

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
office@olarteraisbeck.com

ASUNTO	Radicación	09 106 547
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	13

15121

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	☒
No. Solicitud Internacional	Capítulo I	Capítulo II
Fecha de Presentación Internacional	PCT/EP2008/055227	
	28/Febrero/2008	

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 156 a 292	29/Septiembre/2009
Reivindicaciones:	Folios 293 a 317	29/Septiembre/2009
	Folios 377 a 380	16/Diciembre/2009
Dibujos:	Folios 319 a 366	29/Septiembre/2009
Oposiciones:	Folios 384 a 406	Lafrancol 15/Marzo/2011
Respuesta del solicitante:	Folios 411 a 415	03/Octubre/2011
Prioridad:	US 60 904 455	02/Marzo/2007

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Formas sólidas de un inhibidor de cinasa RAF".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar formas sólidas de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina con mejor biodisponibilidad y/o estabilidad.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las formas

sólidas A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O y P Forma A de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina caracterizadas por su patrón de difracción en polvo de rayos X.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D401/14, A61K31/4439, A61P35/00.

4. De la Solicitud de Patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque de acuerdo a lo divulgado en la descripción, la invención hace referencia a las formas sólidas de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina específicamente, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la modificación correspondiente.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 – 6 y 8 – 13 no son claras porque no caracterizan apropiadamente las formas cristalinas A a P debido a que no presentan el patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) con por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° . Se sugiere completar estas características esenciales de acuerdo a lo soportado en la descripción.

Las reivindicaciones 1 – 6 y 8 – 13 no son claras porque emplean el término "aproximadamente" que es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

La reivindicación 7 no es clara porque hacen referencia a los dibujos, según la expresión "como se muestra en la Figura 7". Se sugiere eliminar la referencia a la a los dibujos

La reivindicación 13 no es clara porque aunque hace referencia a una forma sólida (forma M), también reivindica las formas N, O y P, las cuales son independientes de la forma M. Se sugiere ubicar las características de las formas sólidas N, O y P cada una en una reivindicación independiente.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere 16 grupos inventivos. Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- 1° Forma A
- 2° Forma B
- 3° Forma C
- 4° Forma D
- 5° Forma E

- 6° Forma F
- 7° Forma G
- 8° Forma H
- 9° Forma I
- 10° Forma J
- 11° Forma K
- 12° Forma L
- 13° Forma M
- 14° Forma N
- 15° Forma O
- 16° Forma P

El problema técnico objetivo que pretende resolver la solicitud consiste en la necesidad de suministrar formas sólidas de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina. La solución a este problema se da con 16 formas cristalinas diferentes (A-P), las cuales no comparten un concepto inventivo común, pues aunque sean formas sólidas del mismo compuesto, cada una tiene propiedades fisicoquímicas diferentes y su proceso de obtención es diferente, lo cual da lugar a diferentes grupos inventivos. Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Debido a la falta de unidad de invención el examen de patentabilidad se limitará al Grupo Inventivo I.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol S.A.

Dice el oponente que esta solicitud incumple los requisitos de patentabilidad porque "las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a formas sólidas del inhibidor cinasa RAF, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo". Respecto a las composiciones donde se involucran principios activos como irinotecan, gemcitabina, carboplatino, cisplatino, imatinib, afirma el oponente que estas moléculas cuentan con beneficio patentario en diferentes países de acuerdo a lo divulgado en "The Merck Index". Por lo tanto, "no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas". Finaliza diciendo que el solicitante "pretende reivindicar de acuerdo con sus puntos 26, 27 y 28, métodos de tratamiento quirúrgicos, terapéuticos o de diagnóstico aplicables al cuerpo humano [...], [...] que no se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial".

Respuesta del Solicitante

Señala el solicitante que la invención se refiere a "formas cristalinas del compuesto 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina", que "las formas cristalinas aquí reivindicadas son estructuralmente muy lejanas y no relacionadas con los diferentes compuestos mencionados por el opositor". Además, "la única referencia a dichos compuestos efectuada en la presente solicitud se refiere a posibles modalidades de la invención en las que las formas cristalina de la invención puedan opcionalmente combinarse

con otros agentes activos. Sin embargo, la reivindicación que reclamaba tal tipo de combinaciones fue retirada (reivindicación 146) del capítulo reivindicatorio modificado radicado el 16 de diciembre de 2009". En cuanto a los métodos de tratamiento, en el capítulo reivindicatorio modificado "se eliminaron las reivindicaciones 2-11, 13-20, 22-29, 31-38, 40-47, 49-55, 57-61, 63-71, 73-80, 82-90, 92-99, 101-108, 110-143 y 144-155, de tal forma que ninguna de las reivindicaciones restantes ésta reclama un método de tratamiento".

Respuesta del Examinador Técnico

Si bien es cierto, el opositor tiene razón en que los compuestos irinotecan, gemcitabina, carboplatino, cisplatino e imatinib ya son conocidas en el estado del arte, esta solicitud, como lo afirma el solicitante, refiere a formas cristalinas del compuesto 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, por lo cual, el documento allegado por el opositor no afecta la novedad, ni el nivel inventivo de la invención, por lo tanto no será tenido en cuenta en el examen de patentabilidad.

