460 162

CAVELIER
ABOGADOS

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-016758- -00011-0000
Fecha: 2008-03-12 17:02:21 Dep: 2020 NUECRLACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTARLQUE Folios: 36

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia	:	Expediente No. 04.016.758
Asunto	:	Solicitud de Patente para **COMPOSICION CRISTALINA QUE CONTIENE ESCITALOPRAM**
Solicitante	:	**H. LUNDBECK A/S**
Fecha de Solicitud	:	25 de febrero de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **13854** notificado por fijación en lista del 2 de Noviembre de 2007.

2. Mediante mi memorial de fecha 30 de enero de 2008 solicité un plazo de 30 días para atender el Oficio No. **13854**

3. Mediante el Oficio No. **13854** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD.

Para subsanar las objeciones que sobre claridad hizo su Despacho, presento nuevo pliego descriptivo y reivindicatorio con 25 reivindicaciones en el cual se han hecho cambios que

permiten apreciar claramente el objeto reivindicado en la presente solicitud de patente. Las modificaciones fueron las siguientes:

- Las expresiones "droga", "sal farmacéuticamente aceptable de escitalopram" y "uno o más alcoholes" presentes en el pliego descriptivo han sido reemplazadas por "fármaco", "oxalato de escitalopram" y "etanol" respectivamente. Por lo tanto, la materia objeto de protección se encuentra debidamente sustentada en el aparte descriptivo.

- El nuevo pliego reivindicatorio ha sido reformado delimitando los términos objetados por el Examinador e incorporando los objetos de las reivindicaciones dependientes. Así, las expresiones "por lo menos", "uno o más alcoholes", "enfriamiento gradual desde una primera temperatura a una segunda temperatura", "un sistema de solvente adecuado", "un gradiente de enfriamiento controlado", "tiempo de permanencia a dicha segunda temperatura", "periodo de enfriamiento inicial" y "la velocidad de enfriamiento es mantenida dentro de un intervalo fijado" han sido especificadas de acuerdo con la información revelada en la descripción. Adicionalmente, la expresión "cantidad terapéutica eficaz" ha sido incluida en la nueva reivindicación 13 (antigua reivindicación 16).

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio y descriptivo quedan subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego reivindica un proceso y un producto en los términos sugeridos por su Despacho y permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 14, 28 y 30 de la Decisión 486.

3.2. NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

3.2.1. Ese Despacho afirma que el documento **D1** afecta la novedad de las reivindicaciones 1, 2, 16 a 28 y el nivel inventivo de las reivindicaciones 3 a 15 de la

presente invención, con lo cual estamos en desacuerdo por los argumentos expuestos a continuación. Veamos:

A este respecto, respetuosamente ponemos de presente que el objeto de la solicitud es proporcionar partículas cristalinas grandes de escitalopram, las cuales son apropiadas para la compresión directa de una forma de dosificación de farmacéutico sólido. Así, dicho objeto ha sido alcanzado por medio de la provisión de partículas cristalinas de escitalopram que tienen un cierto tamaño de partícula medio de 40 μm, el cual ha sido obtenido mediante la cuidadosa selección de los parámetros del proceso de cristalización. En consecuencia dichas partículas cristalinas de escitalopram muestran buenas propiedades de fluido y pueden ser directamente tableteadas, generando por lo tanto un avance en el estado del arte.

D1 revela sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros de citalopram formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos y la posibilidad de formar sales de oxalato de citalopram.

3.2.1.1. Novedad

Por el contrario, D1 **no revela partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con un tamaño medio superior a las 40 μm**. Adicionalmente, dicho documento no revela ni sugiere que el escitalopram gracias a la propiedad física anteriormente descrita pueda tabletearse mediante compresión directa.

Así las cosas, dado que no hay ninguna indicación en D1 respecto a partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con tamaño medio superior a 40 μm, se puede concluir que la invención de mí representada es novedosa a la luz de dicha anterioridad, ya que la misma no revela todas y cada una de las características técnicas de la presente invención.

3.2.1.2. Nivel inventivo

A este respecto, es importante poner de presente que los procesos que determinan el tamaño de las partículas durante la cristalización conllevan un complejo balance entre la nucleación y crecimiento cristalino y que la persona versada en la materia no puede predecir que parámetros específicos producirán una deseada distribución de tamaño de partículas.

Así las cosas, las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con tamaño medio superior a las 40 μm objeto de protección, son inventivas a las luz de D1, toda vez que no existe ningún indicio en la citada anterioridad que sugiera como modificar el proceso de cristalización del oxalato de escitalopram para lograr dichas partículas, es decir, **no hay ninguna indicación en D1 respecto a como seleccionar los parámetros en un proceso de cristalización para obtener cristales con un tamaño medio de partículas de acuerdo con los reivindicados.**

Adicionalmente, respetuosamente se informa al señor Examinador que el escitalopram y el citalopram son dos compuestos diferentes y que las propiedades de cristalización son un conjunto de propiedades en donde los enantiómeros y los racematos son diferentes entre si. Lo cual se comprueba para el oxalato de escitalopram y para el oxalato de citalopram por los puntos de fusión, los cuales son de 150 °C para el oxalato de escitalopram y de 161 °C para el oxalato de citalopram.

Así, con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, se presenta junto con este escrito pruebas experimentales contenidas en la declaración rendida por el Señor Robert Dancer (ver anexo 5.3.) en donde se demuestra que el método descrito en D1 produce cristales mas pequeños y por lo tanto no permite solucionar el problema técnico planteado por la presente solicitud.

Por lo tanto, toda vez que D1 **no** enseña ni sugiere los tamaños de partículas, el método desarrollado en el ejemplo produce cristales pequeños y así mismo dicho documento no

proporciona ninguna guía respecto a como obtener cristales más grandes, se puede concluir que dicho documento no afecta la novedad o el nivel inventivo de la presente solicitud.

3.2.2. Adicionalmente, ese Despacho afirma que el documento **D2** afecta la novedad de las reivindicaciones 1, 2 y 16 a 28 de la presente invención, con lo cual estamos en desacuerdo por los argumentos expuestos a continuación. Veamos:

A este respecto, respetuosamente reiteramos que D2 se refiere a formulaciones de citalopram o de una de sus sales preparadas por compresión directa, por lo cual dicho documento no afecta la novedad de la presente invención, toda vez que el escitalopram y el citalopram son dos compuestos diferentes y las propiedades de cristalización equivalen a un conjunto de propiedades en donde los enantiómeros y los racematos son diferentes entre si. Por lo tanto dicho documento **no revela nada en particular acerca del escitalopram o de sus sales**. Adicionalmente, D2 tampoco revela partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con tamaño medio superior a las 40 μm.

Por lo tanto, se puede concluir que D2 no afecta la novedad de la presente invención, toda vez que no hay ninguna indicación en dicho documento con respecto a como seleccionar los parámetros del proceso de cristalización para obtener cristales con un tamaño medio de partículas de acuerdo con las presentes reivindicaciones. Por consiguiente, la invención de mí representada es novedosa a la luz de D2, ya que dicho documento no revela todas y cada una de las características técnicas de la presente invención.

3.2.3. Adicionalmente, ese Despacho afirma que el documento **D3** afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 3 a 15 de la presente invención, con lo cual estamos en desacuerdo por los argumentos expuestos a continuación. Veamos:

A este respecto, es importante poner de presente que el examen de nivel inventivo está dirigido a determinar si la invención reivindicada había sido sugerida o enseñada en el

estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un técnico medio en la materia. Para los anteriores efectos, el método problema-solución le indica al Examinador que al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión.

Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que el mencionado método problema-solución también señala que los documentos del estado del arte frente a los cuales se debe efectuar el examen de nivel inventivo son aquellos que dentro del mismo campo técnico estén dirigidos a solucionar el mismo problema. Lo anterior, por cuanto estos son los documentos que se presume debieron ser de conocimiento del inventor para a partir de ellos formular su invención. Así los documentos relacionados con otro campo técnico o dirigidos a solucionar cualquier otro problema no serían relevantes para estos efectos en la medida que no harían parte del grupo de documentos de los cuales el inventor hubiera podido derivar de manera obvia y evidente su invención.

Así, el documento citado como anterioridad D3 revela únicamente información general anterior sobre los procesos de cristalización, de tal manera que no se entiende qué proceso mental debió haber seguido un técnico medio en la materia para obtener, partiendo de esta información, la materia objeto de la presente invención.

A pesar de lo anterior, y bajo el supuesto que D3 pudiera ser un documento relevante para el estudio del nivel inventivo de la presente invención, sería necesario analizar si a la luz del texto *Gran Enciclopedia Rialp (D3)* los métodos aquí reivindicados podían ser consideradas como obvios y evidentes para un técnico medio, es decir, si los parámetros del proceso de cristalización para obtener cristales con un tamaño medio de partículas de

acuerdo con las presentes reivindicaciones se encontraban allí sugeridos y/o enseñados de manera clara y directa[1] y si dichos parámetros o el efecto logrado eran predecibles.

Por lo tanto, es claro que la *Gran Enciclopedia Rialp* citada como anterioridad, en el cual simplemente se señala características sobre los procesos de cristalización de una forma generalizada, no sugiere o enseña los parámetros del proceso de cristalización para obtener cristales con un tamaño medio de partículas de acuerdo con las presentes reivindicaciones y por lo tanto, la invención de mi representada debe ser considerada inventiva a la luz de D3.

Por lo tanto, ninguno de los documentos de la técnica anterior (es decir, D1 a D3) solos o en combinación sugieren la materia objeto del nuevo conjunto de reivindicaciones, y por lo tanto, dichos documentos no afectan ni la novedad ni el nivel inventivo de la presente solicitud.

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

[1] Proceso No. 192-IP-2005. Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

167 167

5. **Anexos:**

5.1. Nuevo pliego reivindicatorio con 25 reivindicaciones;

5.2. Nuevo pliego descriptivo;

5.3. Copia simple de la Declaración de Robert Dancer en ingles, junto con copia de la traducción simple al español;

5.4. Formulario para modificaciones;

5.5. Recibo por valor de $103.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-03003-841-013-7
NNJ\NNJ\ID-121335\WPCL3003
No. M-2008-121335\NNJ

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2 SOLICITANTE

Nombre: H. LUNDBECK A/S

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca

Dirección: 9 Ottilavej, 2500 Valby-Copenhagen, Dinamarca

Domicilio: Valby-Copenhagen, Dinamarca

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: Emilio FERRERO
Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11
E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 438.019 TP 31.929

4 Número de expediente: 04.016.758

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo descriptivo y nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 25 reivindicaciones, con el fin de superar las objeciones hechas por su Despacho a la presente solivitud y pido que sean tenidas en cuenta al momento de efectuar el examen de patentabilidad.

6 Comprobante de pago No. 08-20.860 **Fecha:** 10 de marzo de 2008

7 Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa por $103.000.oo
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8 NOMBRE: EMILIO FERRERO **FIRMA:** _____

C.C. 438.019 de Usaquén **T.P.A.** 31.929

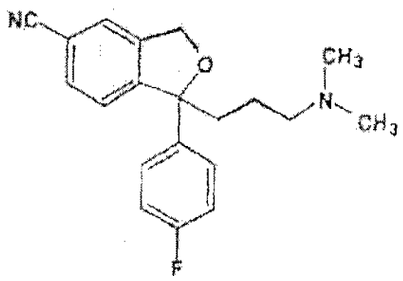
NNJ

COMPOSICiÓN CRISTALINA QUE CONTIENE ESCITALOPRAM

La presente invención se refiere a preparaciones cristalinas de la sal oxalato del compuesto escitalopram (nombre según INN) que es el enantiómero S del citalopram, un fármaco antidepresivo bien conocida, es decir, el oxalato de (S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-2-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofuranocarbonitrilo.

Antecedentes de la Invención

El citalopram es un fármaco antidepresivo bien conocida que tiene la siguiente estructura:



Es un inhibidor selectivo, centralmente activo, de la reabsorción de la serotonina (5-hidroxitriptanina, 5-HT), por lo que tiene actividades antidepresivas.

El citalopram ha sido revelado por primera vez en el documento DE 2,657,013, correspondiente al documento US 4,136,193. En la publicación de dicha Patente se describe la preparación del citalopram mediante un método y se destaca otro método, que puede ser utilizado para preparar el citalopram. El citalopram preparado fue aislado en forma cristalina en forma de sal oxalato, sal bromhidrato y sal clorhidrato, respectivamente. Además, la base de citalopram ha sido obtenida en forma de un aceite (punto de ebullición: 175 DC I 0,03 mm de Hg). En la publicación también se señala la manufactura de tabletas que contienen sales de citalopram. El citalopram es comercializado en forma de sal bromhidrato y clorhidrato, respectivamente.

Él escitalopram, su actividad farmacéutica y el oxalato cristalino de escitalopram, han sido revelados en el documento Patente Estadounidense No.

