

PBX: (57-1) 236-9561 / 530-0936 / 531-0652
Fax: (57-1) 530-0958
www.estrategiajuridica.net
Carrera 11 # 84 - 42 Int. 9
Bogotá D.C., Colombia.



Bogotá D.C. Octubre 8 de 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-019920- -00003-0000

Fecha: 2007-10-08 11:45:49 Dep. 2020 NUECREACIONES
Clase: 3 PATENTES Lvs: 1 REGDEPOSITO
Act: 31. RECIBION Folios: 2

Doctora

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Ciudad

Referencia: Radicación: No. 2006-019920

Patente de Invención: Forma cristalina gamma-d del clorhidrato de la ivabradina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen

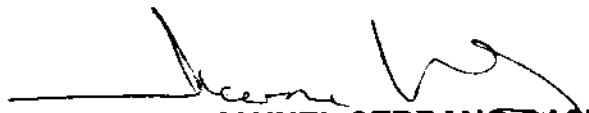
Asunto: Solicitud Examen de Patentabilidad

Publicación: Gaceta 577, Junio 29 de 2007

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, identificado con la cédula de ciudadanía No. 79'875.670 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional de abogado No. 124.953 del C.S. de la J., en calidad de apoderado de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, por medio del presente escrito me dirijo a su Despacho a fin de solicitar dentro del término legal se lleve a cabo el examen de patentabilidad de la solicitud de la referencia, de conformidad con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

Acompaño recibo de caja número 07-82,330 que acredita el pago de las tasas correspondientes por valor de \$404.000.

De Usted, atentamente,



JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

C.C. No. 79'875.670 de Bogotá D.C.

T.P. No. 124.953 del C.S. de la J.

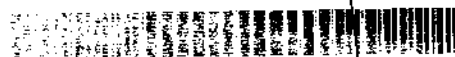
77

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 82,330
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



REGISTRO DE PATENTES DE INVENCION
REGISTRO DE MARCAS
REGISTRO DE DISEÑOS INDUSTRIALES
REGISTRO DE MODELOS DE UTILIDAD

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47350833	05/10/2007	1,616,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47350834	05/10/2007	614,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47350835	05/10/2007	33,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	404,000.00
		TOTAL :	\$ 404,000.00

CUATROCIENTOS CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-19920

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **577** DE

FECHA **29 DE JUNIO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **27 DE SEPTIEMBRE DE 2007**

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X



⑪ Numéro de publication : **0 534 859 A1**

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑰ Numéro de dépôt : **92402630.5**

⑱ Date de dépôt : **25.09.92**

⑮ Int. Cl.⁵ : **C07D 223/16, C07D 405/12,**
C07D 491/056, A61K 31/55,
// (C07D491/056, 317:00,
223:00), (C07D491/056,
319:00, 223:00)

⑳ Priorité : **27.09.91 FR 9111894**

㉑ Date de publication de la demande :
31.03.93 Bulletin 93/13

㉒ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LJ LU NL
PT SE

㉓ Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

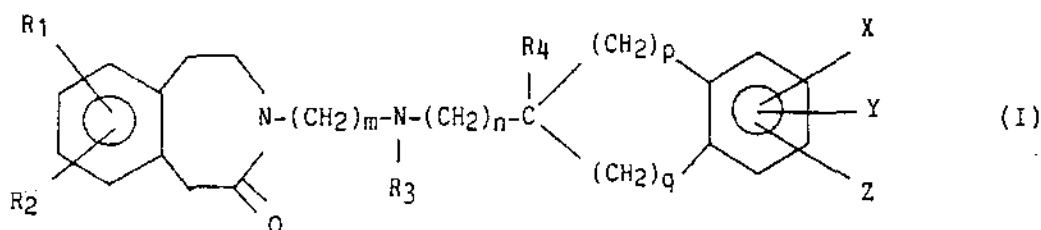
㉔ Inventeur : **Peglion, Jean-Louis**
5 Allée des Bégonias
F-78110 Le Vesinet (FR)

Inventeur : **Vian, Joel**
12 Avenue Sainte Marie
F-92370 Chaville (FR)
 Inventeur : **Vilaine, Jean-Paul**
21 rue des Vallées
F-92290 Chatenay Malabry (FR)
 Inventeur : **Villeneuve, Nicole**
135 rue Danton Bat A1
F-92500 Rueil Malmaison (FR)
 Inventeur : **Janiak, Philip**
11 rue A. Antonini
F-92110 Clichy (FR)
 Inventeur : **Bidouard, Jean-Pierre**
5 Résidence Croix Blanche
F-92380 Chilly Mazarin (FR)

㉕ Mandataire : **Reverbori, Marcelle**
Adir et Compagnie, 1, rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

㉖ **3-Benzazépin-zones substituées par un groupe benzocyclobutyl- ou indanyl-alkyl-amino-alkyle,**
utiles dans le traitement des affections cardiovasculaires.

⑤⑦ Composés de formule (I) :



dans laquelle p et q, identiques ou différents, représentent 0, 1 ou 2 à condition que la somme p + q soit égale à 1 ou 2.

Ces composés sont utiles dans le traitement des affections cardiovasculaires.

