

Bogotá D.C. Octubre 8 de 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019930- -00003-0000

Recibido: 2007-10-08 11:43:04 Dep. 2020 NUECREACION
Trá. 2 PATENTES Eje: 1 REGDEPOSITO
Act. 536 PERICION Folios: 2

Doctora

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

Referencia: Radicación: No. 2006-019930

Patente de Invención: Forma cristalina gamma 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 07-82,327 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.

76
76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 75-010930- 00003-0000

CHILE 2011 OCT 14 16:41:41 - DEPARTAMENTO DE INTELIGENCIA
CALLE 10 N° 1000 - P.O. BOX 1000 - SANTIAGO
TEL: 2211 1000 FAX: 2211 1000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 82,327
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2007

***** 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	33,000.90

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		95 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. 06-19930

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



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 LI LU NL
 PT SE**

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

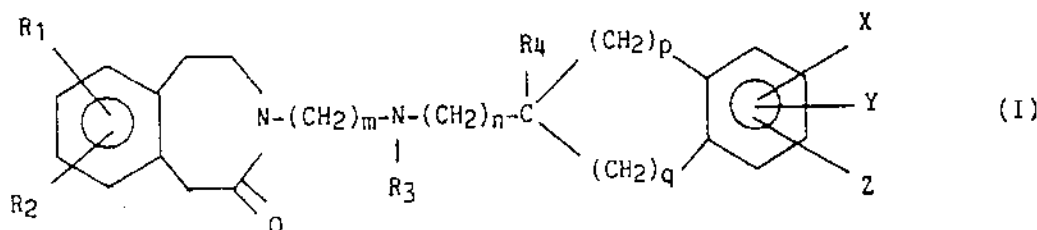
㉔ Inventeur : **Peglion, Jean-Louis**
5 Allée des Bégonias
F-78110 Le Vesinet (FR)

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 Malmalson (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.

㉗ 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.

79
79

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

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

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

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).

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 °
436	+ 83,9 °
365	+195,6 °

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.

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.

Point de fusion : 104-106 °C.

Solvant de recristallisation du sel de dibenzoyltartrate : H₂O.

Pouvoir rotatoire (base, concentration : 1 % dans le CHCl₃).

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 (l)-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 °

81

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, médicos 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 125º año del
PHILADELPHIA COLLEGE OF PHARMACY AND SCIENCE

Remington 82

FARMACIA

TOMO 2

19ª edición

Alfonso R. Gennaro

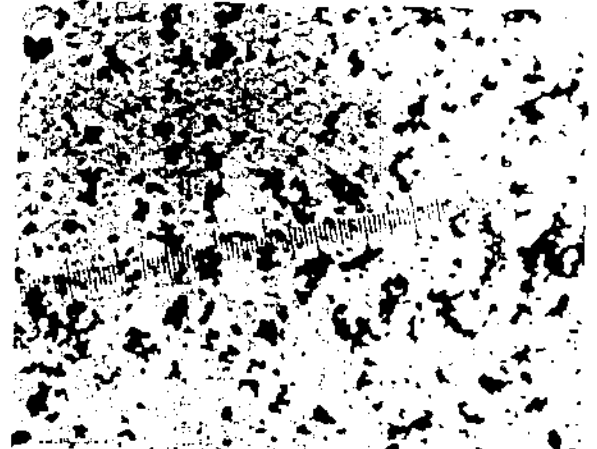
Presidente del Comité Editorial y Director
Profesor de Química del Philadelphia College of Pharmacy and Science



EDITORIAL MEDICA
panamericana

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

Handwritten signature or initials.



Forma I
Suspensión inicial



Forma I
Suspensión después de las 6 horas

una nueva molécula química. Si se presume que el polímero es el compuesto 1 y 3 y el del sistema delgado entre 2 y 3, en la mayoría de los casos los dos polímeros (p.e., 3) se absorben con mayor rapidez que el sistema, mientras que los dióxidos más básicos (p.e., 3) se absorben 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 bioliposibilidad.

