

RAD: 11-158583- -9	FECHA: 2013-11-29 17:31:05
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 18
ACT: 519 PRESENTACION	

Abogado(a)/Señor(a)
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALFMAN

Asunto:	Radicación:	11-158583- -9
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	22346
	Folios:	18

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/035641				
Fecha de Presentación Internacional	20/05/2010				

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

Descripción:	Radicado No 11-158583-00000-0000	21/Noviembre/2011
Reivindicaciones:	1 – 78 del radicado No 11-158583-00000-0000	21/Noviembre/2011
Reivindicaciones:	1 – 18 del radicado No. 11-158583-00008-0000	22/Agosto/2013
Dibujos:	Radicado No 11-158583-00000-0000	21/Noviembre/2011
Prioridad:	US 61 179 923	20/Mayo/2009
	US 61 319 513	31/Marzo/2010

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

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago de tasa por reivindicación adicional se procede a estudiar las 18 reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “N-[2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-p-fenil-5'uridilil]-L-alanina 1 metiletil éster y proceso para su producción”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar fosforamitatos de nucleósido de fórmula 4 como agentes para enfermedades víricas, como inhibidores de replicación HCV en hepatitis C y el proceso para su preparación.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona procesos para la preparación del compuesto de fórmula 4, Rp-4, Sp-4, así como tales compuestos e intermediarios.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07H 19/10.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.

La reivindicación 1 no es clara porque se presentan características que son consideradas como divulgaciones implícitas, como en el presente caso los enantiómeros R y S del compuesto 4 y por tanto no puede considerarse que tales características sean esenciales. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias. Lo anterior aplica para las reivindicaciones 2 y 3.

La reivindicación 4 no es clara ya que una reivindicación de composición debe ser reclamada definiendo los componentes particulares, es decir principio activo y excipientes en cantidades específicas de cada uno de los mismos y que las distinguen del arte previo. Por lo anterior la reivindicación 13 a pesar de que se encabeza como composición, no puede considerarse como tal ya que no cumple con lo anteriormente señalado sino simplemente nombra el compuesto sp⁴. Lo anterior aplica a la reivindicación 12 también.

Las reivindicaciones 5 y 6 no son claras cuando mencionan “un compuesto cristalino” y “en el que el compuesto cristalino es Sp-4 cristalino monocíclico” porque no se observa una caracterización plena y concreta del cristal que supuestamente se reclama, esto es, no se observa una caracterización se encuentre principalmente dada por lo menos por los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°. Se sugiere adicionar las reivindicaciones 7 – 9 en la reivindicación 5.

Las reivindicaciones 10 y 11 no son claras cuando mencionan “como se muestra en la fig. ...” puesto que no es adecuado hacer referencia a las figuras sino que es necesario declarar específicamente lo que se pretende proteger. Se sugiere eliminar las referencias a las figuras y realizar las aclaraciones necesarias.

En el pliego reivindicatorio el término “aproximadamente” es ambiguo e impreciso por lo cual se sugiere eliminarlo del capítulo reivindicatorio para darle claridad al mismo.

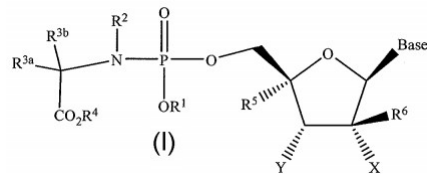
5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 20 de mayo de 2009.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente (s) documento (s) que anticipa (n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008121634	"Nucleoside phosphoramidate prodrugs"	09/Octubre/2008
D2	Libro	Farmacia Remington	1995

El documento D1 ¹ divulga (Pág. 35, renglones 60 – 72, Fl. 84) profármacos de fosforamidatos de derivados de nucleósido para el tratamiento de infecciones virales en mamíferos y procesos de preparación de compuestos de fórmula (I)



El documento D2 ^[2] enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“un compuesto representado por la fórmula 4:... en la que P* representa un átomo de fósforo quiral y en el que el compuesto es al menos 97% del estereoisómero S_p representado por la fórmula Sp⁻⁴... y no más de 3% del estereoisómero Rp representado por la fórmula Rp⁻⁴ⁿ”* (ver pág. 6 del radicado No. 11-158583-00008-0000).