EP 0 534 859 A1

- 5
3,25 ppm ; doublet ; 1H ;
3,05 ppm ; triplet ; 2H ;
2,8-2,3 ppm ; doublet, multiplet et triplet ; 5H ;
2,3 ppm ; singulet ; 3H ;
1,75 ppm ; multiplet ; 2H.

10 **EXEMPLE 2**

(+) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxybenzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino]propyl}
1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one

- 15 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant la forme optiquement active (+), dédoublée sous forme de sel de (d) camphosulfonate, du composé obtenu au stade A de l'exemple 1, on obtient :

STADE A : (+) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amine

- 20 On fait réagir la (R,S) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amine obtenue au stade A de l'exemple 1 avec une quantité équimolaire de l'acide (d) camphosulfonique dans l'éthanol. Après évaporation sous vide du solvant, le sel est recristallisé une première fois dans l'acétate d'éthyle puis dans l'acétonitrile jusqu'à l'obtention de l'énantiomère (+) avec une pureté optique supérieure à 99 % (évaluation par Chromatographie Liquide Haute Performance sur colonne CHIRALCEL®OD).
25 Point de fusion ((d) camphosulfonate) : 160-162 °C.
Pouvoir rotatoire (concentration : 1 % dans le DMSO).

λ nm	$[\alpha]_{20,5}^{\circ}$
589	+ 32,0 °
578	+ 33,7 °
546	+ 39,7 °
438	+ 83,9 °
365	+195,6 °

STADE B : 7,8-diméthoxy 3-{3-(iodo)propyl} 1,3-dihydro 2H 3-benzazépin 2-one

- 40 **STADE C :** (+) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino]propyl} 1,3-dihydro 2H 3-benzazépin 2-one.

- 45 Le sel de (d) camphosulfonate du composé obtenu au stade A en solution dans l'acétate d'éthyle est préalablement basifié à l'aide d'hydroxyde de sodium, puis la phase organique est séparée, lavée, séchée sur sulfate de sodium anhydre, et évaporée avant d'être mise en réaction selon le stade C de l'exemple 1.

STADE D : Dibenzoyltartrate de l'isomère (+) du 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino]propyl} 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

- 50 Point de fusion : 104-106 °C.
Solvant de recristallisation du sel de dibenzoyltartrate : H₂O.
Pouvoir rotatoire (base, concentration : 1 % dans le CHCl₃).

55

λ nm	$[\alpha]_{20,5}^{\circ}\text{C}$
589	+ 3,9 °
578	+ 4,4 °
546	+ 4,9 °
436	+ 8,10 °
365	énergie insuffisante

STADE E : Monochlorhydrate de l'isomère (+) du 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthylamino)propyl] 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

A 0,7 g de (+) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthylamino)propyl] 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one, on ajoute 14,9 ml d'HCl 0,1 N. On agite, filtre, concentre et recristallise dans 5 ml d'acétonitrile. On obtient 0,5 g de monochlorhydrate correspondant (rendement : 66 %).

Point de fusion (instantané) : 135-140 °C.

Pouvoir rotatoire (1 % dans le DMSO)

λ nm	$[\alpha]_{21}^{\circ}\text{C}$
589	+ 7,8 °
578	+ 8,0 °
546	+ 9,0 °
436	+ 15,3 °
365	+ 27,8 °

EXEMPLE 3

(-) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxybenzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino}propyl] 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

De façon analogue à l'exemple 2, mais en utilisant la forme optiquement active (-), dédoublée sous forme de sel de (1)-camphosulfonate, du composé obtenu au stade A de l'exemple 1, on obtient :

STADE A : (-) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amine

Point de fusion ((1) camphosulfonate): 160-162 °C.

Pouvoir rotatoire (concentration : 0,85 % dans le DMSO).

λ nm	$[\alpha]_{20,5}^{\circ}\text{C}$
589	- 32,2 °
578	- 34,1 °
546	- 39,9 °
436	- 84,5 °
365	- 198,1 °

STADE B : 7,8-diméthoxy 3-[3-(iodo)propyl] 1,3-dihydro 2H 3-benzazépin 2-one

STADE C : (-) 7,8-diméthoxy 3-[3-{N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino}propyl] 1,3-dihydro 2H 3-benzazépin 2-one

STADE D : Dibenzoyltartrate de l'isomère (-) du 7,8-diméthoxy 3-[3-{N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino}propyl] 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

Point de fusion (dibenzoyltartrate) : 104-106 °C.

Solvant de recristallisation du sel de dibenzoyltartrate : H₂O.

Pouvoir rotatoire (concentration : 0,85 % dans le DMSO).

λ nm	[α] _{20,5 °C}
589	- 4,3 °
578	- 4,6 °
546	- 5,0 °
436	- 8,50 °
365	énergie insuffisante

STADE E : Monochlorhydrate de l'isomère (-) du 7,8-diméthoxy 3-[3-{N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthylamino)propyl] 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

En opérant comme dans l'exemple 2 stade E, on obtient avec un rendement de 50 % le monochlorhydrate attendu.

Point de fusion (instantané) : 135-140 °C.

Pouvoir rotatoire (1 % dans le DMSO).