4,943,590. Se Señalan métodos para la preparación de las preparaciones farmacéuticas del escitalopram.

El citalopram es preparado en una cantidad de países en forma de tabletas preparadas por compresión del bromhidrato de citalopram granulado, lactosa y otros excipientes.

Es bien sabido que la preparación de tabletas con una composición reproducible requiere que la totalidad de los ingredientes secos tenga buenas propiedades de escurrimiento. En aquellos casos en los cuales el ingrediente activo tiene buenas propiedades de escurrimiento, las tabletas pueden ser preparadas mediante la compresión directa de los ingredientes. Sin embargo en muchos casos el tamaño de las partículas de la sustancia activa es pequeño, la sustancia activa es cohesiva o su escurribilidad es pobre.

Además, las sustancias activas consistentes en partículas de pequeño tamaño que son mezcladas con excipientes consistentes en partículas de tamaño mayor, típicamente se segregan o desmezclan durante el proceso del tableteado.

El problema del tamaño pequeño de las partículas y de su pobre escurribilidad, puede ser resuelto de manera adecuada mediante el aumento del tamaño de las partículas de la sustancia activa, usualmente por granulación del ingrediente activo, sea sólo sea en combinación con una carga inerte y/o otros ingredientes convencionales para las tabletas

Uno de dichos métodos de granulación es el proceso de la "granulación en húmedo". Mediante la utilización de este método, los sólidos secos (ingredientes activos, carga inerte, ligante, etcétera) son mezclados y humedecidos con agua o con otro agente humectante (por ejemplo, un alcohol) y se acumulan los aglomerados o gránulos de los sólidos humedecidos. Se continúa con la formación de una masa húmeda hasta obtener partículas con un tamaño suficientemente homogéneo, y se procede a secar el producto granulado.

Una alternativa al método de la granulación "en húmedo" es la granulación "en estado fundido", que también es conocida como proceso de granulación "termoplástico", en el cual método se utiliza un sólido de bajo punto de fusión a título de agente de granulación. Inicialmente, los sólidos secos son mezclados y calentados hasta que se funde el ligante A medida que el ligante se funde y se distribuye por sobre la superficie de las partículas, las mismas se adhieren entre sí y forman los gránulos. El ligante se solidifica al enfriarse, con lo cual se forma un producto granular seco.

Tanto la granulación en húmedo como la granulación en fusión son operaciones que requieren unidades de elevado consumo energético, lo cual implica recurrir a equipos complicados y costosos, además de requerir una determinada pericia técnica.

Sin embargo, si los ingredientes activos tienen propiedades de escurrimiento adecuados, entonces el paso de la granulación puede ser evitado y es posible preparar las tabletas por compresión directa, lo cual es un método productivo más económico.

El proceso utilizado para la preparación del bromhidrato de citalopram tiene como resultado un producto cuya partículas son muy pequeñas, de aproximadamente 2 a 20 µm, las cuales partículas, lo mismo que otros productos en forma de partículas de tamaño muy pequeño, presentan propiedades de escurrimiento muy pobres. Por lo tanto, a efectos de lograr una dosificación adecuada del bromhidrato de citalopram durante el tableteado, se ha considerado que es necesario preparar un granulado dl bromhidrato de citalopram cuyas partículas son de tamaño más grande y provistas de mejores propiedades de escurrimiento.

Las tabletas de citalopram que son comercializadas son tabletas hechas de bromhidrato de citalopram granulado con diversos excipientes.

Hemos descubierto que el citalopram presenta una solubilidad y propiedades para formar sales, significativamente diferentes del racemato de citalopram. Por ejemplo, la única sal farmacéuticamente cristalina conocida hasta ahora es el oxalato, mientras que el racemato de citalopram también forma sales cristalinas bromhidrato y clorhidrato.

El producto oxalato de citalopram producido por cristalización a partir de la acetona, tal como se señala en el documento Patente de los Estados Unidos No. 4,943,590, consiste, lo mismo que el producto bromhidrato de citalopram anteriormente descrito, en partículas de tamaño muy pequeño, de aproximadamente 2 a 20 µm, siendo la consecuencia la obtención de propiedades de escurribilidad similarmente pobres.

En visto del hecho que la compresión directa es mucho más simple y económica que los procesos basados en la granulación, existe el deseo de obtener cristales más grandes de escitalopram o sales del mismo por adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables.

Las investigaciones exhaustivas efectuadas en laboratorio y en escala productiva, han tenido como resultado procesos cristalización, nuevos e inventivos, que permiten obtener partículas cristalinas más grandes de oxalato de citalopram, es decir partículas con un tamaño comparable al tamaño de la carga. Dichas partículas son útiles para la manufactura de tabletas directamente comprimidas. También es posible lograr una dosificación exacta en forma de cápsulas, mediante dicha partículas tan grandes.

Objetos de la Invención

El objeto de la presente invención es el de proveer partículas cristalinas grandes de oxalato de citalopram, adecuadas para ser utilizadas en la compresión directa.

Un segundo objeto de la invención, consiste en proveer un método para la manufactura de grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram.

Un tercer objeto de la invención, es el de proveer una novedosa forma de dosificación farmacéutica unitaria, que contiene grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, pudiendo dicha forma de dosificación unitaria ser una tableta, siendo preferible que la misma pueda ser preparada por compresión directa, o una cápsula.

Resumen de la Invención

Por lo tanto, la presente invención comprende, entre otras cosas, los siguientes conceptos, sea solos, sea combinados:

Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con un tamaño medio de por lo menos 40 µm y adecuados para ser utilizados en forma de dosis unitarias sólidas.

Un método para la manufactura de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram consistentes en partículas con un tamaño medio de por lo menos 40 µm y adecuados para ser utilizados en forma de dosis unitarias sólidas, comprendiendo dicho método que una solución de oxalato de escitalopram en un sistema solvente adecuado a una primera temperatura es gradualmente dejada enfriarse hasta una segundo temperatura, sin dejar de mantener un gradiente de enfriamiento controlado, y el sembrado del lote de cristalización mediante la adición de cristales de oxalato de escitalopram por lo menos una vez durante el enfriamiento, y seguido por un tiempo de permanencia a dicha segunda temperatura, después de lo cual dichos cristales son aislados mediante técnicas convencionales para la separación de sólidos y líquidos.

Una forma de dosis unitaria sólida que comprende escitalopram preparado por compresión directa de una mezcla de base escitalopram o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente

aceptables, o mediante la introducción de dicha mezcla en una cápsula de gelatina dura.

La compresión directa del escitalopram, de una carga y de otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en forma de tabletas, presenta la gran ventaja que se evita la granulación y un paso de secado. Además, dado que se evita el paso de la granulación, ya no es necesario agregar un agente ligante.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "oxalato de escitalopram" se refiere a cualquier sal de adición consistente en escitalopram, ácido oxálico y opcionalmente agua. Los ejemplos de dichas sales abarcan la sal bioxalato de escitalopram, es decir la sal que consiste en una molécula de escitalopram por molécula de ácido oxálico, como también la sal oxalato del escitalopram, es decir la sal consistente en dos moléculas de escitalopram por molécula de ácido oxálico.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "partículas cristalinas" se refiere a cualquier combinación de cristales simples, sus agregados y aglomerados.

Tan como se la utiliza en la presente, la expresión "compresión directa" significa que la forma de dosificación unitaria sólida es preparada por compresión de una mezcla simple del ingrediente activo junto con los ingredientes, sin que sea necesario que el ingrediente activo sea sometido a un proceso de granulación intermedio a efectos de embeberlo en una partícula más grande y de mejorar su escurribilidad.

Tal como se la utiliza en la presente, el término "ligante" se refiere a un agente que es utilizado en los procesos de granulación en húmedo o en fusión, y que actúa como un ligante en el producto granulado.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "distribución granulométrica del tamaño de las partículas" significa la distribución

granulométrica acumulativa del volumen de diámetros esféricos equivalentes, tal como es determinado mediante la difracción láser a una presión dispersiva de 1 bar en un equipo Sympatec Helos. Por lo tanto, la expresión "tamaño medio de las partículas" se refiere al valor medio de dicha distribución granulométrica del tamaño de las partículas.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "temperatura de reflujado" se refiere a la temperatura a la cual el solvente, o sistema solvente, refluye o hierve a presión atmosférica.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresion "gradiente de enfriamiento" (cooling prefile) se refiere a la temperatura del lote de cristalización en función del tiempo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "velocidad de enfriamiento" (cooling rate) Ise refiere a la disminución de la temperatura por unidad de tiempo.

Por lo tanto, en una forma de realización de la presente invención, las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram consisten en partículas con un tamaño medio de por lo menos 40μm,. preferentemente en el intervalo de 50 a 200μm.

Las propiedades relacionadas con el flujo, segregación y desmezdado, y por ello el grado de aptitud de los cristales de oxalato de escitalopram para su compresión directa, dependen, además del tamaño medio de las partículas, de la distribución granulométrica del tamaño de las partículas,

En otra forma de realización de la presente invención, las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram consistentes en partículas con un tamaño medio de por lo menos 40μm, preferentemente en el intervalo de 50 a 200μm, y adecuadas para ser utilizadas en una forma de dosis unitaria sólida, son cristalizadas a partir de una solución de oxalato de escitalopram en un sistema solvente adecuado. Dicho sistema solvente puede comprender etanol

y opcional mente agua; es preferible que el sistema solvente sea etanol. El oxalato de escitalopram es preferiblemente disuelto en el sistema solvente a una temperatura en el intervalo de entre 50 grados centígrados y la temperatura de reflujo del sistema solvente, preferentemente entre 60, grados centígrados y la temperatura de reflujado, siendo más preferido todavía entre 70 grados centígrados y la temperatura de reflujado; es conveniente que el oxalato de escitalopram sea disuelto a la temperatura de reflujado. Las cantidades de oxalato de escitalopram y de solvente utilizados, corresponden preferentemente a una relación ponderal entre solvente y soluto en el intervalo de 0,05: 1 a 0,6: 1, mas preferentemente de 0,1;1 a 0,5: 1, y mas preferiblemente aun, de 0,2: 1 a 0,4: 1. La solución de oxalato de escitalopram es gradualmente enfriada a la temperatura a la cual los cristales serán aislados del licor madre, en el intervalo de O a 20 grados centígrados, preferentemente de O a 15 grados centígrados, y mas preferiblemente aun, de 1 a 15 grados centígrados,

sin dejar de mantener un gradiente de enfriamiento controlado de manera tal que la velocidad de enfriamiento durante un período de enfriamiento inicial no supere los 0,6 o G/Min, y es preferible que en la velocidad de enfriamiento sea mantenida dentro del intervalo 0,2 a 0,4 grados centígrados por minuto, y que dicho período de enfriamiento inicial se prolongue hasta que la temperatura del lote de la cristalización sea inferior a los 60 grados centígrados, preferentemente inferior a los 50 grados centígrados, y mas preferentemente aun, inferior a los 40 grados centígrados; es conveniente que la velocidad de enfriamiento pueda ser mantenida en este intervalo durante la totalidad del enfriamiento. El lote o partida de cristalización es objeto de un sembrado mediante la adición de cristales de oxalato de escitalopram por lo menos una vez durante el tiempo de enfriamiento, a efectos de evitar una excesiva supersaturación del oxalato de escitalopram y la resultante cristalización espontánea en forma de pequeñas partículas cristalinas.

Es preferible que el sembrado sea repetido efecto de asegurar la presencia constante de oxalato de escitalopram cristalino durante el enfriamiento; es preferible que el lote de cristalización sea objeto de un sembrado semicontinuo hasta que se inicie la cristalización. El lote de cristalización es mantenida a dicha segunda temperatura durante un tiempo de permanencia para asegurar el crecimiento de los cristales durante por lo menos una hora, preferentemente en el intervalo de 4 a 24 horas, y mas preferentemente de 6 a 12 horas. Después de dicho tiempo de permanencia, las partículas cristalinas de escitalopram son aisladas del licor madre mediante métodos de separación convencionales, por ejemplo mediante filtración.

En una forma de realización de la invención, la presente invención se refiere a una tableta preparada a partir una mezcla de grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram consistente en partículas con un tamaño medio de por lo menos 40 µm, preferentemente en el intervalo de 50 a 200 µm, y excipientes farmacéuticamente aceptables. Es preferible que la tableta sea preparada mediante compresión directa.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a una cápsula preparada introduciendo una mezcla de grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram consistente en partículas con un tamaño medio de por lo menos 40 µm, preferentemente en el intervalo de 50 a 200 µm, y excipientes farmacéuticamente aceptables, en una cápsula de gelatina dura.

Es preferible que las formas de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención no contengan un ligante.