La reivindicación 4 consiste en *“una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, y un medio farmacéuticamente aceptable”* (ver pág. 7 del radicado No. 11-158583-00008-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Compuesto representado por la fórmula 4: <i>S_P-4</i>	(pág. 695, ej. 25)
Composición farmacéutica que comprende el compuesto 4 y un medio farmacéuticamente aceptable.	Diferentes formas farmacéuticas y composiciones que comprenden los principios activos allí revelado junto con excipientes farmacéuticamente aceptables (pág. 660 – 665)

De acuerdo con la tabla anterior, el compuesto de fórmula 4 de la reivindicación 1 había sido revelado previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

¹

[1] URL: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040304&CC=WO&NR=2004018468A2&KC=A)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040304&CC=WO&NR=2004018468A2&KC=A 2.

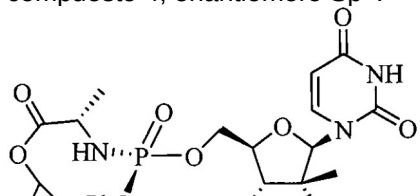
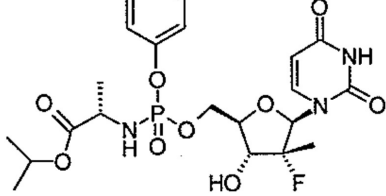
[2] A. R. Gennaro. “Remington Farmacia”. 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995, pág. 1907 – 1920. Trasladado en el examen de fondo.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 3 no mencionan alguna característica que haga nuevo el compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas. De igual manera las reivindicaciones independientes 13, 16 y su dependiente 17 y la reivindicación 18 por las razones anteriormente expuestas no cumplen con el requisito de novedad.

La reivindicación 5 consiste en “*un compuesto cristalino representado por la fórmula Sp^4 ...*” (ver pág. 7 radicado No. 11-158583-00008-0000)

La reivindicación 6 consiste en “*el compuesto cristalino de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto cristalino es Sp^4 cristalino monocíclico*”

La reivindicación 8 consiste en “el compuesto cristalino de acuerdo con la reivindicación 5, que tiene reflexiones XRPD 2θ (°) en aproximadamente...”

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto cristalino del compuesto 4, enantiómero Sp⁴:  Sp-4	 (pág. 695, ej. 25)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
que tiene reflexiones XRPD 2θ (°) en aproximadamente: (1) 5.2, 7.5, 9.6, 16.7, 18.3 y 22.2 (2) 5.0, 7.3, 9.4 y 18.1 (3) 4.9, 6.9, 9.8, 19.8, 20.6, 24.7 y 26.1 (4) 6.9, 9.8, 19.7, 20.6 y 24.6 (5) 5.0, 6.8, 19.9, 20.6, 20.9 y 24.9, o (6) 5.2, 6.6, 7.1, 15.7, 19.1 y 25.0	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 5, 6 y 8 porque divulga el compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (pág. 695, ej. 25).

2do Art 45.

de la técnica más cercano:

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 5, 6 y 8 y el compuesto del documento D1, consiste en que tiene reflexiones XRPD 2θ (°) en aproximadamente: (1) 5.2, 7.5, 9.6, 16.7, 18.3 y 22.2, (2) 5.0, 7.3, 9.4 y 18.1, (3) 4.9, 6.9, 9.8, 19.8, 20.6, 24.7 y 26.1, (4) 6.9, 9.8, 19.7, 20.6 y 24.6, (5) 5.0, 6.8, 19.9, 20.6, 20.9 y 24.9, o (6) 5.2, 6.6, 7.1, 15.7, 19.1 y 25.0.

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

Según la descripción de la solicitud (capítulo descriptivo, pág. 115, ej. 23, pág. 120, ej. 27 y pág. 127, ej. 31) el efecto técnico que logra proporcionar el compuesto cristalino Sp-4, es mejor estabilidad a temperaturas elevadas y humedad relativa y mejor estabilidad acuosa.

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

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener un cristal del compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico con distintas propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad a temperaturas elevadas y humedad relativa y mejor estabilidad acuosa.