λ nm	[α] _{21 °C}
589	- 6,0 °
578	- 6,2 °
546	- 7,2°
436	- 13,5 °
365	- 26,5 °

EXEMPLE 4

(R,S) 7,8-diméthoxy 3-[3-{N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl]amino} propyl] 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant à l'étape A₂ du stade A le chloroformate d'éthyle par le chlorure de benzoyle, on obtient successivement :

STADE A : (R,S) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(benzyl)amine

Rendement : 90,4 %.

ETAPE A₁

Chlorhydrate de (R,S) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl]amine

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

DIRECTORES

Alfonso R. Gennaro, Presidente	Thomas Medwick
Grafton D. Chase	Edward G. Rippie
Ara Der Marderosian	Joseph B. Schwartz
Glen R. Hanson	H. Seve White
Daniel A. Hussar	Gilbert L. Zink

AUTORES

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

Gerente de edición

John E. Hoover, BSc (Pharm)

Asistente editorial

Bonnie Brigham Packer, RNC, BA

Coordinador

Allen Mishler 1985-1995

19ª edición

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

83
Remington

FARMACIA

TOMO 2

19ª edición

Alfonso R. Gennaro

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



EDITORIAL MEDICA
panamericana

MARCELO T. DE ALVEAR 2145 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO

[Handwritten signature]



Forma I
Suspensión inicial



Forma I
Suspensión después de las 6 horas

Fig. 83-4. Micrografías que muestran el cambio de tamaño de los cristales para una suspensión de la Forma I de una droga experimental.

de una misma entidad química. Si se presume que el pH gástrico oscila entre 1 y 3 y el del intestino delgado entre 7 y 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a) se absorberán con mayor rapidez en el estómago, mientras que las drogas más básicas (pK_a) sólo harán en el tracto intestinal. Sin embargo, existen excepciones. Algunos compuestos poseen bajos coeficientes de partición o se encuentran altamente ionizados dentro de la totalidad de espectro de pH fisiológico, pero de todos modos se asocian con un buen grado de biodisponibilidad.

Polimorfismo

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

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

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

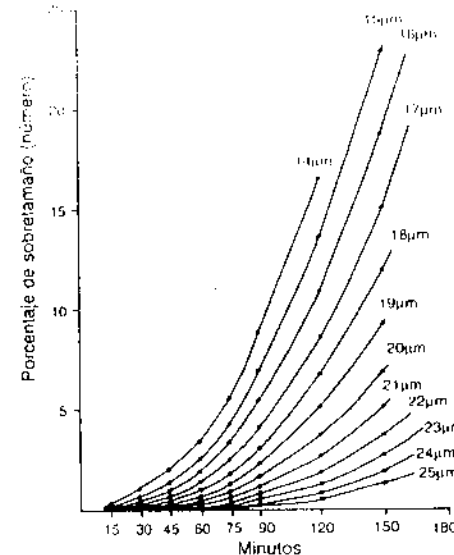


Fig. 83-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

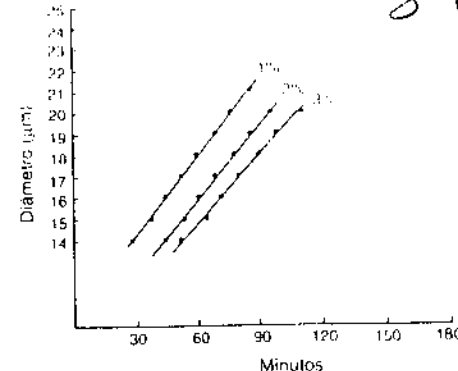


Fig. 83-6. Velocidad de crecimiento de la Forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

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

La tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. Por lo general se utilizan los siguientes procedimientos para inducir la cristalización en forma metaestable:³

1. Fundir completamente una pequeña cantidad del compuesto en un portobjeto y observar la solidificación entre placas enfriadas. Si después de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o inducida por la siembra o el raspado, es probable que del compuesto existan como mínimo dos formas polimórficas. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un sobreenfriamiento. Este puede inducirse mediante el uso de

una muestra pequeña, manteniendo el fundido durante aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 10°C por arriba del punto de fusión, separar en forma cuidadosa el compuesto evitando el shock físico antes de observarlo y enfriarlo con rapidez.

2. Calentar una muestra del compuesto sobre una placa caliente y observar si durante el calentamiento se produce una transformación sólido-sólido.

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

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

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

Una vez establecida la presencia de polimorfismo se cuenta con procedimientos que permiten al preformulador preparar las diversas formas en pequeñas cantidades para una evaluación ulterior y adaptación para la incorporación en formas farmacéuticas.

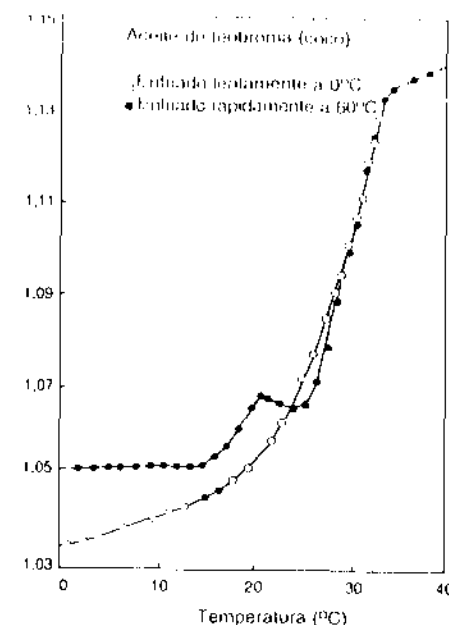


Fig. 83-7. Curvas dilatométricas, acetato de teobromina (cacao) con enfriamiento lento y rápido.