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 polimorfo 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 también a diferentes temperaturas pero arrojan productos líquidos 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 aparecen numerosas indicaciones de la importancia del polimorfismo en los productos farmacéuticos.

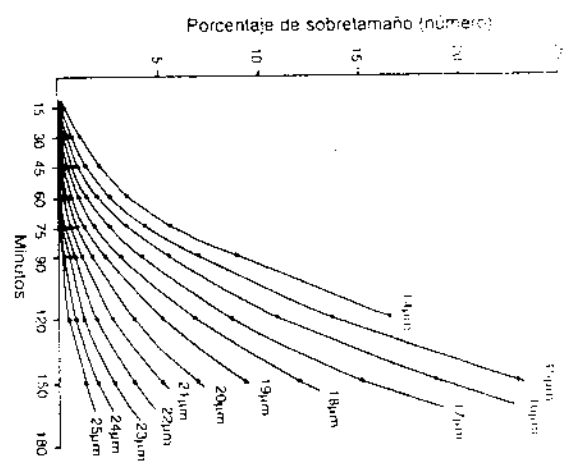


Fig. 8.5. Cambio en el porcentaje acumulado en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

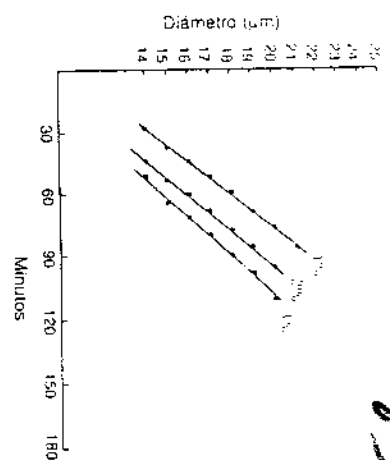


Fig. 8.6. Velocidad de crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

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 vítreo, la estabilización de las formas metestables, 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 metestable:

1. Fundir completamente una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjetos y observar la solidificación entre placas curvadas. Si, después de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o inducida por la sonda o el espátulo, es probable que el compuesto exista como mínimo en dos formas polimórficas. Los estudios previos han demostrado que la forma estable, aun cuando es preformulada, a veces puede inducirse mediante el uso de preformulación. 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 térmico 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 sólida sólida.

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 metestable más soluble. Este proceso continuará hasta que la forma metestable 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 transformación.

4. Mantener el exceso de compuesto en una pequeña cantidad de solvente cetera de su punto de fusión. Absorber 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 líquido 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 farmacólogo preparar las diversas formas de nuevas entidades para una evaluación efectiva y adaptativa para la incorporación en formas farmacéuticas.

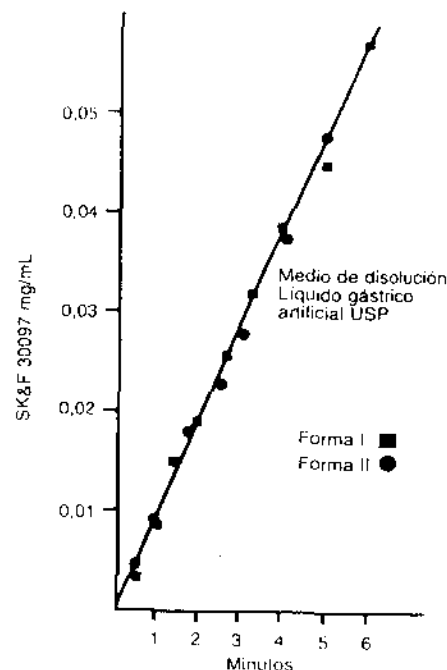


Fig. 83-11. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en el líquido gástrico artificial.