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

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud en donde se detallan las características del cristal del compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico, (pág. 115, ej. 23, pág. 120, ej. 27 y pág. 127, ej. 31) se encuentra en forma resumida que:

La solicitante presenta formas de obtención por cristalización del compuesto en su forma cristalina, particularmente del enantiómero Sp⁴, y señala patrones de análisis de difracción de rayos X de polvo con picos característicos en espacios interplanos (d) para las diferentes formas 1 a 5 (ver pág. 100 – 107), pero no se evidencian propiedades fisicoquímicas ventajosas tales como, por ejemplo, velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica, higroscopicidad, solubilidad demostrada, entre otras, que indiquen que la forma cristalina pueda tener un efecto técnico superior respecto del compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico, ya conocido en el estado de la técnica cercano.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas en las propiedades fisicoquímicas del cristal del compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico en su forma Sp⁴, reclamado en la actual solicitud, con respecto al compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico divulgado en D1.

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

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica

habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (pág. 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico 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 (página 1915 col. izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulga isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico, y que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (pág. 1915 - 1917). De tal manera, no es posible concluir que la identificación del cristal reclamado en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales del cristal de isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico en su forma Sp⁴, con respecto al mismo compuesto conocido con anterioridad en D1 que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado con la estabilidad y la solubilidad.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D2, al compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico divulgado en D1, con el fin de determinar la existencia de una forma cristalina Sp⁴ del isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico, tal como la reivindicada.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 5, 6 y 8 y sus dependientes 7 y 9 – 12 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008121634	1 – 4 5 – 12	Novedad Nivel Inventivo
D2	Farmacia Remington	5 – 12	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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



JESUS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-12-03

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

n
s
—

Remington 2

FARMACIA

n
s
1
2
r

17^a edición

EDITORIAL MEDICA
panamericana

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

Título del original en inglés
REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17th 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.
efectuado 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

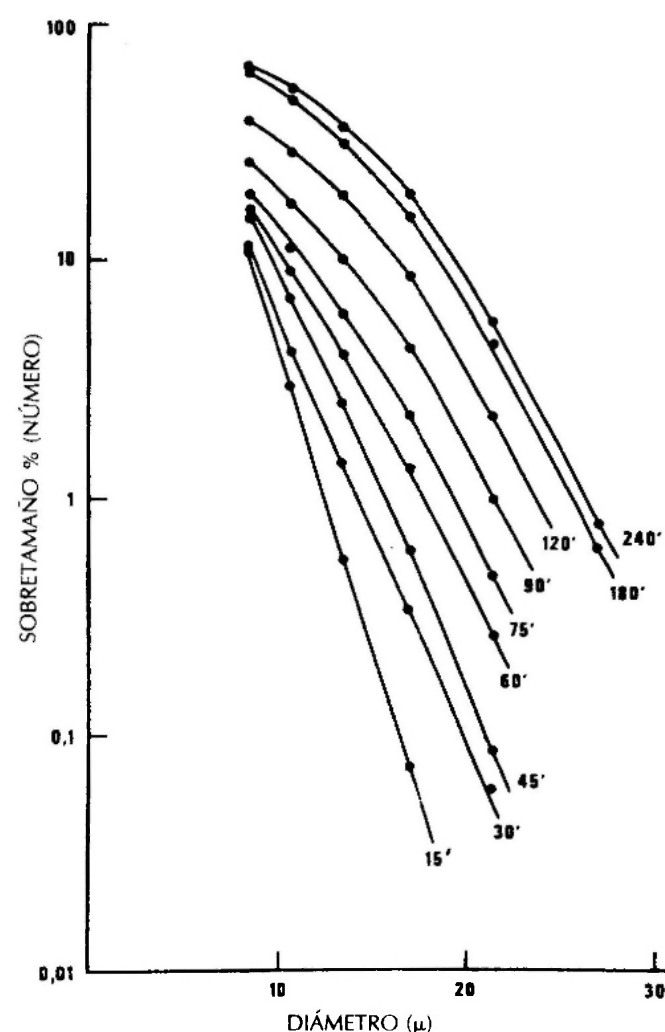


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

(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 elemen-

artí-
en-
eri-



**FORMA I
SUSPENSIÓN INICIAL**



**FORMA I
SUSPENSIÓN A LAS 6 HORAS**

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

to o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el 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 experimenta-

ción. 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 vídrioso, la estabilización de formas metaestables, 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 formulación.