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

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

Métodos en platina caliente. El uso de una placa de polarización, equipada con una platina caliente o fría, es sumamente útil para la investigación de polimorfos. Un observador

experimentado puede determinar rápidamente 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 establecer si el polimorfismo es una vez hacia una forma de dosificación óptima.

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

Espectroscopia infrarroja. Este procedimiento es útil para la identificación de los polimorfos. Deben utilizarse muestras sólidas, dado que los polimorfos de un compuesto presentan espectros idénticos en solución. La técnica puede utilizarse para la identificación cualitativa y cuantitativa.

Métodos térmicos. Se utilizaron las técnicas de calorimetría de rastreo diferencial y el análisis térmico diferencial para la identificación de polimorfos. En ambos métodos, la pérdida o la ganancia de calor resultante de transiciones físicas o químicas que se producen en una misma muestra se registran en función de la temperatura o medida que la sustancia es calentada con una velocidad uniforme. Las transiciones de las fases producen cambios entálpicos, endotérmicos y exotérmicos. Por ejemplo, la fusión, la sublimación, la transición sólido sólido y la pérdida de agua generalmente provocan efectos endotérmicos, mientras que la cristalización produce efectos exotérmicos. El análisis térmico permite calcular los parámetros termodinámicos para los sistemas evaluados. Es posible obtener calores de fusión y determinar el índice de conversión de los polimorfos.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin y Higuchi¹⁰ utilizaron la dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del acetato de teobromina (cacao) a través de la determinación de su volumen específico rápidamente calentado y enfriado en función del aumento de la temperatura. La presencia de la forma metaestable se expresó por una contracción en el rango de la temperatura de 20 a 24°C. Este fenómeno se ilustra en la figura 83-7. La dilatometría es un método sumamente impreciso, muy engorroso e inseguro mucho tiempo. La dilatometría no se utiliza en forma generalizada.

El polimorfismo a veces se estudia mediante resonancia magnética con protones, resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica.

Los polimorfos pueden clasificarse en uno de dos tipos: *1) entálpico* o *2) entálico*. Una forma polimórfica puede convertirse irreversible en otra a través de una modificación de la temperatura o la presión, por ejemplo, el azul y el *1,2-dicloroquin* o una forma polimórfica es inestable en cualquier condición de tempera-

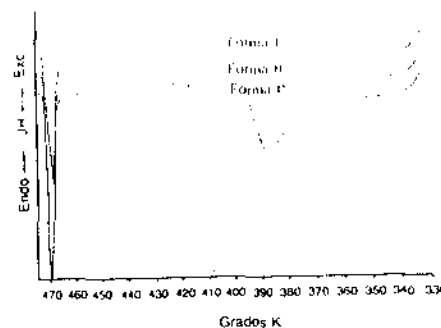


Fig. 83-8. Termogramas para las Formas I, I' e II de SK&F 30097.

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

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

Las pruebas de disolución pueden utilizarse en una fase inicial para revelar diferencias en las solubilidades de equilibrio aparentes siempre que se utilice

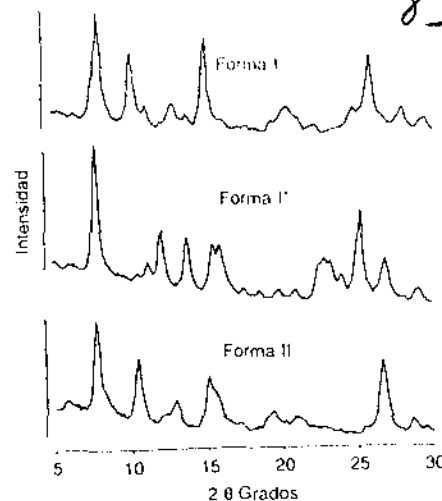


Fig. 83-9. Difractogramas de rayos X para las Formas I, I' e II de SK&F 30097.

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

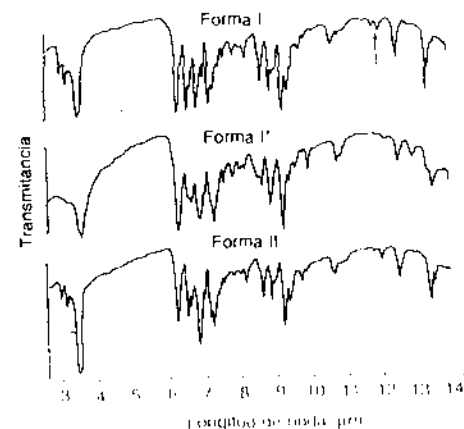


Fig. 83-10. Espectros ultravioleta de las Formas I, I' e II de SK&F 30097.