La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención puede contener de 1 a 60% en peso de ingrediente activo calculado referido al escitalopram, preferentemente de 4 a 40% en peso de ingrediente activo calculado referido al escitalopram, y más preferentemente de 6 a 10% en peso de

178 178

ingrediente activo calculado referido a escitalopram. Es conveniente que la forma de dosis de dosificación unitaria sólida de la invención contenga 8% en peso de ingrediente activo referido al escitalopram.

La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención puede contener una carga o relleno seleccionado entre la lactosa, u otros azucares tales como por ejemplo sorbitol, manitol, dextrosa y sucrosa, fosfatos de calcio (dibásico, tribásico, hídrico y anhidro), almidón, almidones modificados, celulosa microcristalina, sulfato de calcio y/o carbonato de calcio. En un forma de realización preferida, la forma de dosificación unitaria sólida de la invención no contiene lactosa.

Es conveniente que la carga sea una celulosa microcristalina tal como el ProSolv SMCC90, manufacturado por Penwest Pharmaceuticals o el Avocel PH 200 manufacturado por FMC Corporation.

Además del ingrediente activo y la carga, las formas de dosificación unitaria farmacéutica sólida pueden incluir diversos otros excipientes convencionales tales como desintegrantes y opcionalmente cantidades menores de lubricantes, colorantes y edulcorantes.

Es conveniente que los lubricantes utilizados de acuerdo con la invención sean uno o más lubricantes seleccionados de el grupo que comprende estearatos metálicos (magnesio, calcio, sodio), ácido esteárico, cera, aceite vegetal hidrogenado, talco y sílice coloidal.

Es preferible que el lubricante consista en uno o mas lubricantes seleccionados de entre el grupo que comprende talco, estearato de magnesio o estearato de calcio. Es conveniente que el lubricante sea una combinación de estearato de calcio y estearato de magnesio. El porcentaje ponderal de estearato de magnesio en la forma de dosificación unitaria sólida, se halla preferentemente

en el intervalo de 0,4 a 2%, y más preferentemente en el intervalo de 0,7% a 1,4%.

Los desintegrantes incluyen el glicolato de sodio y almidón, la crosscarmellosa, la crospovidona, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, el almidón de maíz modificado, el almidón pregelatinizado, y el almidón natural. Es conveniente que el desintegrante sea la crosscarmellosa tal como el Ac-Di-Sol manufacturado por FMC.

Opcionalmente, la forma de dosificación unitaria farmacéutica, sólida, de la invención puede estar recubierta. Es conveniente que el recubrimiento consista en un recubrimiento en forma de película basado en mezclas de recubrimiento convencionales tales como el Opadry OY-S-28849, blanco, manufacturados por Colorcon.

La forma de dosificación unitaria farmacéutica, sólida, de la invención puede ser preparada mediante métodos convencionales, para lo cual se utiliza una prensa tableteadora capaz de recibir una alimentación forzada.

La cápsula de gelatina dura, llena, de la invención puede ser preparada mediante métodos convencionales, para lo cual se utiliza una carga para cápsulas, adecuada para el llenado con polvo.

A continuación se ilustra la invención mediante ejemplos. Sin embargo, los mismos tienen meramente por objeto ilustrar la invención, y no deben ser considerados como límitativos de la misma.

EJEMPLO 1

Una torta de filtro, húmeda, obtenida mediante la precipitación de oxalato de escitalopram crudo mediante el mezclado de soluciones etanólicas de escitalopram y ácido oxálico, respectivamente, y que contenía aproximadamente 25 kilos de un oxalato de escitalopram, fue suspendida en 322 litros de etanol. El material fue disuelto calentando hasta reflujo, y se removieron 150 litros de etanol

por destilación. Se aplicó un enfriamiento, y la mezcla fue dejada enfriarse desde reflujo a 15 ° C con una velocidad de enfriamiento de entre 0,2 y 0,5 grados centígrados por minuto en el intervalo de temperaturas de 80 a 40 grados centígrados. Durante el enfriamiento, la mezcla fue sembrada con oxalato de escitalopram a una temperatura de 75, 65 y 60 grados centígrados (10 gramos cada vez). La mezcla de cristalización fue mantenida a 15 grados centígrados durante 10 horas antes de procederse a aislar el escitalopram cristalino. El oxalato de escitalopram, purificado, (27,7 kilos, 58,2% de la cantidad teórica) fue obtenido por filtración de la mezcla de cristalización, lavado con etanol y secado de la torta de filtro. En la Tabla 1 se ha consignado la distribución granulométrica del tamaño de las partículas correspondiente al oxalato de escitalopram resultante.

Tabla 1: Distribución Granulométrica del Tamaño de las Partículas (Sympatec Helos) para los Cristales de Oxalato de Escitalopram y ProSolv SCMC90

Cuantil (%)	Ejemplo 1 (%)	ProSolv SCM 90 (µm)
90	455	291
50	163	130
10	13	37

EJEMPLO 2

Tableta producida mediante la compresión directa de grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram

Ingredientes de la tabletas

núcleo de la tabletas

oxalato de escitalopram	2554 g (10,2 % en peso)
talco	1400 g (5,6 % en peso)
ProSolv SMCC90	19896 g (79,6 % en peso)
Ac-Di-Sol	900 g (3,6 % en peso)
Estearato de magnesio	250 g (1,0 % en peso)

Recubrimiento en forma de película

Opadry OY-S-28849, blanco	625 g (2,5 % en peso del peso del núcleo)

Las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram obtenidas en el Ejemplo 1, y talco, fueron cribadas a través de una criba de 710 µm a 6 rpm durante 15 min en una mezcladora Bohle PTM 200 de 100 litros. Fueron adicionados ProSolv SMCC90 y Ac-Di-Sol, y se continuó con el mezclado durante quince minutos. Se cribó estearato de magnesio a través de una criba de 710 µm, y se continuó con el mezclado durante tres minutos.

25 kilos de la mezcla resultante fueron tableteados (125 000 tabletas por hora) en una prensa tableteadora Korsch PH 230 equipada con punzones oblongos, repujados, acanalados, de 5,5 x 8 mm. El peso del núcleo de las tabletas fue ajustado a 125 mg. El rendimiento nominal era de 200 000 tabletas. La prensa tableteadora fue dejado en funcionamiento hasta que el nivel de la mezcla se hallaba justo por arriba de la alimentadora forzada, es decir, se continuó con el tableteo todo el tiempo posible a efectos de identificar posibles tendencias de segregación en las ultimas cantidades de mezcla. Las tabletas producidas presentaban propiedades técnicas satisfactorias.

Reivindicaciones

1. Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, **caracterizadas porque** el tamaño medio de las partículas está en el rango de 50 a 200 µm.

2. Método para la manufactura de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el método comprende el enfriamiento gradual de una solución de oxalato de escitalopram en un sistema solvente adecuado que comprende etanol desde una primera temperatura comprendida entre los 50°C y la temperatura de reflujado del sistema solvente hasta una segunda temperatura en el rango de 0 a 20°C al tiempo que se mantiene un perfil de enfriamiento controlado que comprende un periodo de enfriamiento inicial que abarca el periodo hasta que la temperatura es inferior a 60°C, en donde la velocidad de enfriamiento se mantiene dentro del rango de 0 a 0.6°C/min y el sembrado de dicha solución de oxalato de escitalopram por medio de la adición de cristales de oxalato de escitalopram durante dicho enfriamiento seguido por un tiempo de permanencia en el rango de 4 a 24 horas a dicha segunda temperatura.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** el tamaño medio de los cristales es de al menos 40 µm, preferiblemente en el rango de 50 a 200 µm.

4. El método de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 2 a 3, **caracterizado porque** el sistema solvente comprende agua.

5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, **caracterizado porque** la relación ponderal soluto a solvente está en el rango de 0.05:1 a 0.6:1, preferiblemente de 0.1:1 a 0.5:1 y más preferiblemente de 0.2:1 a 0.4:1.

6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, **caracterizado porque** dicha primera temperatura está en el rango comprendido entre los 60°C y la temperatura de reflujado y más preferiblemente entre los 70°C y la temperatura de reflujado.

183

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, **caracterizado porque** dicha segunda temperatura está en el rango de 0°C a 15°C y más preferiblemente de 7°C a 15°C.

8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, **caracterizado porque** dicho periodo inicial de enfriamiento abarca el periodo hasta que la temperatura es inferior a 50°C y más preferiblemente inferior a 40°C.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** dicha velocidad de enfriamiento se mantiene dentro del rango de 0.2 a 0.4°C/min.

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, **caracterizado porque** dicho sembrado se realiza dos o más veces durante el enfriamiento inicial.

11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, **caracterizado porque** dicho tiempo de permanencia está en el rango de 6 a 12 horas.

12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, **caracterizado porque** las partículas cristalinas son, después de dicho tiempo de permanencia, aisladas del líquido madre por medio de técnicas convencionales de separación sólido-líquido, preferiblemente mediante filtración.

13. Una forma de dosificación unitaria sólida que comprende partículas cristalinas de oxalato de escitalopram de acuerdo con la reivindicación 1 en una cantidad farmacéuticamente efectiva.

14. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada porque** es una tableta preparada por compresión directa de una mezcla de oxalato de escitalopram y de excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizada porque** la tableta está recubierta.

16. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada porque** se prepara introduciendo una mezcla de oxalato de escitalopram y excipientes farmacéuticamente aceptables en una cápsula de gelatina dura.

17. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, **caracterizada porque** no contiene un ligante.

18. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, **caracterizada porque** contiene del 1 al 30% en peso de ingrediente activo calculado como base de escitalopram, preferiblemente del 4 al 20% en peso de ingrediente activo calculado como base de escitalopram y más preferiblemente del 6 al 10% en peso de ingrediente activo calculado como base de escitalopram.

19. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, **caracterizada porque** contiene una carga seleccionada entre lactosa, azúcares, preferiblemente sorbitol, manitol, dextrosa y/o sucrosa, fosfatos de calcio, preferiblemente, dibásicos, tribásicos, hídricos y/o anhidros, almidón, almidones modificados, sulfato de calcio y/o carbonato de calcio.

20. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 19, **caracterizada porque** la carga es una celulosa microcristalina, tal como ProSolv SMCC90 o Avicel PH 200.

21. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con las reivindicaciones 13 a 20, **caracterizada porque** contiene un lubricante seleccionado de estearatos metálicos (magnesio, calcio, sodio), ácido esteárico, cera, aceite vegetal hidrogenado, talco y sílice coliodal.

22. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 21, **caracterizada porque** el lubricante es uno o más lubricantes seleccionados del grupo consistente en talco, estearato de magnesio y estearato de calcio.

23. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 22, **caracterizada porque** el lubricante es una combinación de talco y estearato de magnesio.

24. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 23, **caracterizada porque** el peso porcentual del estearato de magnesio referido al peso de la forma de dosificación sólida se halla preferiblemente en el intervalo de 0.4% a 2%, preferiblemente del 0.7% al 1.4%.

25. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 24, caracterizada porque se halla sustancialmente libre de lactosa.

Anexo 5.3. Declaración de Robert Dancer

Cliente No.: 07278 Referencia No. 05432/000M604-US0

EN LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

In re Solicitud de: Troels Volsgraad Christensen, *et al.*

Sol. No. Serie :10/403,453 Unit. Art.: 1625

Confirmación No.: 2459

Presentada: 31 de marzo de 2003 Examinador: Ba K. Trinh

Para: COMPOSICIÓN CRISTALINA QUE CONTIENE ESCITALOPRAM

DECLARACIÓN DE ROBERT JAMES DANCER DE CONFORMIDAD CON 37.C.F.R. § 1.132

Comisionado de Patentes
P.O.Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Yo, Robert James Dancer, por el presente declaro lo siguiente:

1. Soy un ciudadano australiano y tengo más de 21 años de edad. Tengo un grado como Licenciado en Ciencias (con honores) otorgado en 1985 con especialización en Química Orgánica de la Universidad de Sydney en Australia. Tengo un Ph.D. conferido en 1990 en Métodos Sintéticos en Química Orgánica de la Universidad de Sydney en Australia. Desde 1990 hasta 1994, trabajé como Asistente de Investigación Post-Doctoral en el Centro para el Diseño y Desarrollo de Medicamentos en la Universidad de Queensland en Australia. De 1994 a 1997 trabajé como Asistente de Investigación Post-Doctoral Wellcome con el Profesor

Dudley Williams en la Universidad de Cambridge en el Reino Unido. Laboro como químico en la industria farmacéutica desde 1997. Desde septiembre de 2000, soy Químico de Investigación en el Departamento de Química Especial de H. Lundbeck A/S, el cesionario de la presente solicitud y desde el 2003 soy Especialista Químico de Desarrollo en el Departamento de Química Especial de H. Lundbeck A/S. Desde 1999 hasta el presente, he participado activamente en el desarrollo de procesos para la fabricación de citalopram y escitalopram y de sales cristalizadas de citalopram y de escitalopram. Soy inventor de siete solicitudes internacionales de patente que amparan métodos de fabricación de citalopram o uno de sus enantiómeros. Se adjunta una copia de mí curriculum vitae al presente como Anexo 1.