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:³

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 induciendo un superenfriamiento. El superenfriamiento puede inducirse con una muestra pequeña, manteniendo el trozo 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) Calientese una muestra del compuesto sobre una placa

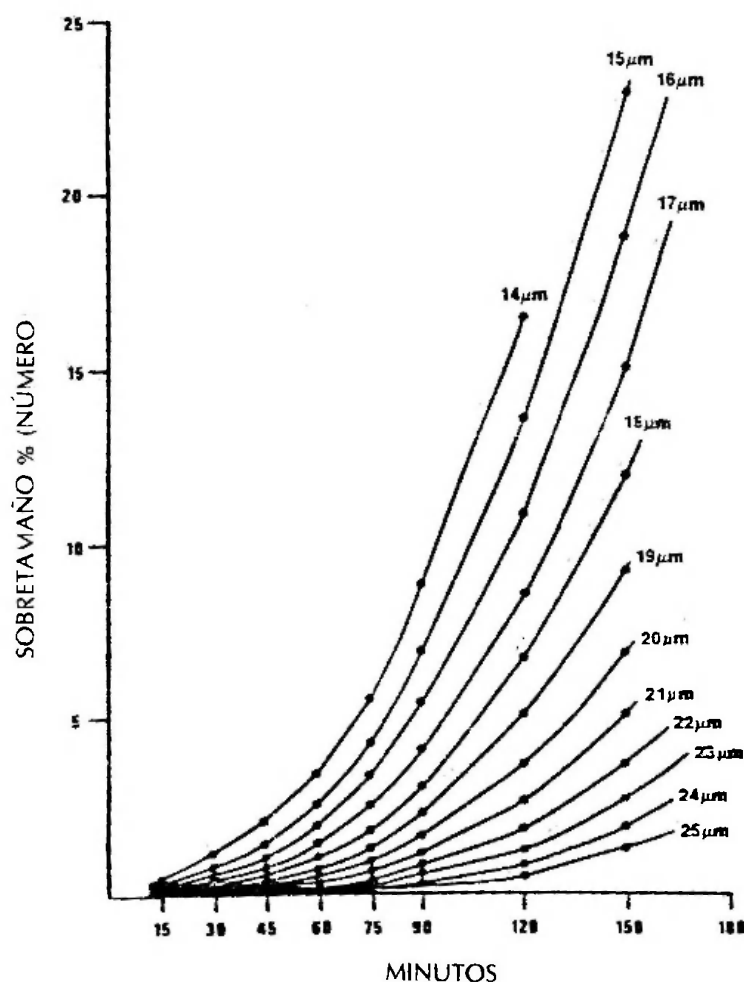


Fig. 76-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

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

c) Sublímbese 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 polimorfos, 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

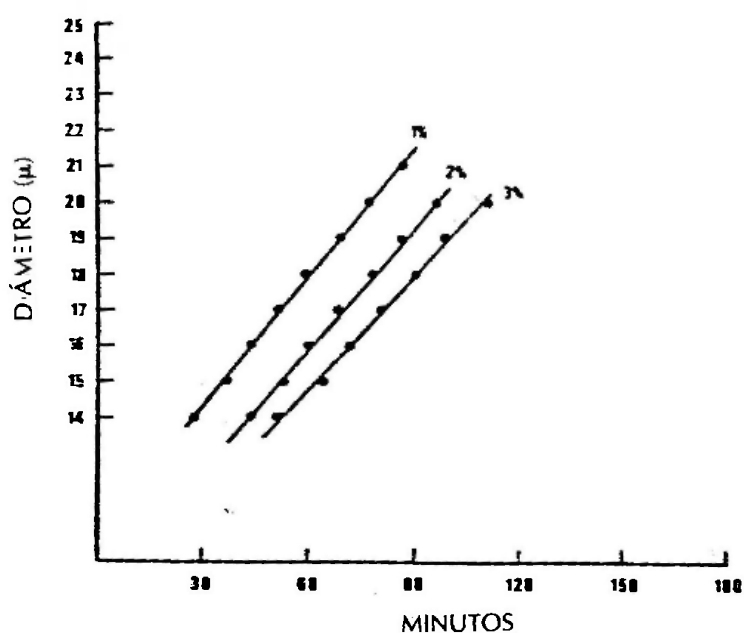


Fig. 76-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

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) Recrístalícese 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-