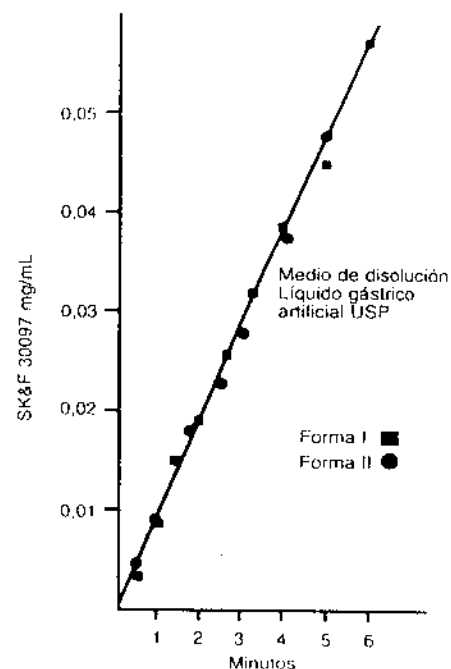


Fig. 83-11. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en el líquido gástrico artificial.

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

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

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

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

para las condiciones experimentales en donde $C_t \ll C_s$. Dado que D es una propiedad de la molécula de soluto y del disolvente, este parámetro es independiente de la forma en estado sólido. Las condiciones experimentales pueden ser seleccionadas de manera que A/V y h se mantengan constantes para un tipo de

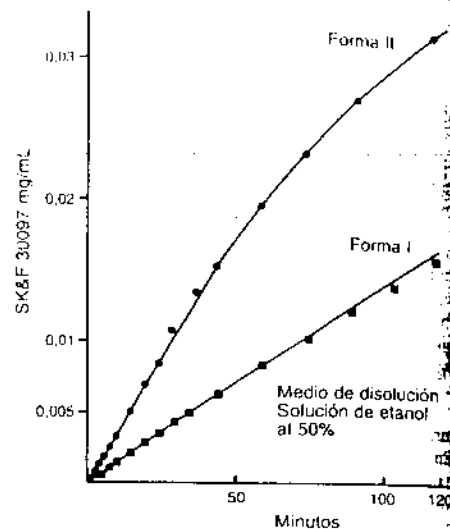


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en una solución de etanol al 50%.

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

Se determinó el comportamiento de solubilidad y disolución de varios polimorfos del palmitato de cloramfenicol. Las figuras 83-13 y 83-14 ilustran los datos obtenidos a diversas temperaturas. El comportamiento de disolución muestra que los máximos valores obtenidos representaron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, la obtención de datos a diversas temperaturas permitiría calcular las cantidades termodinámicas implicadas en la transición de la forma metaestable a la forma estable. En la figura 83-15 se ilustra un gráfico en el que se relacionan los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación en línea recta permite calcular los calores de la solución para las diversas formas y además, por extrapolación, determinar un valor aproximado de la temperatura de transición para las distintas formas. Estos valores se encuentran en el cuadro 83-1.²

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

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

Esta ecuación relaciona la solubilidad, C_s , de las formas polimórficas a una temperatura dada, T , con

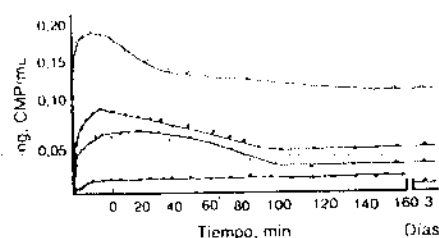


Fig. 83-13. Curvas de disolución del polimorfo C del palmitato de cloramfenicol en alcohol n-butílico al 35% y en agua a 30°C, 20°C, 15°C y 6°C. Símbolos: 30°C, ○—○; 20°C, ■—■; 15°C, △—△; 6°C, ●—●.

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

$$\Delta S_f = \frac{\Delta H_{f, A} - \Delta G_f}{T} \quad (6)$$

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

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

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

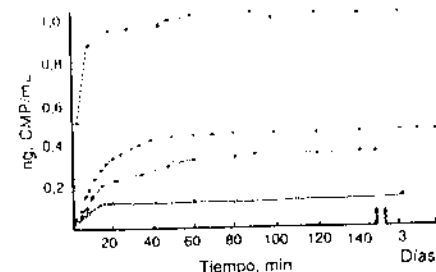


Fig. 83-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B del palmitato de cloramfenicol en alcohol n-butílico al 35% y en agua a 30°C y 38°C. Símbolos: polimorfo A, 30°C, ○—○; polimorfo B, 30°C, △—△; polimorfo A, 38°C, ●—●; polimorfo B, 38°C, ■—■.

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

Solubilidad

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

Cuadro 83-1. Valores termodinámicos calculados para los polimorfos A, B y C del palmitato de cloramfenicol²

Polimorfo	Temperatura de transición (°C) a la forma A	Calor de la solución, kcal/mol	MW , g/mol ^a	ΔS_{sol} , eu	ΔS_{trans} , eu ^b
A		21.8			
B	82	18.4	311	18	19
C	50	17.2	465	13	11

^a Calculado para la conversión al polimorfo A.