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:

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

en donde A es el área de la interfase de disolución del sólido, D es el coeficiente de difusión del soluto en el disolvente, h es el espesor de la capa de difusión y C_s y C 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 $C_s = C$. 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 medir las

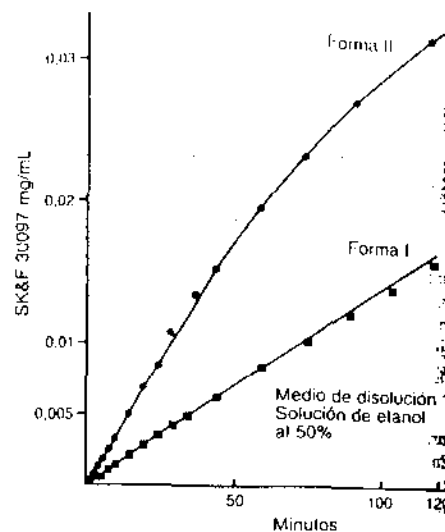


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en una solución de etanol al 50%.

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 clorfenicol. 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 83-1.⁷

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

$$\Delta G_i = RT \ln \frac{C_i}{C_j} \quad (5)$$

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

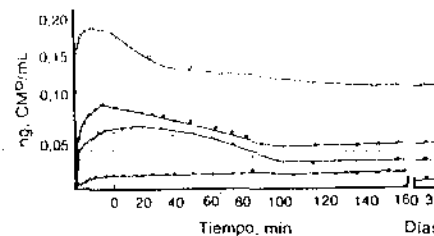


Fig. 83-13. Curvas de disolución del polimorfo C del palmitato de clorfenicol en alcohol/butilico al 35% y en agua a 30°C, 20°C, 15°C y 6°C. Símbolos: 30°C, ○—○; 20°C, ■—■; 15°C, ▲—▲; 6°C, ◆—◆.

las diferencias de energía libre, ΔG_i . 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:

$$\Delta S_i = \frac{\Delta H_{i,s} - \Delta G_i}{T} \quad (6)$$

Los valores calculados para las transiciones también se encuentran en el cuadro 83-1. En presencia de la temperatura de transición, ΔG_i 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

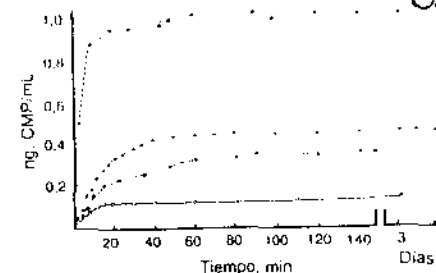


Fig. 83-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B del palmitato de clorfenicol en alcohol/butilico al 35% y en agua a 30°C y 38°C. Símbolos: polimorfo A, 30°C, ○—○; polimorfo B, 30°C, ■—■; polimorfo A, 38°C, ▲—▲; polimorfo B, 38°C, ◆—◆.

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

Cuando se manejan nuevas drogas es sumamente importante conocer algo acerca de sus características de solubilidad, especialmente en sistemas acuosos, dado que estos compuestos pueden tener alguna solubilidad acuosa 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 clorfenicol⁷

Polimorfo	Temperatura de transición (°C) a la forma A	Calor de la solución, kcal/mol	ΔG_i , cal/mol ^a	$\Delta S_{i,est}$	$\Delta S_{i,est}^b$
A		24.8			
B	88	18.4	174	18	17
C	50	11.2	468	13	14

^a Calculado para la conversión al polimorfo A.