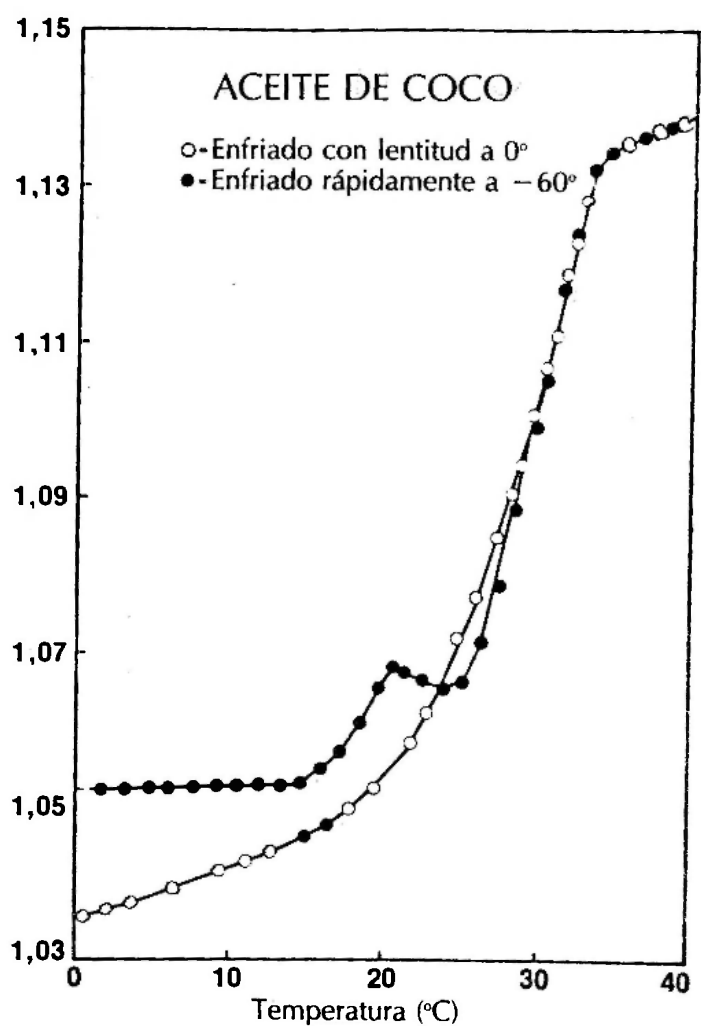


Fig. 76-7. Curvas dilatométricas, aceite de coco (teobroma) enfriado con lentitud y con rapidez.

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

Métodos térmicos. La calorimetría de 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 Higuchi⁴ 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 gama 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 microscopía 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