82

FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA

TOMO I

Dr. José Helman

CIA. EDITORIAL CONTINENTAL, S. A. DE C. V., MEXICO

DISTRIBUIDORES:

ESPAÑA-ARGENTINA-CHILE-VENEZUELA-COLOMBIA-PERU

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

99
66

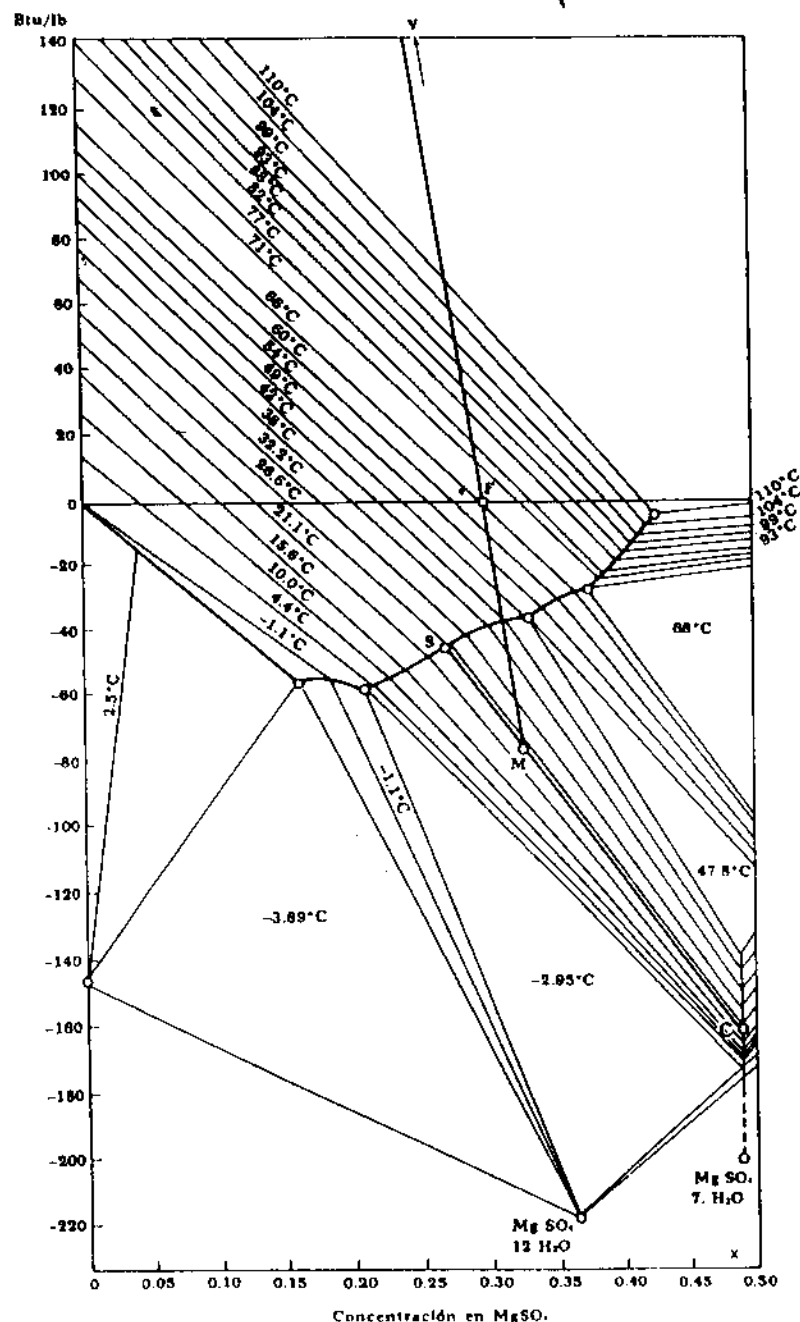


Fig. 30.42. Diagrama entalpía-concentración. $MgSO_4 - H_2O$ (91).

concentración en sal, ubicamos el punto V. El punto correspondiente a la alimentación también se conoce (F).

A 15 mm de Hg, la temperatura de ebullición del agua es de 17.5°C, que sumada al valor de ascenso ebulloscópico nos da como temperatura en la cámara del cristizador 22.5°C. De tablas de vapor encontramos que a esa temperatura y a una presión de 15 mm Hg, la entalpía del vapor es de

$$608 \text{ cal/kg}$$

Las coordenadas del punto V, son entonces

$$H = 608 \text{ cal/kg} \quad x = 0$$

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

Las coordenadas del punto F (Fig. 30.42), son

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

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

$$H = -43.9 \text{ cal/kg} \quad x = 0.33$$

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

$$\text{heptahidrato} \quad H = 85.5 \text{ cal/kg} \\ x = 0.488$$

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

La masa de suspensión puede obtenerse a través del siguiente cálculo:

$$30\,000 \times 0.3 = M \times 0.33 \\ M = 27\,272 \text{ kg/h}$$

La masa de vapor formado será

$$30\,000 - 27\,272 = 2\,728 \text{ kg/h}$$

Las masas de cristales y solución final resultan de

$$27\,272 \times 0.33 = C \times 0.488 + S \times 0.275 \\ 27\,272 = C + S$$

resolviendo, nos queda

$$S = 19\,204 \text{ kg/h}$$

$$C = 8\,068 \text{ kg/h}$$

A los mismos resultados hubiéramos llegado por lectura de segmentos y aplicación de la regla de la palanca

$$\frac{S}{C} = \frac{13}{31} \quad \frac{S}{S + C} = \frac{13}{44} = 0.29545$$

$$S = 27\,272 \times 0.29545 = 8\,057 \text{ kg/h}$$

$$C = 19\,215 \text{ kg/h}$$

30.9. POLIMORFISMO

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

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

Handwritten signature or mark.