2. Los siguientes experimentos fueron realizados bajo mí supervisión.

Experimento 1

3. Se cristalizó oxalato de escitalopram de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 de la Patente de los Estados Unidos No. 4,943,590 ("la patente '590"), columna 6, líneas 34-35. En un primer matraz, se disolvió base libre de escitalopram (235,3 g) en acetona (1 L) a 50°C. Se agregó una solución de ácido oxálico anhidro (71,8 g, 1,1 eq.) en acetona (1 L) en un segundo matraz al primer matraz. El segundo matraz fue posteriormente enjuagado con acetona (300 mL), el cual también fue agregado al primer matraz. El oxalato de escitalopram se precipitó espontáneamente y la mezcla fue agitada. Se dejo que la mezcla se enfriara por 1 hora, se enfrió en hielo por media hora y se filtró. El producto fue lavado con acetona fría (2 x 100 mL) y secada hasta alcanzar un peso constante en vacío a 50°C. Rendimiento: 270,7 g (89,8%).

4. El producto de este experimento se aglomeró severamente durante el filtrado y secado produciendo grandes grumos duros de material, los cuales no pudieron ser dispersados para medición del tamaño de partículas.

Experimento 2

5. En dos matraces, *ca.* se disolvieron en cada uno 11 g de base libre de escitalopram en acetona (100 mL) a temperatura ambiente. Se agregaron soluciones de ácido oxálico (1,1 eq., anhidro o dihidrato) en acetona (50 mL) a temperatura ambiente de acuerdo con el siguiente esquema:

Matraz No.	Base libre de escitalopram, g	Ácido oxálico anhidro, g	Dihidrato de ácido oxálico, g
1	10,98	3,35	-
2	11,07	-	4,73

En ambos matraces, espontáneamente ocurrió precipitación. Los matraces fueron agitados por 1 hora a temperatura ambiente. Los precipitados fueron filtrados y eliminados, enjuagados con una pequeña porción de acetona y secados hasta obtener un peso constante al vacío a 50°C. El rendimiento fue el siguiente:

Matraz No.	Peso, g	Rendimiento, %
1	11,19	79,9
2	10,93	70,3

6. Los dos productos fueron cribados a través de un cedazo de 500 µm antes de determinar el tamaño de partícula. Un poco de material fue retenido por el cedazo como grumos (dimensiones aproximadas de 1 a 2 mm) en ambas muestras. Las distribuciones de tamaños de partículas de las dos muestras cribadas fueron determinadas en un difractómetro Sympatec Helos a 1 bar de presión dispersiva. Para cada una de las muestras, se realizaron las mediciones de distribución de tamaños de partículas tres veces. El promedio del tamaño medio de las partículas fue calculado promediando los tres tamaños medios de las partículas medidos. Los resultados para los matraces 1 y 2 se indican en los Anexos 2 y 3, respectivamente. El promedio del tamaño medio de partículas para el Matraz 1 fue de 193 µm, mientras que el promedio del tamaño medio de partículas para el Matraz 2 fue de 291 µm. Las distribuciones de los tamaños de partícula para ambos lotes fueron muy amplias, lo que indica que los tamaños de partícula medidos eran aglomerados de cristales muy pequeños y no una caracterización significativa de los cristales. Lo anterior fue confirmado por los micrográficos SEM de una muestra del matraz 1 que se presentan en el Anexo 4 y los micrográficos SEM de una muestra del matraz 2 que se presentan en el Anexo 5. Los micrográficos SEM muestran grandes aglomeraciones (100-300 µm) de cristales muy pequeños (1-3 µm).

Experimento 3

7. En cada uno de tres matraces de 250 mL se pesó base libre de escitalopram (10,0 g, como un aceite). Los aceites en cada matraz fueron disueltos en acetona (50 mL cada uno) y conservados en tres distintas temperaturas: Temperatura ambiente (23°C), 40°C y en reflujado (56°C). El tiempo que se mantenían estas temperaturas, se agregaron soluciones de ácido oxálico anhidro (3,05 g, 1,1 eq.) en acetona (50 mL) lentamente a cada matraz con agitación. Después de haber agregado aproximadamente la mitad de la cantidad de ácido oxálico, cada uno de los matraces fue sembrado con una pequeña cantidad de cristales de oxalato de escitalopram y se agregó lentamente el restante ácido oxálico. Se agregó acetona adicional (50 mL) posteriormente a cada matraz. Se continuó con la agitación a las tres distintas temperaturas por media hora. Se apagó la calefacción y se agitaron los matraces de un día para otro al tiempo que se dejaban enfriar a temperatura ambiente. Los tres productos fueron filtrados, enjuagados con acetona (2 x 25 mL, cada uno) y secados al vacío a 50°C hasta alcanzar un peso constante.

Los rendimientos fueron los siguientes:

Matraz No.	Peso, g	Rendimiento, %
3 (23°C)	10,13	79,5
4 (40°C)	10,15	79,5
5 (56°C)	10,26	80,4

8. Los tres productos fueron cribados a través de un cedazo de 500 µm con anterioridad a la determinación del tamaño de partícula. No quedo retenido en el cedazo nada de material para ninguna de las muestras. Las distribuciones de tamaños de partículas de las tres muestras cribadas fueron determinadas en un difractómetro Sympatec Helos a 1 bar de presión dispersiva. Los resultados para los matraces 3, 4 y 5 se presentan en los Anexos 6, 7 y 8 respectivamente. El promedio del tamaño medio de partículas fue de 9.3 µm para el Matraz 3, 8.0 µm para el Matraz 4 y 13.7 µm para el Matraz 5. La distribución de los tamaños de partícula para el Matraz 3 muestra algo de aglomeración con dos picos diferentes (uno inferior a 10 µm (cristales) y otro aproximadamente a 600 µm (aglomerados)) mientras que las distribuciones de tamaños de partículas para los Matraces 4 y 5 no muestran ninguna aglomeración.

9. Adicionalmente afirmo que todas las declaraciones hechas en el presente están basadas en información y creencia y se consideran ciertas y que estas declaraciones fueron realizadas con el conocimiento que las declaraciones falsas deliberadas son castigables con multa o encarcelamiento, o ambos, de conformidad con el artículo 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos y que dichas declaraciones falsas deliberadas pueden poner en peligro la validez de la solicitud o de cualquier patente resultante.

Fecha *2/12/2004* *Firma Ilegible*

Robert James Dancer

191 191

Express Mail Label No.	Dated: _____

Customer No.: 07278 Docket No: 05432/000M604-US0

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of: Troels Volsgaard Christensen, *et al.*

Serial No.: 10/403,453 Art Unit: 1625

Confirmation No.: 2459

Filed: March 31, 2003 Examiner: Ba K. Trinh

For: CRYSTALLINE COMPOSITION CONTAINING ESCITALOPRAM

DECLARATION OF ROBERT JAMES DANCER PURSUANT TO 37 C.F.R. §1.132

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

I, Robert James Dancer, hereby declare as follows:

1. I am a citizen of Australia and I am more than 21 years of age. I have a B.Sc.(Hons.) conferred in 1985 with a specialty in Organic Chemistry from the University of Sydney in Australia. I have a Ph.D. conferred in 1990 in Synthetic Methods in Organic Chemistry from the University of Sydney in Australia. From 1990 to 1994, I worked as a Post-Doctoral Research Assistant with the Centre for Drug Design and Development at the University of Queensland in Australia. From 1994 to 1997, I worked as a Wellcome Post-Doctoral Research Assistant with Prof. Dudley Williams at the University of Cambridge in the United Kingdom. I have been employed as a chemist in the pharmaceutical industry since 1997. Since September 2000, I have been a Research Chemist in the Department of Special Chemistry of H. Lundbeck A/S, the assignee of the present patent application, and since

2003, I have been a Development Chemistry Specialist in the Department of Special Chemistry of H. Lundbeck A/S. From 1999 to the present, I have been actively involved in the development of processes for manufacturing citalopram and escitalopram and crystallized salts of citalopram and escitalopram. I am an inventor on seven International patent applications covering methods of manufacturing citalopram or one of its enantiomers. A copy of my curriculum vitae is attached as Exhibit 1.

2. The following experiments were performed under my supervision.

Experiment 1

3. Escitalopram oxalate was crystallised according to the procedure disclosed in Example 2 of U.S. Patent No. 4,943,590, ("the '590 Patent") column 6, lines 34-35. In a first flask, escitalopram free base (235,3 g) was dissolved in acetone (1 L) at 50 °C. A solution of anhydrous oxalic acid (71,8 g, 1,1 eq.) in acetone (1 L) in a second flask at 50 °C was added to the first flask. The second flask was then rinsed with acetone (300 mL), which was also added to the first flask. The escitalopram oxalate precipitated spontaneously and the mixture was stirred. The mixture was allowed to cool for 1 hour, cooled on ice for ½ hour and filtered. The product was washed with cold acetone (2 x 100 mL) and dried to constant weight under vacuum at 50 °C. Yield: 270,7 g (89,8 %)

4. The product from this experiment caked severely during filtering and drying resulting in hard large lumps of material, which could not be dispersed for particle size measurements.

very broad indicating that the particle sizes measured were of agglomerates of very small crystals and not a meaningful characterization of the crystals. This was confirmed by the SEM micrographs of a sample from flask 1 set forth in Exhibit 4 and the SEM micrographs of a sample from flask 2 set forth in Exhibit 5. The SEM micrographs show large agglomerates (100-300 μm) of very small crystals (1-3 μm).

Experiment 3

7. Into each of three 250 mL flasks was weighed escitalopram free base (10,0 g, as an oil). The oils in each flask were dissolved in acetone (50 mL each) and maintained at three different temperatures: Room temperature (23 °C), 40 °C and at reflux (56 °C). While maintaining these temperatures, solutions of anhydrous oxalic acid (3,05 g, 1,1 eq.) in acetone (50 mL) were added slowly to each flask with stirring. After addition of about half the amount of oxalic acid, each of the flasks was seeded with a small quantity of escitalopram oxalate crystals and the rest of the oxalic acid was added slowly. Further acetone (50 mL) was added afterwards to each flask. The stirring was maintained at the three different temperatures for ½ hour. The heating was turned off and the flasks were stirred overnight whilst they were allowed to cool to room temperature. The three products were filtered off, rinsed with acetone (2 x 25 mL each) and dried under vacuum at 50 °C to constant weight. Yields were as follows:

Flask No.	Weight, g	Yield, %
3 (23 °C)	10,13	79,5
4 (40 °C)	10,15	79,5
5 (56 °C)	10,26	80,4

8. The three products were screened through a 500 μm screen prior to particle size determination. No material was retained on the screen for any of the samples. The particle size distributions of the three screened samples were determined on a Sympatec Helos diffractometer at 1 bar dispersive pressure. The results for flasks 3, 4, and 5 are set forth in Exhibits 6, 7, and 8, respectively. The average median particle size was 9.3 μm for Flask 3, 8.0 μm for Flask 4 and 13.7 μm for Flask 5. The particle size distribution for Flask 3 shows some agglomeration with two distinct peaks (one below 10 μm (crystals) and one around 600 μm (agglomerates)) whereas the particle size distributions for Flasks 4 and 5 do not show any agglomeration.

9. I further declare that all statements made herein are based on information and belief and are believed to be true and that these statements were made with the knowledge that willful false statements made are punishable by fine or imprisonment, or both, under § 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statement may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Date 2/12/2004 _____

Robert James Dancer

295 195

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20,510
FECHA : MARZO 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-016758- -00011-0000

Fecha 2008-03-12 17:02:21 Dep 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Ser 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPRESTARLQUE Folios: 36

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	127823	10/03/2008	30,184,000.00

***** C O N C E P T O *****

PANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	11 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL : $	103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 03003-841013-7

VIII

Preparados farmacéuticos y su elaboración

ROBERT E. KING

76

Preformulación

LOUIS J. RAVIN

La atención que se presta en la actualidad a los productos farmacéuticos de fuentes múltiples en cuanto a su equivalencia da mucho énfasis a la formulación de tales productos. En algunos casos la biodisponibilidad de una fórmula de una droga representa un parámetro de calidad de enormes proporciones. Es un hecho comprobado que en ciertas drogas, según su formulación, la cefendad con que la sustancia se torna disponible puede variar desde muy grande hasta cero. En consecuencia, la eficacia de estas fórmulas abarca desde la prevista hasta ninguna. Lamentablemente, la mayoría de los ejemplos son menos dramáticos y están en término medio. La diferencia en la biodisponibilidad de estos productos farmacéuticos es menos discernible, pero no deja de ser real. Esto ha sembrado gran confusión, de modo que una información que el hombre de ciencia entiende, es poco clara y engorrosa para el médico práctico. Además, la información que se tiene ha sido interpretada de distintas maneras por diferentes personas o grupos, muchas veces según la motivación, el punto de vista y la actitud de quienes interpretan.