86

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

98 66

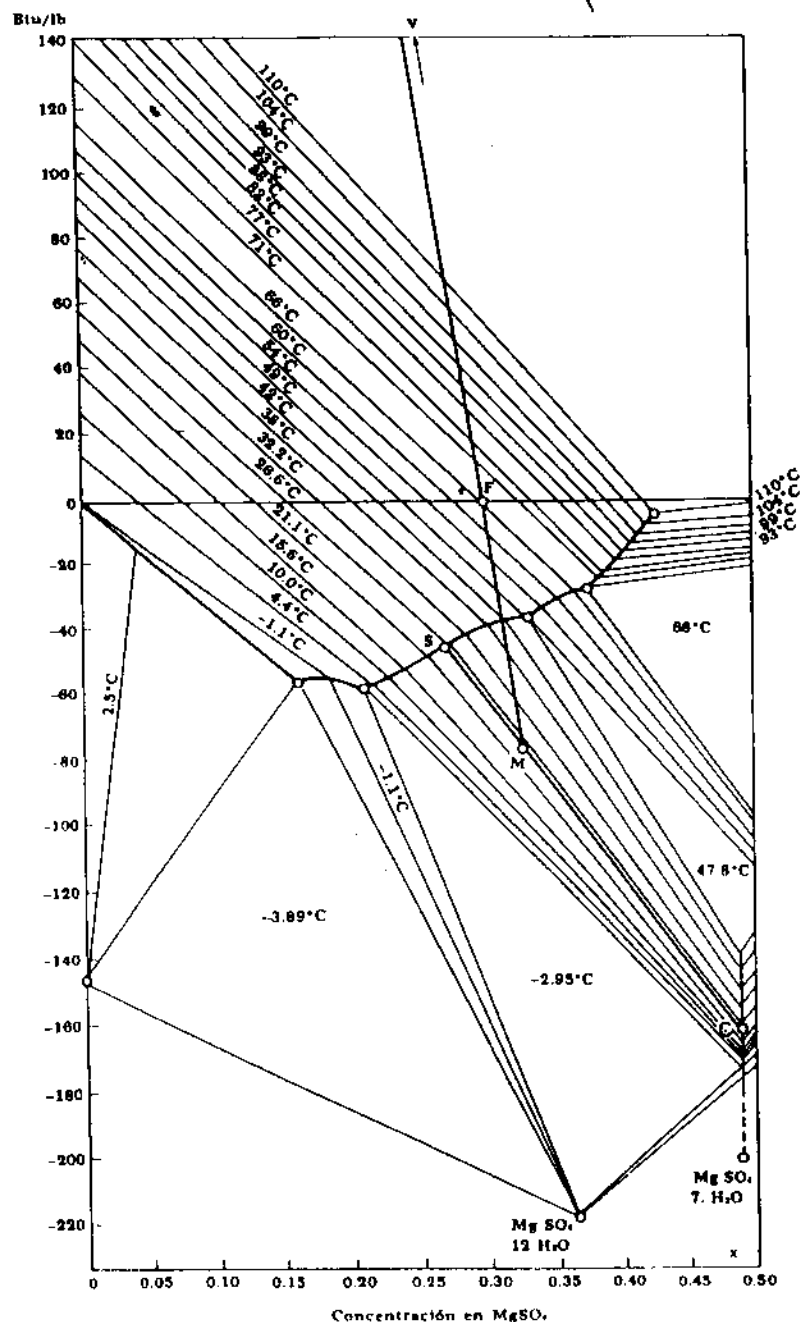


Fig. 30.42. Diagrama entalpía-concentración. $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (81).

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:

$$\begin{aligned} \text{heptahidrato} \quad H &= 85.5 \text{ cal/kg} \\ x &= 0.488 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{solución} \quad H &= 25 \text{ cal/kg} \\ x &= 0.275 \end{aligned}$$

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

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

La masa de vapor formado será

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

Las masas de cristales y solución final resultan de

$$\begin{aligned} 27\,272 \times 0.33 &= C \times 0.488 + S \times 0.275 \\ 27\,272 &= C + S \end{aligned}$$

resolviendo, nos queda

$$\begin{aligned} S &= 19\,204 \text{ kg/h} \\ C &= 8\,068 \text{ kg/h} \end{aligned}$$

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

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

$$\begin{aligned} S &= 27\,272 \times 0.29545 = 8\,057 \text{ kg/h} \\ C &= 19\,215 \text{ kg/h} \end{aligned}$$