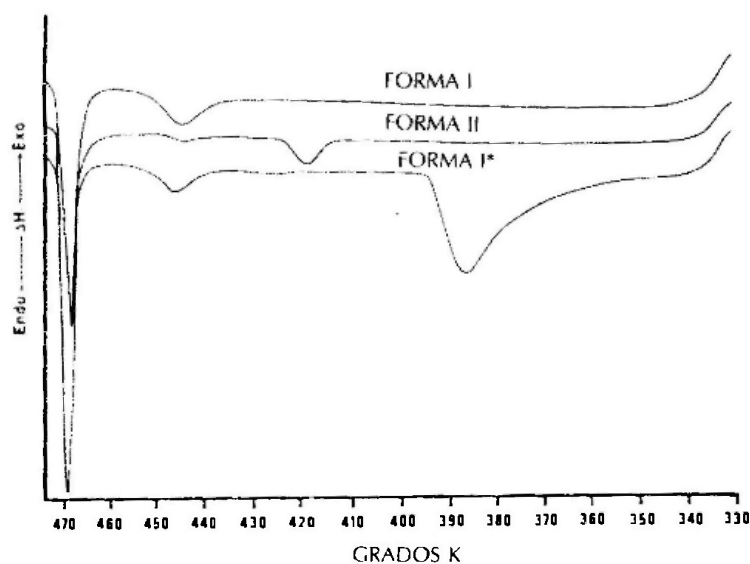
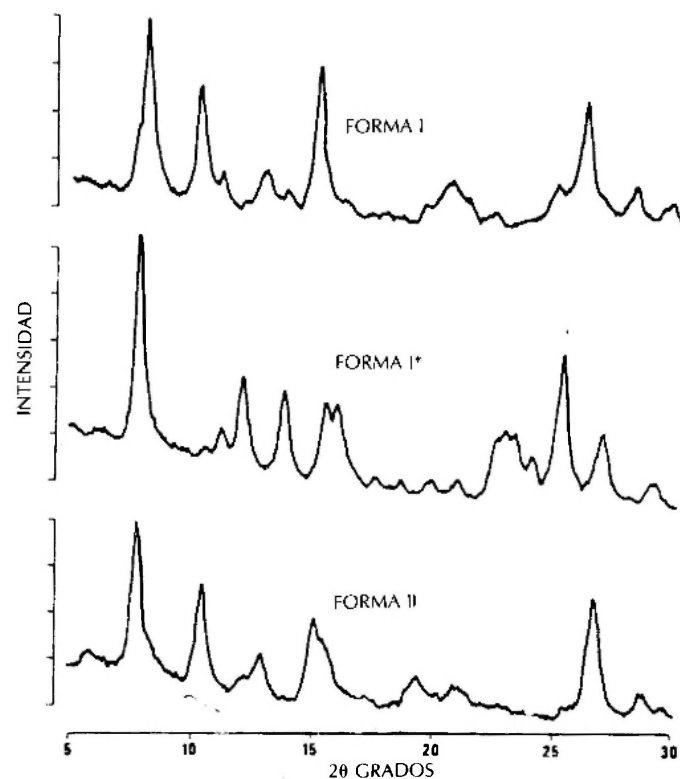


Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, I* y II de SK&F 30097.

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:

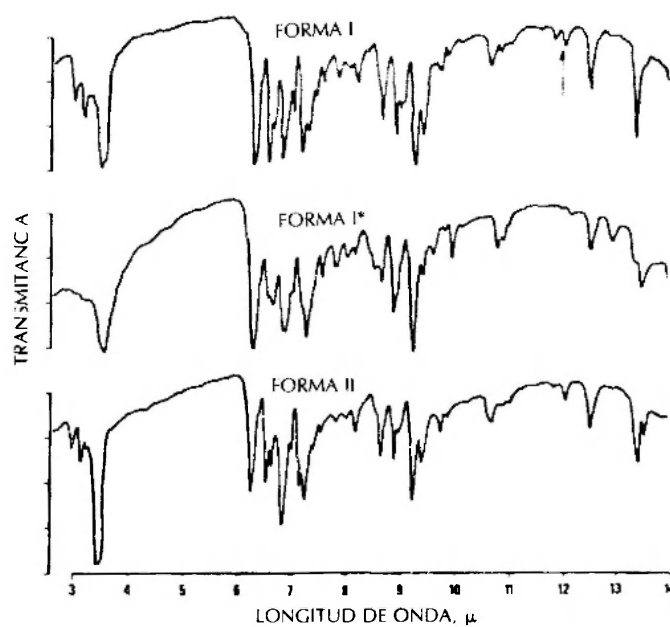


Fig. 76-10. Espectros infrarrojos de las formas I, I* y II de SK & F 30097.

dc/dt = AD/Vh (Cs - Ct)

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 Cs y Ct, las concentraciones del soluto a saturación y en el momento t, respectivamente. La ecuación se reduce a:

dc/dt = AD/Vh Cs

para las condiciones experimentales donde Cs > Ct. 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 Cs 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

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

Poli-morfo	Temp. de transición (°C) a la forma A	Calor de disolución kcal/mol	ΔG _T , cal/mol ^a	ΔS _{sol} , e.s.u.	ΔS _{trans} , e.s.u. ^a
A	—	21.8	—	—	—
B	88	15.4	-774	-18	-17
C	50	17.2	-465	-13	-14

^a Calculado para la conversión al polimorfo A.