La verdad es que los productos de drogas son variables en cuanto a sus características de biodisponibilidad y que esta variación, en la mayoría de los casos, se relaciona de modo directo con consideraciones de formulación. Para obtener un desempeño óptimo de las drogas es menester que se posea un conocimiento completo de las propiedades fisicoquímicas de estas sustancias antes de formularlas en productos farmacéuticos. Obtener una fórmula óptima no es fácil porque son muchos los factores que influyen con facilidad sobre las propiedades de la formulación. Es raro que las sustancias farmacológicas se administren como entidades químicas, porque casi siempre se las prescribe con alguna fórmula. Estas fórmulas pueden variar desde una solución simple hasta un complejo sistema para la entrega de la droga. La complejidad no suele ser intencional, sino que está dada por propiedades que se anticipan de la forma posológica o se introducen en ella y por la composición resultante que se requiere para conseguir estas cualidades.

El alto grado de uniformidad, la disponibilidad fisiológica y la calidad terapéutica que se exige de los modernos productos medicinales suelen ser el resultado de un considerable esfuerzo y pericia de parte del farmacéutico que hace la formulación. Estas cualidades se alcanzan mediante cuidadosa selección y control de la calidad de los diversos componentes empleados, mediante una elaboración apropiada acorde con procesos bien definidos y, lo más importante, prestando la debida consideración a las múltiples variables

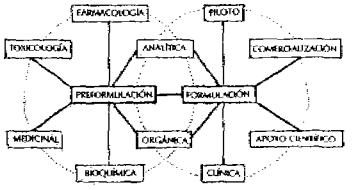


Fig. 76-1. Las metas del desarrollo de los productos.

que pueden influir sobre la composición, estabilidad y utilidad del producto. Al encarar la formulación de productos nuevos hubo que aplicar los mejores métodos y recursos de investigación a los efectos de desarrollar, producir y controlar las formas posológicas potentes, estables que constituyen nuestro moderno arsenal médico.

El formulador farmacéutico debe recurrir a áreas especializadas de la ciencia para adquirir información científica sobre la sustancia farmacéutica que hay que convertir en una forma posológica óptima. En la industria farmacéutica estamos en una era en que ya no nos podemos basar en la experiencia del pasado para hacer fórmulas. Debemos poseer un conocimiento cabal de las propiedades fisicoquímicas y del comportamiento farmacocinético y biofarmacéutico de cada droga que desarrollamos. En suma, tenemos que aprender todo lo que podamos sobre la droga al comienzo mismo de su desarrollo. Para esto se requiere un enfoque interdisciplinario en la etapa de preformulación del desarrollo. En la figura 76-1 diagramamos el enfoque multidisciplinario que requiere el desarrollo de todo producto farmacéutico, primero basado en ciencia básica durante la etapa previa a la formulación y después ciencia aplicada en la etapa de desarrollo.

En este capítulo hemos de ocuparnos de la evaluación fisicoquímica que tiene lugar en la etapa de preformulación y además prestaremos consideración a algunos componentes especiales de la formulación que pueden requerir discreción en su selección.

A la preformulación se la puede describir como una etapa del desarrollo en la cual el farmacéutico físico caracteriza las propiedades fisicoquímicas de la droga en cuestión y que se consideran importantes en la formulación de una forma posológica estable, eficaz e inocua. Se evalúan parámetros como tamaño y forma de los cristales, perfil pH-solubilidad, perfil pH-estabilidad, polimorfismo, efecto de partición, permeabilidad para la droga y comportamiento de disolución. En esta evaluación también se consideran las posibles interacciones con diversos componentes inertes destinados a usar en la forma posológica final. Los datos obtenidos de esta evaluación se integran con los datos obtenidos de los estudios farmacológicos y bioquímicos preliminares y proveen al farmacéutico formulador una información que le permite elegir la forma posológica óptima que contenga los componentes inertes más deseables para usar en su desarrollo.

El trabajo de preformulación suele iniciarse una vez que un compuesto ha exhibido suficiente actividad como para merecer ensayos adicionales en humanos. Al tomar esta decisión, las diversas disciplinas empiezan a generar datos esenciales para hacer una evaluación correcta del desempeño de la droga. Es muy importante el método de ensayo analítico para determinar la estabilidad. En vista de que a menudo esto insume un tiempo considerable, a veces hay que recurrir a procedimientos cromatográficos en capa delgada para saber si la molécula de una droga se está degradando. Para promover la degradación del compuesto ensayado se emplean procedimientos de prueba acelerados. Se procura aislar y caracterizar los productos de degradación para identificar el mecanismo por el cual se produce ésta. De este modo el farmacéutico de desarrollo se orienta en sus esfuerzos por formular el producto.

Durante el estadio de preformulación es imprescindible mantener cierto grado de flexibilidad. Los aspectos que pueden causar problemas se deben identificar *tempranamente*. Por ejemplo, la elección de una forma salina apropiada tiene una importancia crítica. Los estudios de toxicidad se suelen programar en forma temprana. En consecuencia, si la sal que se tiene en mente tiene algunas deficiencias, es necesario descubrirla para preparar otras y evaluarlas antes de que comiencen los estudios de toxicidad.

Cuando se inician los estudios de preformulación la sustancia química suele escasear. Aunque 25 gramos de la sustancia es suficiente, muchas evaluaciones preliminares se han hecho con menos. La cantidad original suele producirse como exceso de los lotes que preparan los químicos medicinales. Por lo general ellos tienen datos preliminares como punto de fusión, valores espectrales y estructura del compuesto. La dirección que siga la evaluación depende de la estructura y de las formas posológicas que se piensa desarrollar. Por ejemplo, no se pierde tiempo determinando la estabilidad de una solución de un compuesto si no hay interés en una forma posológica líquida. Para cada compuesto se debe hacer una evaluación crítica de muchos aspectos y es fundamental anticipar pronto los posibles problemas porque, de lo contrario, se producen demoras y aflora un problema durante la fase de desarrollo del compuesto. Entre las consecuencias de un mal trabajo de preformulación figuran: 1) posible uso de una sal insatisfactoria, 2) mala estabilidad del componente activo, 3) compuesto para ensayos que tiene una actividad marginal, 4) mayores costos de desarrollo y 5) prolongación del tiempo de desarrollo. Una vez completados los estudios de preformulación, se recopilan los datos y se los pasa al farmacéutico de desarrollo, quien, a su vez, emplea esta información para planear su trabajo de desarrollo sobre las formas posológicas terminadas.

Propiedades físicas

Descripción

Como al comienzo de la mayoría de las evaluaciones preliminares la sustancia química escasea, es de extraordinaria importancia notar el aspecto general, color y olor del compuesto porque estas características son la base para comparar con futuros lotes. Durante la preparación de lotes en mayor escala el químico suele refinar o alterar la vía sintética química original, de modo que a veces se modifican algunas de las propiedades físicas. Cuando sucede esto, se pueden hacer comparaciones con lotes anteriores y tomar decisiones sobre los disolventes para recristalización.

El sabor suele merecer alguna consideración, en especial si se piensa usar la droga por vía oral en formas posológicas pediátricas. En estos casos hay

que tener en cuenta la preparación de otras sales o la posible evaluación de excipientes que enmascaren el sabor indeseable.

Examen microscópico

Cada lote de una sustancia química, cualquiera que sea su tamaño, se examina con el microscopio y se toma una microfotografía. El examen microscópico ofrece una indicación somera del tamaño de las partículas y de las propiedades características de los cristales. Estas microfotografías son útiles para determinar la constancia del tamaño de las partículas y del modo de cristalización de lote en lote, en particular en los períodos iniciales de la síntesis química. Si se modifica un paso de la síntesis, las microfotografías también indican todo cambio que la modificación pudo haber introducido en el modo de cristalización. Téngase en cuenta que la microfotografía sólo ofrece una indicación cualitativa de la distribución del tamaño de las partículas y siempre se debe hacer un análisis del tamaño de las partículas para obtener una noción más exacta de la distribución de las partículas en cada lote de la sustancia química en particular.

Tamaño de las partículas

Los usos de los productos farmacéuticos que vienen en forma finamente dividida son diversos. Merced al conocimiento del tamaño de sus partículas, drogas como griseofulvina, nitrofurantoína, espironolactona, penicilina procaína y fenobarbital han sido formuladas de una manera que se obtiene una actividad óptima. Otras drogas, formuladas en suspensión o en sistemas de emulsiones, en aerosoles inhalatorios y en formas posológicas orales, pueden contener como componente esencial un material finamente dividido. Una de las propiedades comunes a todas estas sustancias finamente divididas es la distribución del tamaño de las partículas, es decir, la frecuencia con que ocurren partículas de cada tamaño. Lo que reviste interés principal no suelen ser las características de partículas únicas sino las características promedio de una gran cantidad de ellas. Sin embargo, debemos señalar que el conocimiento de las características de tamaño no es útil si no se establece una correlación adecuada con las propiedades funcionales que interesan en particular en la formulación de la droga. En la bibliografía existen muchas investigaciones que demuestran la importancia del tamaño de las partículas. Se comprobó que el tiempo de disolución, el tiempo de absorción, la uniformidad del contenido, el color, sabor, textura y estabilidad, dependen en grados variables del tamaño y distribución de las partículas. En trabajos de preformulación es importante establecer tempranamente la significación del tamaño de las partículas en relación con la formulación. A veces las observaciones físicas preliminares permiten detectar sutiles diferencias de color. Si esto se puede atribuir a diferencias en la distribución del tamaño de las partículas, es importante definir esta distribución y recomendar que se preste más atención al tamaño de éstas al preparar los futuros lotes de la sustancia química. Este efecto también se pone en evidencia al preparar suspensiones de materiales poco solubles, pues se notan diferencias de un lote a otro en el color de una suspensión que se pueden relacionar con diferencias en el tamaño de las partículas. En ocasiones, cuando las partículas pequeñas tienden a aglomerarse, puede evidenciarse un cambio sutil en el color o en la textura.

Los tiempos de sedimentación y floculación de las suspensiones son regidos en parte por el tamaño de las partículas. En las soluciones desfloculadas concentradas las más grandes sedimentan con dificultad y la más pequeñas lo hacen más pronto. En las suspensiones floculadas las partículas se unen entre sí en fásculos que sedimentan de acuerdo con el tamaño del fásculo y la porosidad de la masa aglomerada. Se prefieren las suspensiones floculadas porque tienden menos a apelmazarse y se las puede dispersar con mayor rapidez. Así, es evidente que la altura final, H_∞, del sedimento a medida que la suspensión se deposita en el fondo, depende del tamaño de las partículas. La relación H_u/H_∞, es decir, el grado de suspendibilidad en función del tamaño de las partículas, es una información valiosa para el formulador porque le permite preparar una forma posológica satisfactoria.

La velocidad de disolución de las partículas pequeñas suele ser más rápida que la de las partículas más grandes porque el tiempo de disolución depende de la superficie específica que está en contacto con el medio líquido. Esto se suele describir con la ecuación de Noyes-Whitney modificada para la velocidad de disolución dA/dt.

$$\frac{dA}{dt} = KS(C_s - C)$$

donde A es la cantidad de droga en solución, K la constante de disolución intrínseca, S la superficie, C_s la concentración de una solución saturada de la droga y C la concentración de la droga en el momento t. La superficie de un objeto, cualquiera que sea su forma, es inversamente proporcional a su diámetro y confirma el efecto precedente del tamaño de las partículas sobre la velocidad de disolución. También se observó que la solubilidad depende del tamaño de las partículas. Ditter y col.[1] publicaron datos para la droga experimental carbonato de 4-acetamidofenil 2,2,2-tricloroetilo, que demuestran que el tiempo de disolución y, a su vez la biodisponibilidad, son influidos por el tamaño de las partículas. Aunque la cantidad final de droga disuelta no sea importante en relación con la dosis administrada, el formulador debe tener en cuenta este potencial. En las drogas poco solubles es de una importancia extraordinaria que se consideren estos factores al proyectar la forma posológica.

Las propiedades de escurrimiento de las drogas pueden ser influidas por el tamaño de las partículas y la reducción de éstas a dimensiones muy pequeñas (menos de 10 μ) puede ser contraproducente para algunas drogas. A veces el aire adsorbido a la superficie de las partículas y/o las cargas eléctricas superficiales imparten propiedades indeseables a la droga. Por ejemplo,

el aire adsorbido en la superficie de las partículas de la droga puede impedir que ésta sea mojada por el líquido circundante y la aglomeración de partículas finas inducida eléctricamente puede reducir la exposición de la superficie de la droga al medio disolvente circundante. Estos efectos son pasos que limitan la velocidad de disolución porque reducen a un mínimo el contacto entre la superficie de la droga y el líquido.