de la
sion (v
o
120)
ario
ula
ru
cc
11

1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 26

...por
...el
...129,
...electro
...mus
...todos

Indicador

medir
en
ambos
estros, pr
ción, inv
ortando
del p
atom
pr
den tr
en f

the President

...la
...da
...ba

de

10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531
 532

la
(
o
120)
World
Sula



44

Espectro
y mu
A todos
estros)
y cu
Andrés
nuestras
medir
en
cambios
estros, pr
ción, inv
virtando
del p
Dilatoma
una pr
den tr



3

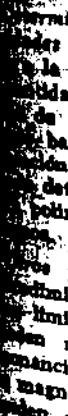


NOTES

ambles

...pr
...inv
...ando
...del p
...atom
...pr
...tr
...en f

**THE PR
MEDICAL**



10

...ando

1. **Philosophy**
 2. **Science**
 3. **History**
 4. **Geography**
 5. **Mathematics**
 6. **Physical Education**
 7. **Art**
 8. **Music**
 9. **Health**
 10. **Character Education**
 11. **Language Arts**
 12. **Foreign Languages**
 13. **Social Studies**
 14. **Environmental Studies**
 15. **Technology**
 16. **Business**
 17. **Law**
 18. **Medicine**
 19. **Engineering**
 20. **Architecture**
 21. **Design**
 22. **Visual Arts**
 23. **Drama**
 24. **Music Theory**
 25. **Music Performance**
 26. **Music Business**
 27. **Music Education**
 28. **Music Therapy**
 29. **Music Research**
 30. **Music History**
 31. **Music Theory**
 32. **Music Performance**
 33. **Music Business**
 34. **Music Education**
 35. **Music Therapy**
 36. **Music Research**
 37. **Music History**
 38. **Music Theory**
 39. **Music Performance**
 40. **Music Business**
 41. **Music Education**
 42. **Music Therapy**
 43. **Music Research**
 44. **Music History**
 45. **Music Theory**
 46. **Music Performance**
 47. **Music Business**
 48. **Music Education**
 49. **Music Therapy**
 50. **Music Research**
 51. **Music History**
 52. **Music Theory**
 53. **Music Performance**
 54. **Music Business**
 55. **Music Education**
 56. **Music Therapy**
 57. **Music Research**
 58. **Music History**
 59. **Music Theory**
 60. **Music Performance**
 61. **Music Business**
 62. **Music Education**
 63. **Music Therapy**
 64. **Music Research**
 65. **Music History**
 66. **Music Theory**
 67. **Music Performance**
 68. **Music Business**
 69. **Music Education**
 70. **Music Therapy**
 71. **Music Research**
 72. **Music History**
 73. **Music Theory**
 74. **Music Performance**
 75. **Music Business**
 76. **Music Education**
 77. **Music Therapy**
 78. **Music Research**
 79. **Music History**
 80. **Music Theory**
 81. **Music Performance**
 82. **Music Business**
 83. **Music Education**
 84. **Music Therapy**
 85. **Music Research**
 86. **Music History**
 87. **Music Theory**
 88. **Music Performance**
 89. **Music Business**
 90. **Music Education**
 91. **Music Therapy**
 92. **Music Research**
 93. **Music History**
 94. **Music Theory**
 95. **Music Performance**
 96. **Music Business**
 97. **Music Education**
 98. **Music Therapy**
 99. **Music Research**
 100. **Music History**
 101. **Music Theory**
 102. **Music Performance**
 103. **Music Business**
 104. **Music Education**
 105. **Music Therapy**
 106. **Music Research**
 107. **Music History**
 108. **Music Theory**
 109. **Music Performance**
 110. **Music Business**
 111. **Music Education**
 112. **Music Therapy**
 113. **Music Research**
 114. **Music History**
 115. **Music Theory**
 116. **Music Performance**
 117. **Music Business**
 118. **Music Education**
 119. **Music Therapy**
 120. **Music Research**
 121. **Music History**
 122. **Music Theory**
 123. **Music Performance**
 124. **Music Business**
 125. **Music Education**
 126. **Music Therapy**
 127. **Music Research**
 128. **Music History**
 129. **Music Theory**
 130. **Music Performance**
 131. **Music Business**
 132. **Music Education**
 133. **Music Therapy**
 134. **Music Research**
 135. **Music History**
 136. **Music Theory**
 137. **Music Performance**
 138. **Music Business**
 139. **Music Education**
 140. **Music Therapy**
 141. **Music Research**
 142. **Music History**
 143. **Music Theory**
 144. **Music Performance**
 145. **Music Business**
 146. **Music Education**
 147. **Music Therapy**
 148. **Music Research**
 149. **Music History**
 150. **Music Theory**
 151. **Music Performance**
 152. **Music Business**
 153. **Music Education**
 154. **Music Therapy**
 155. **Music Research**
 156. **Music History**
 157. **Music Theory**
 158. **Music Performance**
 159. **Music Business**
 160. **Music Education**
 161. **Music Therapy**
 162. **Music Research**
 163. **Music History**
 164. **Music Theory**
 165. **Music Performance**
 166. **Music Business**
 167. **Music Education**
 168. **Music Therapy**
 169. **Music Research**
 170. **Music History**
 171. **Music Theory**
 172. **Music Performance**
 173. **Music Business**
 174. **Music Education**
 175. **Music Therapy**
 176. **Music Research**
 177. **Music History**
 178. **Music Theory**
 179. **Music Performance**
 180. **Music Business**
 181. **Music Education**
 182. **Music Therapy**
 183. **Music Research**
 184. **Music History**
 185. **Music Theory**
 186. **Music Performance**
 187. **Music Business**
 188. **Music Education**
 189. **Music Therapy**
 190. **Music Research**
 191. **Music History**
 192. **Music Theory**
 193. **Music Performance**
 194. **Music Business**
 195. **Music Education**
 196. **Music Therapy**
 197. **Music Research**
 198. **Music History**
 199. **Music Theory**
 200. **Music Performance**
 201. **Music Business**
 202. **Music Education**
 203. **Music Therapy**
 204. **Music Research**
 205. **Music History**
 206. **Music Theory**
 207. **Music Performance**
 208. **Music Business**
 209. **Music Education**
 210. **Music Therapy**
 211. **Music Research**
 212. **Music History**
 213. **Music Theory**
 214. **Music Performance**
 215. **Music Business**
 216. **Music Education**
 217. **Music Therapy**
 218. **Music Research**
 219. **Music History**
 220. **Music Theory**
 221. **Music Performance**
 222. **Music Business**
 223. **Music Education**
 224. **Music Therapy**
 225. **Music Research**
 226. **Music History**
 227. **Music Theory**
 228. **Music Performance**
 229. **Music Business**
 230. **Music Education**
 231. **Music Therapy**
 232. **Music Research**
 233. **Music History**
 234. **Music Theory**
 235. **Music Performance**
 236. **Music Business**
 237. **Music Education**
 238. **Music Therapy**
 239. **Music Research**
 240. **Music History**
 241. **Music Theory**
 242. **Music Performance**
 243. **Music Business**
 244. **Music Education**
 245. **Music Therapy**
 246. **Music Research**
 247. **Music History**
 248. **Music Theory**