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 Polimorfía. 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 estabi-

de la
nía (v
nía o
(120)
ció
nía
ru
acc

1000

... por
... el
... 1922,
... spectro
... "mue
... todos

Industry

medir
en
ambos
pro
Inv
estando
del P
ollatom
pro
tr
en f

**The PR
Practice**

THE

de

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

de la
cia (v
o
120)
ció
cia

1. **Introduction**
 2. **Background**
 3. **Methodology**
 4. **Results**
 5. **Conclusion**
 6. **References**
 7. **Appendix**
 8. **Index**
 9. **Table of Contents**
 10. **Figure 1**
 11. **Figure 2**
 12. **Figure 3**
 13. **Figure 4**
 14. **Figure 5**
 15. **Figure 6**
 16. **Figure 7**
 17. **Figure 8**
 18. **Figure 9**
 19. **Figure 10**
 20. **Figure 11**
 21. **Figure 12**
 22. **Figure 13**
 23. **Figure 14**
 24. **Figure 15**
 25. **Figure 16**
 26. **Figure 17**
 27. **Figure 18**
 28. **Figure 19**
 29. **Figure 20**
 30. **Figure 21**
 31. **Figure 22**
 32. **Figure 23**
 33. **Figure 24**
 34. **Figure 25**
 35. **Figure 26**
 36. **Figure 27**
 37. **Figure 28**
 38. **Figure 29**
 39. **Figure 30**
 40. **Figure 31**
 41. **Figure 32**
 42. **Figure 33**
 43. **Figure 34**
 44. **Figure 35**
 45. **Figure 36**
 46. **Figure 37**
 47. **Figure 38**
 48. **Figure 39**
 49. **Figure 40**
 50. **Figure 41**
 51. **Figure 42**
 52. **Figure 43**
 53. **Figure 44**
 54. **Figure 45**
 55. **Figure 46**
 56. **Figure 47**
 57. **Figure 48**
 58. **Figure 49**
 59. **Figure 50**
 60. **Figure 51**
 61. **Figure 52**
 62. **Figure 53**
 63. **Figure 54**
 64. **Figure 55**
 65. **Figure 56**
 66. **Figure 57**
 67. **Figure 58**
 68. **Figure 59**
 69. **Figure 60**
 70. **Figure 61**
 71. **Figure 62**
 72. **Figure 63**
 73. **Figure 64**
 74. **Figure 65**
 75. **Figure 66**
 76. **Figure 67**
 77. **Figure 68**
 78. **Figure 69**
 79. **Figure 70**
 80. **Figure 71**
 81. **Figure 72**
 82. **Figure 73**
 83. **Figure 74**
 84. **Figure 75**
 85. **Figure 76**
 86. **Figure 77**
 87. **Figure 78**
 88. **Figure 79**
 89. **Figure 80**
 90. **Figure 81**
 91. **Figure 82**
 92. **Figure 83**
 93. **Figure 84**
 94. **Figure 85**
 95. **Figure 86**
 96. **Figure 87**
 97. **Figure 88**
 98. **Figure 89**
 99. **Figure 90**
 100. **Figure 91**
 101. **Figure 92**
 102. **Figure 93**
 103. **Figure 94**
 104. **Figure 95**
 105. **Figure 96**
 106. **Figure 97**
 107. **Figure 98**
 108. **Figure 99**
 109. **Figure 100**
 110. **Figure 101**
 111. **Figure 102**
 112. **Figure 103**
 113. **Figure 104**
 114. **Figure 105**
 115. **Figure 106**
 116. **Figure 107**
 117. **Figure 108**
 118. **Figure 109**
 119. **Figure 110**
 120. **Figure 111**
 121. **Figure 112**
 122. **Figure 113**
 123. **Figure 114**
 124. **Figure 115**
 125. **Figure 116**
 126. **Figure 117**
 127. **Figure 118**
 128. **Figure 119**
 129. **Figure 120**
 130. **Figure 121**
 131. **Figure 122**
 132. **Figure 123**
 133. **Figure 124**
 134. **Figure 125**
 135. **Figure 126**
 136. **Figure 127**
 137. **Figure 128**
 138. **Figure 129**
 139. **Figure 130**
 140. **Figure 131**
 141. **Figure 132**
 142. **Figure 133**
 143. **Figure 134**
 144. **Figure 135**
 145. **Figure 136**
 146. **Figure 137**
 147. **Figure 138**
 148. **Figure 139**
 149. **Figure 140**
 150. **Figure 141**
 151. **Figure 142**
 152. **Figure 143**
 153. **Figure 144**
 154. **Figure 145**
 155. **Figure 146**
 156. **Figure 147**
 157. **Figure 148**
 158. **Figure 149**
 159. **Figure 150**
 160. **Figure 151**
 161. **Figure 152**
 162. **Figure 153**
 163. **Figure 154**
 164. **Figure 155**
 165. **Figure 156**
 166. **Figure 157**
 167. **Figure 158**
 168. **Figure 159**
 169. **Figure 160**
 170. **Figure 161**
 171. **Figure 162**
 172. **Figure 163**
 173. **Figure 164**
 174. **Figure 165**
 175. **Figure 166**
 176. **Figure 167**
 177. **Figure 168**
 178. **Figure 169**
 179. **Figure 170**
 180. **Figure 171**
 181. **Figure 172**
 182. **Figure 173**
 183. **Figure 174**
 184. **Figure 175**
 185. **Figure 176**
 186. **Figure 177**
 187. **Figure 178**
 188. **Figure 179**
 189. **Figure 180**
 190. **Figure 181**
 191. **Figure 182**
 192. **Figure 183**
 193. **Figure 184**
 194. **Figure 185**
 195. **Figure 186**
 196. **Figure 187**
 197. **Figure 188**
 198. **Figure 189**
 199. **Figure 190**
 200. **Figure 191**
 201. **Figure 192**
 202. **Figure 193**
 203. **Figure 194**
 204. **Figure 195**
 205. **Figure 196**
 206. **Figure 197**
 207. **Figure 198**
 208. **Figure 199**
 209. **Figure 200**
 210. **Figure 201**
 211. **Figure 202**
 212. **Figure 203**
 213. **Figure 204**
 214. **Figure 205**
 215. **Figure 206**
 216. **Figure 207**
 217. **Figure 208**