El crecimiento de los cristales también está en función del tamaño de las partículas. Las más finas tienden a disolverse primero y a recristalizar y adherirse a las más grandes después. Este fenómeno se conoce como *maduración de Ostwald*. Para suprimir esta nucleación pueden emplearse sistemas coloidales protectores. Los preformuladores pueden generar una información sobre la eficacia de los distintos coloides que reviste una importancia extraordinaria para el formulador cuando se le encomienda preparar una forma posológica en suspensión.

La reducción del tamaño de las partículas puede ser nociva en el caso de algunas drogas. El aumento de la superficie total mediante molienda u otros métodos puede conducir a la rápida degradación de un compuesto y, además, durante el proceso de molienda las drogas pueden sufrir una transformación polimórfica. El preformulador siempre debe estar atento ante estos problemas potenciales y siempre que decide reducir el tamaño de las partículas debe controlar las condiciones y evaluar el perfil de estabilidad. Si se presenta un problema, el preformulador tiene la responsabilidad de detectarlo y de resolverlo antes de pasar la sustancia al farmacéutico formulador.

La absorción gastrointestinal de una droga poco soluble puede ser influida por la distribución del tamaño de las partículas. Si la velocidad de disolución de la droga es menor que la velocidad de difusión hasta el sitio de absorción y que la misma velocidad de absorción, el tamaño de las partículas de la droga es muy importante. Las partículas más pequeñas deben acelerar la disolución y producir así una absorción gastrointestinal más rápida. Una de las primeras observaciones de este fenómeno se hizo con la sulfadiacina. Al determinar los niveles sanguíneos se comprobó que la droga en suspensión que contenía partículas de 1 a 3 μ se absorbía más pronto y con mayor eficiencia que la suspensión que contenía partículas 7 veces más grandes. Los niveles sanguíneos máximos fueron un 40% más altos y ocurrieron 2 horas antes. También se observó una mayor biodisponibilidad con partículas más pequeñas en la griseofulvina. El grado de absorción de una dosis oral aumentó 2,5 veces al aumentar el área superficial unas 6 veces. La griseofulvina micronizada permite reducir la dosis en un 50% para obtener una respuesta clínica satisfactoria.

En cambio, se comprobó que con la nitrofurantoína existe un tamaño de partículas óptimo medio que reduce los efectos colaterales sin influir sobre la respuesta terapéutica. En efecto, existe un producto que contiene partículas grandes. En el cloranfenicol el tamaño de las partículas prácticamente no influye sobre la absorción total pero sí afecta mucho el tiempo de aparición de concentraciones sanguíneas máximas de la droga. Tras la administración de partículas de 50 μ así como de partículas de 200 μ, ocurrieron niveles máximos en una hora, con partículas de 400 μ en 2 horas y con partículas de 800 μ en 3 horas. Los cuatro preparados tuvieron la misma disponibilidad fisiológica, lo cual significa que la absorción del cloranfenicol es uniforme en una gran porción del tracto intestinal.

La reducción del tamaño de las partículas también puede originar respuestas adversas. Por ejemplo, las partículas finas de la prodroga carbonato de triclorocetilo fueron más tóxicas en ratones que las partículas regulares y gruesas.[2] El aumento de la superficie total para las drogas hidrosolubles y quizá para las drogas básicas débiles sería de escasa utilidad. La absorción de las bases débiles suele ser limitada por el tiempo de vaciamiento gástrico y no por su disolución. Como mencionamos antes, el tamaño de las partículas sólo es importante cuando la velocidad de absorción es limitada por la velocidad de disolución en los líquidos gastrointestinales.

Nos hemos ocupado del efecto del tamaño de las partículas de la droga y su relación con la formulación. El tamaño de las partículas de los componentes inertes merece cierta atención. En los casos en que importa el tamaño de las partículas es necesario evaluar todos los componentes que se utilizan para preparar la forma posológica y formular alguna recomendación sobre su control antes de emprender el desarrollo en gran escala de una forma posológica. Es muy recomendable determinar, optimizar, monitorear y controlar el tamaño de las partículas y su distribución, siempre que sea posible, en particular durante los primeros estudios de preformulación al decidir la forma posológica apropiada. Los métodos más comunes para determinar el tamaño de las partículas de los polvos que se emplean en la industria farmacéutica comprenden tamizado, microscopia, sedimentación y rastreo de corriente.

Tamizado. El tamizado sería uno de los métodos más antiguos para medir partículas y todavía se emplea comúnmente para determinar la distribución de tamaño de los polvos del tamaño de la malla 325 (44 μ) y más. Estos datos suelen ser una guía aproximada para evaluar materiales nuevos en lo tocante a la necesidad de molerlos. Las desventajas básicas del análisis del tamizado son el gran tamaño que debe tener la muestra y la tendencia a que los tamices se bloqueen por cargas estáticas u oclusión mecánica. Las ventajas, en cambio, son simplicidad, bajo costo y poca pericia necesaria para hacerlo.

Microscopia. La microscopia es el método más aceptado y directo para determinar la distribución del tamaño de las partículas de los polvos de tamaño subtamizable. El método es tedioso e insume mucho tiempo. Es importante la preparación del portaobjeto para contar las partículas porque la muestra debe representar la distribución del tamaño de las partículas de la muestra a granel. Óbrese con extrema precaución para conseguir una muestra representativa auténtica de la sustancia a granel. Con la técnica del cono y el fraccionamiento en cuartos se suele conseguir una muestra aceptable. La muestra debe suspenderse, dispersarse y mezclarse muy bien en un líquido que tenga un índice de refracción distinto al de las partículas. Se monta una muestra representativa en un portaobjeto que tenga un retículo calibrado. El recuento se hace en campos elegidos al azar en el portaobjeto y las partículas se miden y se cuentan. Hay que contar 500 a 1000 partículas para que la estadística de los datos tenga significación.

Sedimentación. En las técnicas de sedimentación se juzga la velocidad de la caída de las partículas de acuerdo con su tamaño. Para esto se aplica la ecuación de Stokes (p. 441) que describe la relación entre la velocidad a la cual una partícula sedimenta en un medio líquido y el tamaño de la partícula. Aunque esta ecuación es para partículas esféricas, se la usa mucho para determinar la distribución peso-tamaño de partículas de forma irregular. Los datos obtenidos con este procedimiento suelen ser confiables, aunque a veces el resultado no concuerda con el obtenido con otros métodos por las limitaciones que impone el factor de la forma.

El *método de la pipeta de Andreasen* es el que más se usa para estudiar la sedimentación. Se toman volúmenes exactos en los momentos previstos y a una determinada profundidad en el líquido. Se evapora el líquido y se pesa el residuo de polvo. Los datos se utilizan en la ecuación de Stokes y se calcula la distribución del peso-tamaño. Este método requiere precauciones porque hay que conseguir una dispersión correcta, hacer un muestreo constante, controlar la temperatura del medio suspensor y alcanzar una concentración dada.

Rastreo de corriente. El rastreo de corriente es una técnica en la cual una suspensión en líquido pasa por una zona sensora donde las partículas son medidas, contadas y tabuladas electrónicamente. La gran ventaja de esta técnica radica en que se pueden generar datos en un tiempo relativamente breve con una exactitud razonable. Prácticamente se pueden contar millares de partículas en cuestión de segundos y las cifras sirven para determinar la curva de la distribución de tamaños. Los datos consisten en cantidad de partículas por intervalo de clases y se pueden expresar matemáticamente como el diámetro medio aritmético y graficar como corresponda. La figura 76-2 es un diagrama de los datos típicos obtenidos con el Material de Referencia Estándar NBS N° 1003.

El *contador Coulter* y el *contador HIAC* se usan mucho para analizar el tamaño de las partículas en la industria farmacéutica. Pueden servir para seguir muy bien el crecimiento de los cristales en las suspensiones. En la figura 76-3 tenemos el cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa en la forma I de una droga experimental. Parece ser que el crecimiento de las partículas disminuye de manera significativa después de las seis horas. La microfotografía de la figura 76-4 revela el aumento importante del tamaño de las partículas a las 6 horas. El tratamiento adicional de los datos, que se ilustra en la figura 76-5, permite establecer los índices de crecimiento de las partículas suspendidas. Basta leer las intersecciones en el sobretamaño del 1, 2 o 3% y diagramar este aumento del diámetro en función del tiempo, para calcular la velocidad de crecimiento de las partículas en una suspensión. Esto se ilustra en la figura 76-6.

Efecto de partición

Si se agrega un exceso de líquido o sólido a una mezcla de dos líquidos no miscibles, este exceso se distribuirá entre las dos fases, de modo que cada una se satura. Si la sustancia se agrega a los disolventes no miscibles en cantidad insuficiente para saturar las soluciones, la sustancia se distribuirá entre ambas capas en una relación de concentraciones definidas. Si C_1 y C_2 son las concentraciones de equilibrio de la sustancia en el disolvente 1 y el disolvente 2, la expresión del equilibrio es:

$$\frac{C_2}{C_1} = k$$

La constante de equilibrio k se conoce como relación de distribución o coeficiente de partición. Biológicamente, para que ocurra una respuesta farmacológica, es necesario que la molécula de la droga atraviese una membrana biológica. La membrana, que consiste en proteína y material lipídico, actúa como una barrera lipófila frente a la mayoría de las drogas. La resistencia de esta barrera a la transferencia de la droga se relaciona con la lipofilia de la molécula respectiva.

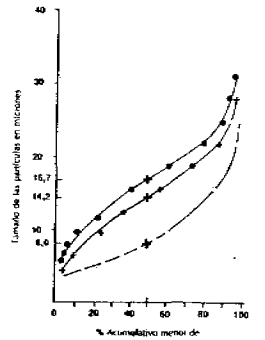


Fig. 76-2. Distribución del tamaño de partículas de cuentas de vidrio NBS expresada en términos de ○ = cantidad de partículas; ● = peso de las partículas; ⊗ = superficie de las partículas.

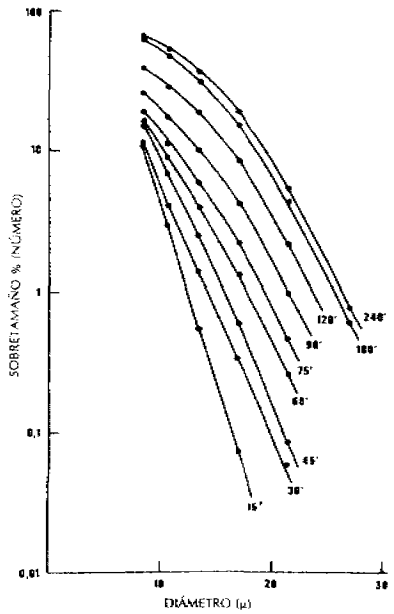


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

(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 8, 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 despliegan una buena biodisponibilidad a pesar de esto.

Polimorfismo

El polimorfo 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 polimorfos pero esto no es necesario y, en efecto, ciertos cambios de forma *entrañan 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 polimorfos serán de estructura cristalina distinta pero idénticos en el estado líquido o de vapor. Los isómeros dinámicos funden a temperaturas distintas, lo mismo que los polimorfos, 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 dinámicos porque los dos se comportan de manera muy similar.

Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbono, que en el diamante cristaliza en el sistema cúbico y en el grafito en el sistema hexagonal. En general, los distintos polimorfos 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 polimorfos. 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-Brandstatter y col., con esteroides, barbitúricos y antihistamínicos representarían 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 preformulación suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en drogas nuevas a las cuales se prepara para hacer investigaciones preliminares en animales de experimentación. Entre los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vidrioso, la estabilización de formas metaestables, las ganas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación.

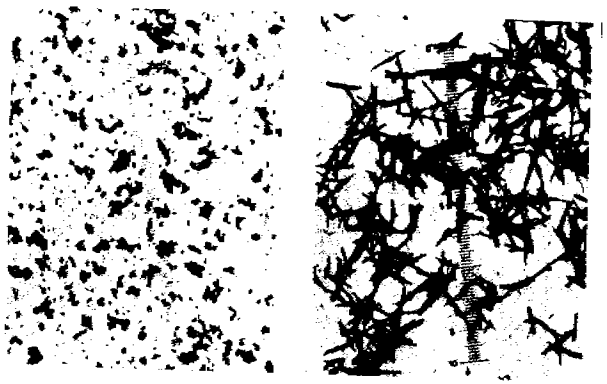


Fig. 76-4. Microfotografías del cambio de tamaño de los cristales en una suspensión de la forma I de una droga experimental.