[illegible]

2

ción de la existencia de anisotropía o de isotropía (velocidad de transmisión de la luz distinta o la misma en todas direcciones) (110, 120) y lecturas de temperatura.

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

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

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

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

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

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

D. Métodos de Obtención de Polimorfos

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

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

E. Aplicaciones del Polimorfismo en la Industria Farmacéutica

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

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

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

Nomenclatura de este Capítulo

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Juan Manuel Serrano
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06 19920
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	5497
	Folios	015

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
----------------------	-------------------------------------	-------------------------------	--------------------------

Vía Nacional	☒
--------------	-------------------------------------

Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐	Cap. II	☐
-------------------------	--------------------------	--------	--------------------------	---------	--------------------------

No. Sol. Internacional
Fecha de Presentación Internal.

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:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios 23 - 28
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 5 - 7
- 1.3. Prioridad: Presentada en Francia el 25.02.05, bajo el número 0501990

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Forma cristalina gamma-d del clorhidrato de ivabradina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que las

Según las reivindicaciones 1-6 se refiere a la forma cristalina gamma-d del clorhidrato de ivabradina, su procedimiento de obtención y composiciones farmacéuticas que lo contienen

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formas cristalinas de ivabradina de alta pureza que se puedan producir a escala industrial.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la forma gamma-d de ivabradina.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/55

3. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

- El contenido de las reivindicaciones 5 y 6, que trata de "Utilización de la forma cristalina...", no es patentable, debido a que la legislación vigente únicamente contempla los productos y procedimientos como objeto de patente.

4. 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 28.02.05, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 0534859	"3-benzazepinonas sustituidas por un grupo benzociclobutil o indanil-alquil-amino-alquilo útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares"	31.03.03
D2		"Remington Farmacia"	31.12.95
D3		"Farmacotécnia Teórica y Práctica"	31.12.80

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- La publicación EP 0534859 se relaciona con el compuesto ivabradina, su método de síntesis, su sal clorhidrato, formas farmacéuticas que la contienen y formas cristalinas obtenidas a partir de recristalización en acetonitrilo.

- Los libros de texto D2 y D3 enseñan el fenómeno del polimorfismo en los compuestos de origen farmacéutico.

formulación a nivel industrial.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar la forma gamma-d de ivabradina, es una derivación del estado de la técnica, ya que una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de tomar las enseñanzas de D1, en donde se enseñan formas cristalinas de ivabradina, y combinarlas con D2 o D3 para llegar a la forma polimórfica que se reivindica con la expectativa de que fueran adaptables a su producción a escala industrial.

Finalmente no se demuestran propiedades mejoradas o sorprendentes de los compuestos que se reivindican en comparación con los del estado de la técnica.

Por todo lo anterior, se podría afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

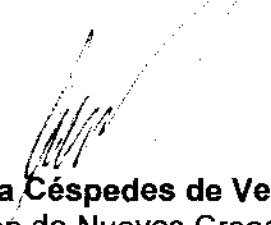
6. Conclusión:

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

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP 0534859	1-4	Nivel Inventivo
D2	"Remington Farmacia"	1-4	Nivel Inventivo
D3	"Farmacotécnica Teórica y Práctica"	1-4	Nivel inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
 Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

14 MAY 2024