1997

El espectro
de la muestra
se toma a todos
los niveles (espectro)
y se calcula el
análisis
de las
medidas
en el
campo
de la muestra, pro
cediendo, inv
ertiendo
la del p
el atom
en pr
en tr



11



RECEIVED

public

...pr
...Inv
...ando
...del P
...atom
...pr
...tr
...en f

PR
Jedic



da la
cia (v
cia o
120)
ció
cia
ru
acc

1000

El espectro

... todos
... y cu
...
...
... medir
... en
... blos

...ando

Diplom
 en pr
 en tr
 en f
 pr
 istic
 a
 urnal
 nder

[illegible]

ción de la existencia de anisotropía o de isotropía (velocidad de transmisión de la luz distinta o la misma en todas direcciones) (119, 120) y lecturas de temperatura.

Difracción de los rayos X: La estructura del 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 limpias 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 "ablanden", 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_1 = 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_0 = 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_0 = 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. Amelinckx, *J. Chim. Phys.*, 47, 213 (1950).

90

90

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Juan Manuel Serrano
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06 19930
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	1030-1
	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 27 - 32

1.2. Reivindicaciones: Folios 34 - 36

1.3. Prioridad: Presentada en Francia el 28.02.05, bajo el número 0501989

2. Objeto de la invención

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

81

Según las reivindicaciones 1-6 se refiere a la forma cristalina Gamma 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 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 y la importancia de

formulación a nivel industrial.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar la forma Gamma 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 4 MAR 2024

CONCEPTO TECNICO No. 1465	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
------------------------------	--