El cometido inicial del preformulador es determinar 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:

a) Fúndase por completo una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjeto y obsérvese la solidificación entre polares cruzados. Si luego de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o si se puede inducir ésta mediante sembrado o raspado, es probable que existan por lo menos dos formas polimórficas del compuesto. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable inducendo un superenfriamiento. El superenfriamiento puede incluirse con una muestra pequeña, manteniendo el resto fundido unos 30 segundos unos 10° por encima del punto de fusión, dejando cuidadosamente el compuesto de lado sin sacudidas físicas *antes de observarlo y mediante enfriamiento* rápido del compuesto.

b) Caliéntese una muestra del compuesto sobre una placa

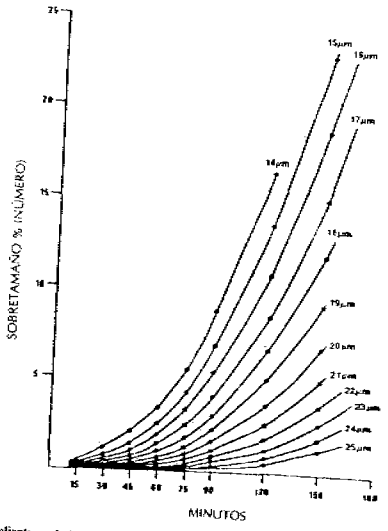


Fig. 76-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

caliente y obsérvese si ocurre una transformación sólido-sólido durante el calentamiento.

c) *Sublímese* una pequeña cantidad del compuesto y procúrese inducir una transformación entre el sublimado y la muestra original mezclando ambos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si los dos son polimorfos, el más estable será más insoluble y habrá de crecer a expensas de la forma metaestable más soluble. Este proceso proseguirá hasta que la forma metaestable se haya transformado por completo en la forma estable. Si las muestras no son polimorfas, una puede disolverse pero la otra no crecerá. Si ambas son formas idénticas, no pasa nada.

d) Manténgase un exceso del compuesto en una pequeña cantidad de disolvente mantenido cerca del punto de fisión

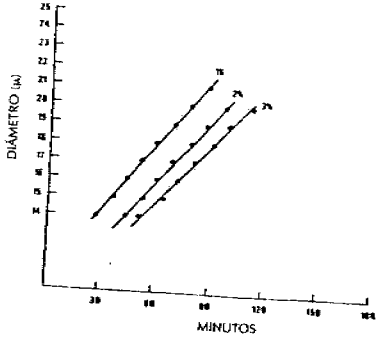


Fig. 76-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

del compuesto. Aíslese el sólido suspendido. Tómese la precaución de mantener la temperatura mientras se realiza este paso. Ensáyese el material aislado con una muestra original utilizando el procedimiento que se delinea en c).

e) Recristalícese el compuesto a partir de la solución mediante enfriamiento rápido y obsérvese una porción del material precipitado suspendido en una gota del líquido madre. Luego se puede sembrar la gota con el compuesto original para verificar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo distinto, tiene que tener lugar una transformación de fase en la solución.

Una vez que se ha establecido que ocurre 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 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 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.

Microscopía. Para identificar polimorfos se usa la cristalografía óptica. En su reseña 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 servicios de un cristalógrafo avezado.

Métodos de etapa caliente. El microscopio polarizante dotado de una platina caliente o fría es muy útil para investigar polimorfos. El microscopista experimentado sabe en seguida si existen polimorfos, el grado de estabilidad de las 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 polimorfismo como recurso para mejorar una forma posológica. Kodlers y MCrone hacen un comentario detallado de estos métodos.

Difracción de rayos X en polvos. Los materiales cristali-

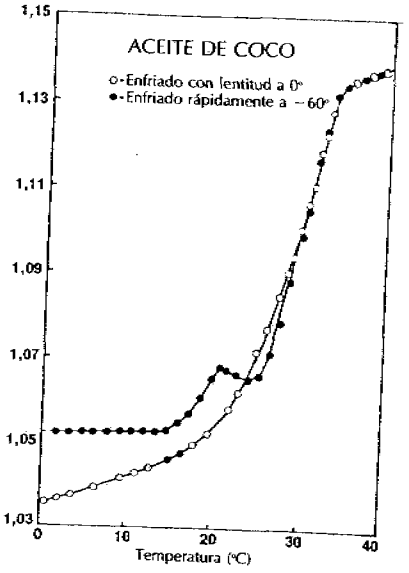


Fig. 76-7. Curvas dilatométricas, aceite de coco (teobroma) enfriado con lentitud y con rapidez.

nos pulverizados producen imágenes de difracción de rayos X características que consisten en picos en determinadas posiciones y de intensidades variables. Cada trazado del retículo cristalino es característica de un determinado polimorfo. Este método tiene la ventaja, sobre otras técnicas de identificación, en que se examina la muestra tal como se presenta. Hay que poner cierto cuidado para reducir 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. Debe 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 rastreo diferencial y el análisis térmico diferencial se han usado extensamente para identificar polimorfos. En 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 suelen 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 sulfatiazol y de la metilprednisolona. Ravin y col. utilizaron la calorimetría de rastreo diferencial para seguir el índice de conversión de los polimorfos del sulfatiazol.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin e Higuchi[4] 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 metaestable se manifestó por una contracción en la ganancia térmica de 20 a 24° (fig. 76-7). La dilatometría es de gran exactitud, pero es muy tediosa 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 microscopia electrónica.

Los polimorfos pueden clasificarse en dos tipos: 1) enantiotrópicos, en que una forma polimórfica puede convertirse de manera reversible en la otra modificando la temperatura o la presión, como el azufre, y 2) monotrópica, en que una forma polimórfica es inestable a todas las temperaturas y presiones, como los estearatos de glicerilo. A una temperatura y presión dadas sólo una forma polimórfica es termodinámicamente estable, pero pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables 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 amorfa se absorbía bien, pero al formularla en suspensión ocurría una reversión de la forma metaestable 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 recristalización, 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 rastreo diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polimorfos y que se los 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 farmacéutico 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

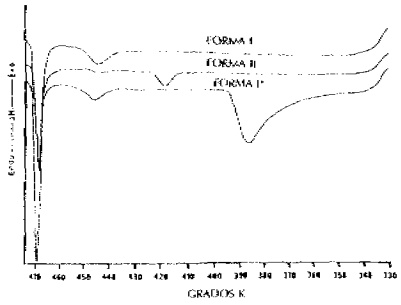


Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, I* y II de SK&F 30097.

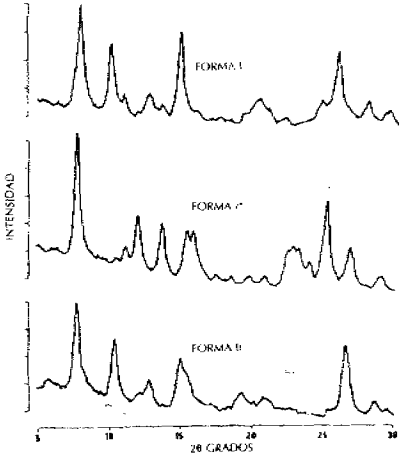


Fig. 76-9. Difractogramas de rayos X de las formas I, I* y II de SK&F 30097.

disolventes discriminativo. 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 representa 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 las administrase por vía oral como forma posológica sólida. 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:

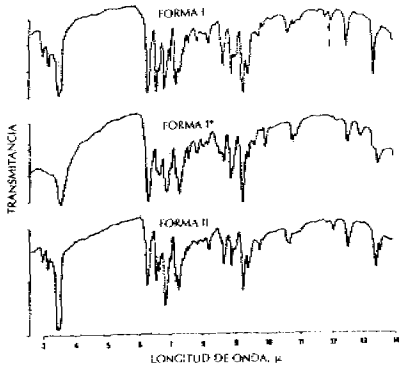


Fig. 76-10. Espectros infrarrojos de las formas I, II* y II de SK a F 30097.

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

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 $C_s > C_t$. 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 energías libres.

Se ha determinado la solubilidad y el comportamiento de disolución de varios polimorfos del palmitato de cloranfenicol. En las figuras 76-13 y 76-14 se ilustran los datos obtenidos a varias temperaturas. Del comportamiento de disolución se desprende que los valores máximos obtenidos fueron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, obteniendo datos a varias temperaturas se podrían 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 trazado típico de van't Hoff. La relación rectilínea permite calcular los calores de solución para las diversas formas y también aproximar, mediante extrapolación, las temperaturas de transición para las diversas formas. Estos valores se consignan en el cuadro 76-1[1].

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

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

Polimorfo	Temp. de transición (°C) a la forma A	Calor de disolución kcal/mol	ΔG_{T} cal/mol[a]	ΔS_{tot} e.u.[a]	ΔS_{trans} e.u.[a]
A	-	24.8	—	—	—
B	58	45.4	−775	−18	−17
C	50	47.2	−965	−13	−14

[a] Calculado para la conversión al polimorfo A.

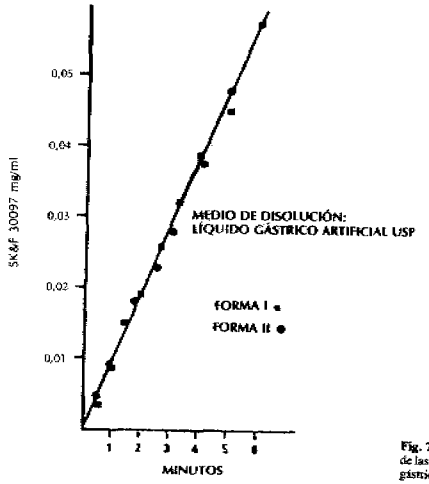
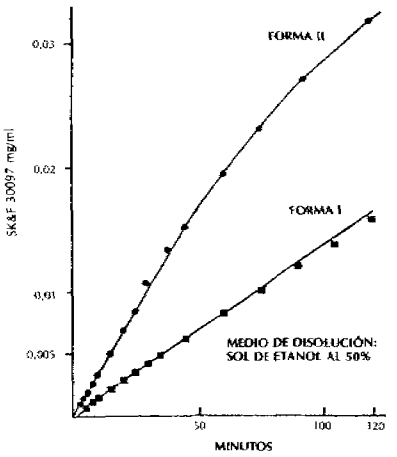


Fig. 76-11. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en líquido gástrico artificial.

Fig. 76-12. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en solución de etanol al 50%.



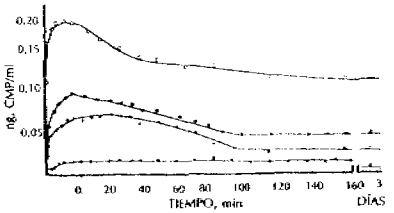


Fig. 76-13. Curvas de disolución del polimorfo C de palmitato de cloranfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y agua a 30, 20, 15 y 6°. Clave: 30°, ○—○; 20°, ■—■; 15°, △—△; 6°, ●—●.

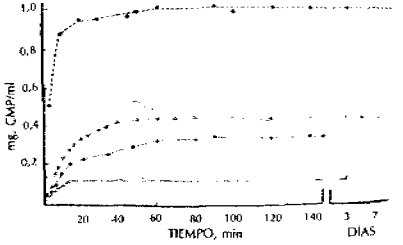


Fig. 76-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B de palmitato de cloranfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y agua 30 y 38°. Clave: Polimorfo A, 30°, ○—○; polimorfo B, 30°, △...△; polimorfo A, 38°, ◆---◆; polimorfo B, 38°, ●---●.

202

$$\Delta G_t = RT \ln \frac{C_s \text{ Polimorfo A}}{C_s \text{ Polimorfo B}}$$

Esta ecuación relaciona a la solubilidad C_s de las formas polimórficas a una temperatura dada T, con las diferencias de energía libre ΔG_t. 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:

$$\Delta S_t = \frac{\Delta H_{B \to A} - \Delta G_t}{T}$$

En el cuadro 76-1 también se incluyen los valores calculados para las transiciones. A la temperatura de transición el ΔG_t 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 preformulador 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, respuesta farmacológica inadecuada 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, porque 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 analizando 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 última instancia 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 enfoque 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.

Ácido débil

$$S_t = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]}\right)$$

Base débil

$$S_t = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a}\right)$$

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-

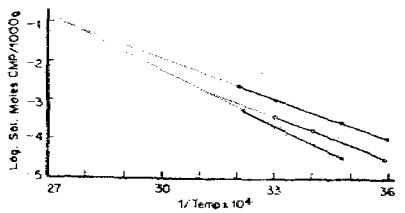


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C de palmitato de cloranfenicol. Clave: Polimorfos A —•; B •——• y C o——o.

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, 17ª ed.
© 1985, The Philadelphia College of Pharmacy and Science.
Publicado en su 165º aniversario e impreso por
Mack Publishing Company - Easton - Pennsylvania

1ª edición, 1886	5ª edición, 1907	9ª edición, 1948	13ª edición, 1965
2ª edición, 1889	6ª edición, 1917	10ª edición, 1951	14ª edición, 1970
3ª edición, 1897	7ª edición, 1926	11ª edición, 1956	15ª edición, 1975
4ª edición, 1905	8ª edición, 1936	12ª edición, 1961	16ª edición, 1980

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
efectuada por el
Dr. MARIO ARNALDO MARINO
y la Dra. LUCÍA BARCELONA DE GUERRERO
Supervisión a cargo del
Dr. RAÚL ALBERTO PORTA
Profesor adjunto interino de la Cátedra
de Farmacotecnia 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 USAN y el USP *Dictionary of Drug Names* se hace con autorización de la Convención USP.
La Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del extracto de partes del contexto original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopeia (USP) y/o de la National Formulary (NF), ni debe ser considerado como tal. En caso de que surja alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales corrientes de la USP o de la NF sobre fuerza, calidad, pureza, embalaje o rotulación de las drogas y sus representaciones aquí, prevalecerán el contexto y el propósito de los compendios oficiales.

