated with H₂O (2 mL) and glyoxal sodium bisulfite addition compound hydrate (931 mg, 3.50 mmol) then
 25 stirred at 55 °C for 2.5 hours. The reaction was cooled to room temperature and extracted with EtOAc (3 x 40 ml). The combined organic layer was washed with H₂O (2 x 30 ml), dried (Na₂SO₄), filtered, concentrated and chromatographed on Silica gel to provide an off white powder (328 mg, 80%). (TLC 25% EtOAc/hexanes R_f 0.40). mp 164-166 °C.

30 **C) 5,8,14-Triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene hydrochloride**

- 1-(5,8,14-Triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene)-2,2,2-trifluoro-ethanone (320 mg, 1.04 mmol) was slurried in MeOH (2.0 ml) and treated with Na₂CO₃ (221 mg, 2.08 mmol) in H₂O (2.0 ml). The mixture was warmed to 70 °C for 2 hours,
 35 then concentrated, treated with H₂O (20 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). The organic layer was dried through a cotton plug and concentrated to give a light yellow oil (183 mg, 83%) which solidified upon standing (mp 138-140 °C). This material was dissolved in MeOH (10 mL), treated with 3M HCl/EtOAc (3 ml), concentrated and azeotroped with MeOH

167
170

163
171

- 5 (2 x 20 mL) to give solids which were recrystallized from MeOH/Et₂O to afford product as a white solid (208 mg, 97%). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.26). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.94 (s, 2H), 8.12 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.54 (d, J=12.5 Hz, 2H), 3.35 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.08 (d, J=11.0 Hz, 1H). GCMS m/e 211 (M⁺). mp 225-230 °C.

10

EXAMPLE 2714-METHYL-5,8,14-TRIAZATETRACYCLO[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENEHYDROCHLORIDE

- 5,8,14-Triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene (207 mg, 0.98 mmol) was treated with 37% aqueous formaline solution (1 mL) and formic acid (1 mL) then warmed to 80 °C for 1 hour. The reaction was poured into water, made basic (NaOH, pH ~11) and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (Na₂SO₄), concentrated and chromatographed on Silica gel to provide a yellow solid. This was stirred in MeOH (2 mL) and treated with 3N HCl EtOAc (2 mL). After concentration the solids were recrystallized from MeOH/Et₂O to afford product as a white solid (70 mg, 27%). (2% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.47). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 3.37 (br s, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.18 (br s, 3H), 1.84 (d, J=11.0 Hz, 1H). APCI MS m/e 228.2 [(M + 1)⁺]. mp >250 °C.

25

EXAMPLE 285-OXA-7,13-DIAZATETRACYCLO[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]PENTADECA-2(10),3,6,8-TETRAENE HYDROCHLORIDE

- A) 2,2,2-Trifluoro-1-(4-hydroxy-5-nitro-10-aza-tricyclo[8.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-10-yl)-ethanone
1-(4,5-Dinitro-10-aza-tricyclo[8.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone (900 mg, 2.81 mmol) and potassium acetate (KOAc) (2.6 g, 28.1 mmol) were dissolved in DMSO (10 mL) and warmed with stirring to 100 °C for 16 hours. The mixture was cooled and diluted with H₂O (50 mL) then extracted with 80% EtOAc/hexanes (6 x 25 mL). The organic layer was washed with H₂O (3 x 20 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated and purified by chromatography to give an oil (575 mg, 70%). (TLC 50% EtOAc/hexanes (NH₃) R_f 0.66)

172

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
N° Radicación	03-90378	Fecha de presentación	11.10.07
N° Prioridad	US 60/790761	Fecha de Prioridad	14.05.01
Palabras clave			
Extracto de ~~US 60/790761~~ 1, X, LY - transferencia de - - patente D			

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA			
6LX 3/191			

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES			
5007097089			
Patente Original			

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
Online			
Exponer			

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Relv. afectadas

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Relv. afectadas
EP 1078633	NU NU	1-12
WO 9935131		

LITERATURA NO PATENTES		
Documento	Relevancia	Relv. afectadas
Ronigan Farmacia	NU NU	1-12
farmacología farmacéutica		

Observaciones

Fecha del examen
14.06.07