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 76-1⁵.

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

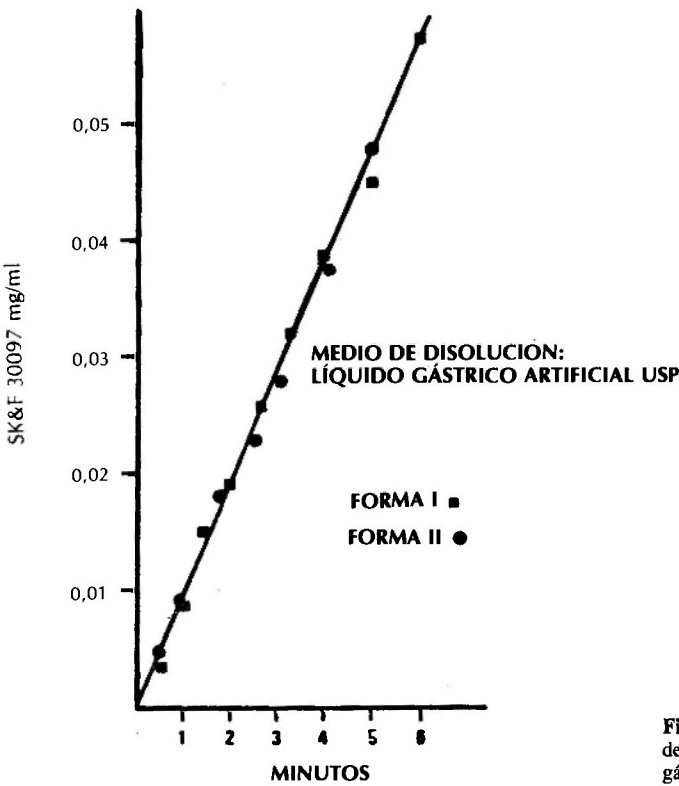


Fig. 76-11. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en líquido gástrico artificial.

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

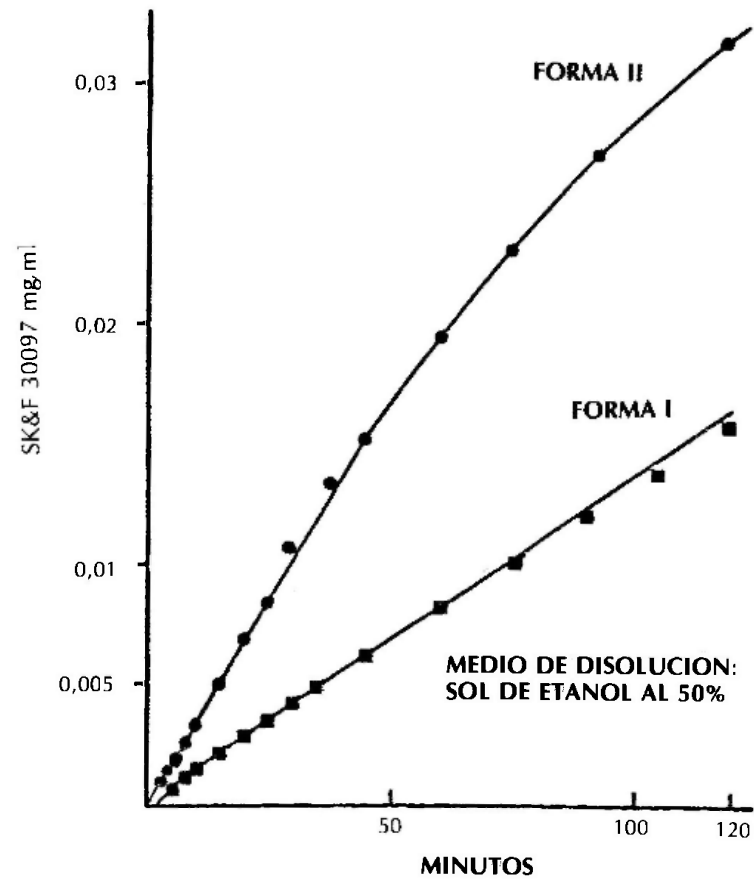


Fig. 76-13. Curvas de disolución del polimorfo C de palmitato de cloranfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y agua a 30, 20, 15 y 6°. Clave: 30°, ○—○; 20°, ■—■; 15°, △—△; 6°, ●—●.