ISBN 950-06-1845-1 (Tomo 1)
950-06-1846-X (Tomo 2)
950-06-5019-3 (Obra completa)

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.
Todos los derechos reservados.
Este libro o cualquiera de sus partes
no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,
ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,
ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras,
grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo
de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Junín 831, 1º piso - Buenos Aires

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

205

~~205~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	04016758
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	016 0241

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 le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 38 a 50 como se radicó inicialmente
Folios 169 a 181 Modificado.

Reivindicaciones: Folios : 51 a 54 como se radicó inicialmente.
Folios :182 a 185 Modificado.

Oposiciones: TECNOQUIMICAS S.A. Folios : 70 a 131

Prioridad: Folio : 1 (31 de Julio de 2001, DK PA 2001 01164).

Respuesta del solicitante : Folios 160 a 167

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 182-185

Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Composición cristalina que contiene escitalopram.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en proporcionar partículas cristalinas grandes de escitalopram.

Reivindicación1 : Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram caracterizadas por su tamaño medio de partícula.

Reivindicaciones 2- 12 : Método de manufactura de dichas formas cristalinas.

Reivindicaciones 13-25 : Forma de dosificación que la contiene,

206

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar partículas de escitalopram con buenas propiedades de fluído y que puedan ser directamente tableteadas.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formas cristalinas de escitalopram que tienen un tamaño de partícula de por lo menos de 40 µm, métodos de manufactura de dichas partículas cristalinas y formas s farmacéuticas que las contienen.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K31/34, A61P25/24.

De la solicitud de Patente

Reivindicaciones *(artículo 30 D 486)*

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 31 de Julio de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US4943590	Pharmaceutically useful (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydrosobenzofuran-5-carbonitrile and non-toxic acid addition salts thereof	24-07-1990
D3	Gran Enciclopedia Rialp http://www.canalsocial.net/GER/ficha_GER.asp?id=5991&cat=fisica	Cristalización.	1991
D4	FARMACIA PRACTICA REMINGTON. VOL 2. 17ª Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912- 1920).	76. Preformulación Polimorfismo.	1987.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo *(artículo18 D486)*

La reivindicación 1 dice " Partìculas cristalinas de oxalato de escitalopram caracterizadas porque el tamaño medio de partícula està en el rango de 50-200µm.

El documento del estado de la técnica mas cercano es D1 (Folios 93-99,) en donde la sal de oxalato de escitalopram es cristalizada a partir de acetona (Folio 96, columna ejemplo 2, líneas 5-36).

207

La solicitud se diferencia con D1 en que en la forma cristalina del oxalato de escitalopram presenta un tamaño medio de partícula en el rango de 50-200µm, y en la anterioridad no se especifica dicho tamaño de partícula.

El problema técnico objetivo planteado en esta solicitud es la necesidad de una nueva modificación cristalina alternativa del oxalato de escitalopram que sea apropiada para compresión directa.

D4 (Folios 196-204) enseña el estudio del polimorfismo (o formas cristalinas de una misma molécula) 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 , forma de los cristales, dureza entre otras. También enseña que dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen , el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos , las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo , solubilidades, método de preparación de cada forma , efecto de la micronización o tableteado, e interacción con los componentes de la fórmulación (Folio 199, página 1913 ambas columnas), y que una vez establecido que el compuesto 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 (Folio 200, página 1915 columna de la izquierda) .

El estado cristalino de la molécula de oxalato de escitalopram , que aunque es nuevo, se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con el documento D1. D1 ya enseñaba al momento de presentación de la solicitud en estudio las diversas propiedades del núcleo estructural y su capacidad de cristalizar. En este sentido, no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada entorno al nuevo estado cristalino de la molécula, puesto que dicho estado cristalino no designa una nueva estructura molecular, sino deriva de la naturaleza de los mismos y se define en términos de su tamaño de partícula.

El Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte aplicar los conocimientos básicos de polimorfismo de D4 al oxalato de escitalopram (del cual ya se tiene el conocimiento que posee la capacidad de cristalizar) según D1 y adicionalmente aplicando las técnicas de cristalización y recristalización, basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio [1] por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica, diseñar una secuencia de cristalización – recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones , con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura , velocidad de enfriamiento , agitación, presión , evaporación etc... , con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada.

Por lo cual se consideran obvios para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo.

La forma de dosificación que contiene la forma cristalina de oxalato de escitalopram

[1] **Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capitulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.**

reivindicada, no es inventiva porque el componente que la caracteriza no es inventivo

La reivindicación 2 dice " Un mètodo para la manufactura de partìculas cristalinas de oxalato de escitalopram de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que comprende:

- Un enfriamiento gradual de una soluciòn de oxalato de escitalopram en un sistema de etanol desde una primera temperatura comprendida entre los 50°C y la temperatura de reflujado del sistema solvente , hasta una segunda temperatura en el rango de 0 a 20° C al tiempo se mantiene un perfil de enfriamiento controlado que comprende un periodo de enfriamiento inicial que abarca el periòdo hasta que la temperatura es inferior a 60° C, en donde la velocidad de enfriamiento se mantiene dentro del rango de 0 a 0.6 ° C/min. y el sembrado de dicha soluciòn de oxalato de escitalopram por medio de la adiciòn de cristales de oxalato de escitalopram durante dicho enfriamiento seguido por un tiempo de permanencia en el rango de 4 a 24 horas a dicha segunda segunda temperatura.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1

La solicitud se diferencia de D1 en que se establecen las condiciones de recristalización de la sal de oxalato de escitalopram (condiciones controladas de enfriamiento).

D3 (folio144) enseña las teorías generales sobre la cristalización en donde el control en el enfriamiento de una solución influye en el tamaño y forma del cristal obtenido.Más específicamente describe "La cristalización de una sustancia disuelta en un determinado disolvente ocurre cuando se ha rebasado la concentración de saturación. El exceso sobre esta cantidad límite se separa en forma sólida y se va depositando en forma de cristal. Por lo que en este comportamiento se utiliza para cristalizar sustancias solubles en adecuados disolventes (como en este caso el etanol), a partir de disoluciones de las mismas que al enfriarlas a continuación, como la solubilidad normalmente disminuye con la temperatura, deben formarse los núcleos de cristalización. Sobre estos núcleos formados va creciendo el cristal a una velocidad que viene determinada por la de enfriamiento de la masa fundida o evaporación del disolvente. Si el enfriamiento o la evaporación son lentos, los cristales crecen poco a poco y se observa que de este modo se forman buenos cristales en forma de poliedros de conformación casi perfecta, los cuales crecen a veces hasta un tamaño considerable. La velocidad de crecimiento del cristal no es la misma para cada una de sus caras o planos reticulares, e incluso se pueden modificar estas velocidades variando las condiciones externas, con lo que las formas geométricas resultantes pueden ser distintas, aunque su simetría interior sea la misma. Si el el enfriamiento es rápido sólo se consigue la formación de cristales de pequeño tamaño"

Por lo tanto para el experto en la materia , conociendo el Estado de la Técnica hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte ,diseñar y aplicar una secuencia de "cristalización –recristalización" en donde es conocido que la influencia de la velocidad de enfriamiento es un factor critico y determinante para la obtención de cristales regulares y de buen tamaño (A menor velocidad de enfriamiento se

[1] **Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capitulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.**

obtienen cristales màs grandes y regulares) según lo divulgado en D3 a la forma cristalina de oxalato de escitalopram divulgada en D1, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio [1] por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica, obtener el método reclamado en la actual solicitud.

En consecuencia, carece de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Los argumentos expuestos en cuanto a la claridad de la solicitud son aceptados por este Despacho.

En cuanto a la novedad el solicitante exponer los siguientes argumentos:

- D1 no revela partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con un tamaño medio superior a 40 µm. Además no sugiere que dicha forma cristalina puede tabletearse por compresión directa.

- Además D2 no afecta la novedad de la actual solicitud ya que habla de citalopram y este es un compuesto diferente al escitalopram , ni revela que tenga mucho menos un tamaño de partícula superior a 40 µm.

En cuanto al nivel inventivo

- Los procesos que determinan el tamaño de partícula durante la cristalización conllevan a un complejo balance entre la nucleación y crecimiento cristalino y la persona versada en la materia no puede predecir que parámetros específicos producirán una deseada distribución de tamaño de partícula.

- Las partículas de oxalato de escitalopram son inventivas a la luz de D1 , ya que no hay un indicio en D1 , de cómo modificar el proceso de cristalización de oxalato de escitalopram para lograr dichas partículas, no hay indicación en D1 de cómo seleccionar parámetros en un proceso de cristalización para obtener cristales con un tamaño medio de partículas de acuerdo con los reivindicados.

- Se adjunta un documento con pruebas experimentales , en donde se demuestra que el método descrito en D1 produce cristales más pequeños y por lo tanto no permite solucionar el problema técnico planteado por la solicitud. D1 no da ninguna guía respecto de como obtener cristales más grandes .

- Si el documento D3 fuera relevante para el estudio del nivel inventivo de la presente invención , los métodos aquí reivindicados podían ser considerados obvios y evidentes para un técnico medio , es decir , si los parámetros del proceso de cristalización para obtener cristales con un tamaño medio departículas de acuerdo con las presentes reivindicaciones se encontraban allí sugeridos y/o enseñados de manera clara y directa y si dichos parámetros o efectos fueran predescibles.

En cuanto a la novedad , este Despacho admite el error cometido en cuanto a que la tabla del folio 156, muestra que los documentos D1 y D2 afectan la novedad de la actual solicitud. Sin embargo si nos remitimos al análisis de patentabilidad realizado, dichos documentos fueron tenidos en cuenta para el análisis del nivel inventivo de la solicitud (Ver folios 154-155 numeral 6.1),más no para la novedad de la invención.

210

En cuanto al nivel inventivo si bien es cierto que en D1 no se divulga que la forma cristalina presenta un tamaño de partícula superior a 40 µm, ni su proceso de obtención realizamos las siguientes aclaraciones .

1.) En este caso específico estaríamos hablando del desarrollo de formas cristalinas diferentes (polimorfos) de un compuesto ya conocido como es el oxalato de escitalopram. En este caso la materia reivindicada en la presente solicitud no ostenta el nivel inventivo necesario que demuestre un avance inesperado sobre el estado de la técnica, basado en el hecho que las ventajas atribuidas a la Forma cristalina del oxalato de escitalopram reivindicada tales como un tamaño de partícula mejorado no resultan sorprendentes para una persona medianamente versada en la ciencia farmacéutica, ya que se conoce en el estado de la técnica (D4) como una consecuencia lógica de la obtención de formas cristalinas diferentes de un compuesto la variación de sus propiedades, las cuales una vez establecidas permiten al preformulador adecuarlas para incorporar en formas posológicas.

2.) En cuanto al método de obtención de la forma cristalina del oxalato de escitalopram el solicitante argumenta que a partir de los documentos D1 y D3 no se pueden establecer los parámetros del método de preparación que se reclaman en la actual solicitud. Sin embargo el método de cristalización aquí descrito es dado por un método de enfriamiento , el cual es utilizado comúnmente en cualquier laboratorio de química y en donde se conoce de antemano que la velocidad de enfriamiento es critica para obtener cristales regulares y de buen tamaño. Ahora si bien es cierto que el establecimiento de dichas condiciones requiere una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación , lo que asegura la reproducibilidad del método para la preparación de cierta forma cristalina específica ; la especificación y control de factores como el solvente utilizado, la saturación la solución, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento entre otras resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en química [1] .

3.) En cuanto a los datos experimentales aportados por el solicitante a pesar de que demuestran que los cristales obtenidos presentan un tamaño de partícula màs grande y son màs regulares , estos resultados no son sorprendentes para el experto en la materia ya que es conocido en el estado de la tècnica (D3) que al utilizar un mètodo de cristalizaciòn en donde se controlan las condiciones del enfriamiento (velocidad de enfriamento lenta) , se obtienen cristales màs grandes y regulares.

[1] **Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capitulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.**

Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US 4,943,590	1-25	Nivel inventivo.
D3	Gran Enciclopedia Rialp	2-12	Nivel inventivo.
D4	FARMACIA PRACTICA REMINGTON. VOL 2. 17ª Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912- 1920).	1-25	1987.

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 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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiendo que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

CONCEPTO TECNICO No. 1257	**EXAMINADOR TECNICO** Código No.202075