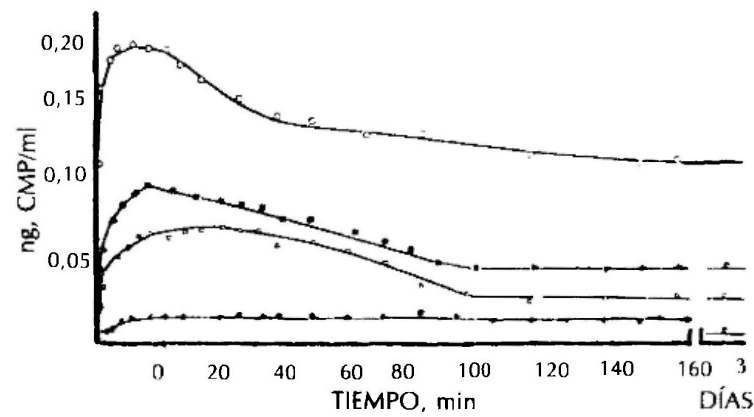
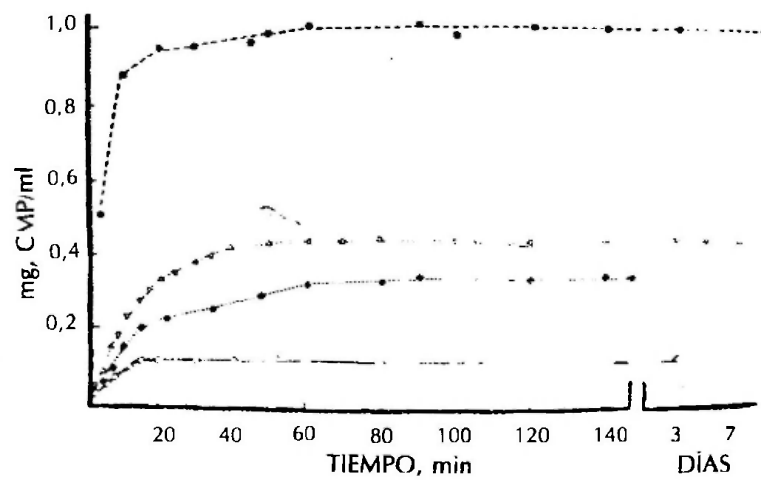


Fig. 76-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B de palmitato de cloranfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y agua 30 y 38°. Clave: Polimorfo A, 30°, ○—○; polimorfo B, 30°, △—△; polimorfo A, 38°, ◆—◆; polimorfo B, 38°, ⊖—⊖.



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

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:

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

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

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-

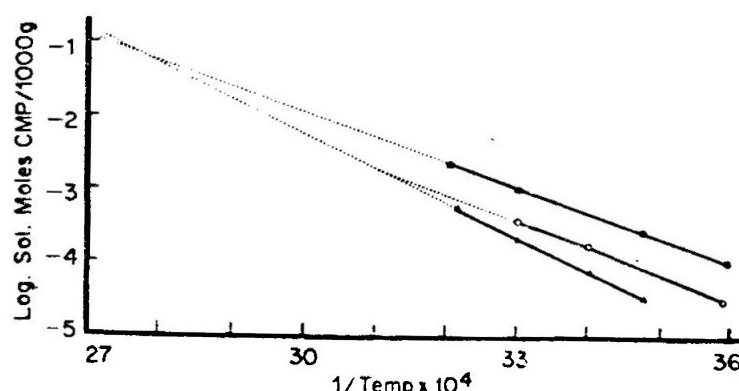


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C de palmitato de cloranfenicol. Clave: Polimorfos A $\rightarrow$ $\circ$; B $\rightarrow$ $\bullet$ y C $\rightarrow$ $\circ$.