Por otra parte, el solicitante presentó capítulo reivindicatorio modificado, radicado el 16 de diciembre de 2009, en donde ninguna de las reivindicaciones a métodos de tratamiento o usos.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad 02 de marzo de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2007/049622	Substituted benzimidazoles and methods of preparation	01/Marzo/2007
D2	Libro ¹	Farmacia Remington	1995

D1
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2007049622A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20070301&DB=&locale=en_EP, (pg. 20, ejemplo 1; pg. 40, ejemplo 68; pg. 44, ejemplo 78 y 79) una forma sólida de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina.

D2 (Folios 416 a 421) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una forma sólida (Forma A) de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que

¹ A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995 (fl 416 - 421).

comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 9.0°, 17.0°, 18.4°, 25.3°, en donde este patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ debajo del pico a aproximadamente 9.0°.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:		
Características esenciales	D1	D2
Forma sólida (Forma A) de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina	Forma sólida de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (pg. 40, ejemplo 68, pár. 528 - 536)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
Patrón de DRXP que comprende picos, en términos de 2θ, a aproximadamente 9.0°, 17.0°, 18.4°, 25.3°, en donde este patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ debajo del pico a aproximadamente 9.0°.	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) es un método convencional

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documentos D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una forma sólida de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (pg. 40, ejemplo 68, pár. 528 - 536).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano:

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1 consiste en que revela de manera específica la forma cristalina denominada Forma A, caracterizada por sus difractogramas de rayos X.

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

Según la descripción de la solicitud efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar diferentes formas cristalinas de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina más estables y/o biodisponibles.

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

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener diferentes formas sólidas del compuesto 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina con mejores propiedades como estabilidad y/o biodisponibilidad.

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

Aunque el solicitante afirma que las forma sólidas de la invención buscan una mejor estabilidad y/o biodisponibilidad del compuesto 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-

imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (fl 169), en ninguna parte de la descripción se encuentra soporte para tal afirmación. No se encuentran datos de biodisponibilidad y/o estabilidad que demuestren un efecto técnico superior o ventajas de las formas sólidas de la invención respecto de las formas sólidas de D1.

Por lo anterior no hay evidencia que permita comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud. Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas relacionadas con la estabilidad y/o biodisponibilidad de las nuevas formas sólidas del compuesto 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina reclamadas en la actual solicitud, con respecto a la forma cristalina del mismo compuesto divulgado en D1.

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

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (fl 417, página 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto hemifumarato de aliskiren presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (fl 418, página 1915 columna de la izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulga una forma de cristal de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, y que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (ver folios 418 a 421). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la forma de cristal denominada "Forma A" reclamada en la actual solicitud envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de la forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que las pruebas permitieron determinar que no hay ventajas reales de la Forma A de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina con respecto a la forma sólida del mismo compuesto conocida

con anterioridad, que permitan afirmar un efecto realmente inesperado asociado con la estabilidad y/o la biodisponibilidad.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D2, a la forma de sólida de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina divulgada en D1, con el fin de determinar la existencia de la forma sólida "Forma A" de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina tal como la reivindicada.

De acuerdo con lo expuesto, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que la reivindicación dependiente 14 no menciona características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventiva.

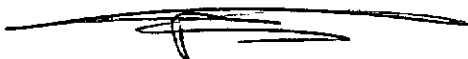
9. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2007/049622	1 - 14	Nivel inventivo
D2	Libro	1 - 14	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir 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 quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
- 28 AGO. 2012

Elaborado por: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisado por: Jacqueline Alfonso Rozo *ok*

Remington 2

FARMACIA

17ª edición



JUNÍN 331 - BUENOS AIRES
 BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SANTIAGO DE CHILE - SAO PAULO

Título del original en inglés:
 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17th ed
 © 1985, The Pharmaceutical College of Pharmacy and Science
 Publicado en su 165º aniversario e impreso por
 Mack Publishing Company, Tascen - Pennsylvania

1ª edición, 1986 5ª edición, 1987 9ª edición, 1988 13ª edición, 1995
 2ª edición, 1989 6ª edición, 1987 10ª edición, 1991 14ª edición, 1979
 3ª edición, 1991 7ª edición, 1992 11ª edición, 1994 15ª edición, 1975
 4ª edición, 1993 8ª edición, 1993 12ª edición, 1991 16ª edición, 1991

Traducción de
 EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
 editada por el
 Dr. MARIO ARNALDO MARINO
 1ª Dra. LUCÍA BARCHONA DE GUERRERO
 Suplementos a cargo del
 Dr. RAÚL ALBERTO PORTA
 Profesor adjunto interino de la Cátedra
 de Farmacología III de la
 Facultad de Farmacia y Bioquímica
 de la Universidad Nacional
 de Buenos Aires.

El uso de partes del texto de USP XX, XI, XV y el USAN, y el USP Pharmacopoeia (USP) y el USP Pharmacopoeia (USP) se hace con autorización de la
 Comisión USP
 La información no se hace responsable por cualquier uso que se haga de la información contenida en este libro o documento que pueda derivarse del
 uso de las partes del texto original, como resultado de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopoeia (USP) y/o de la National Pharmacopoeia (NP).
 ni debe ser considerado como tal. En caso de que surja alguna discrepancia o discrepancia entre los estándares oficiales contenidos en la USP
 USP o de la NP sobre fuerza, calidad, pureza, empaque o replicación de los datos y sus representaciones aquí, prevalecerá el texto
 y el propósito de los compendios oficiales.

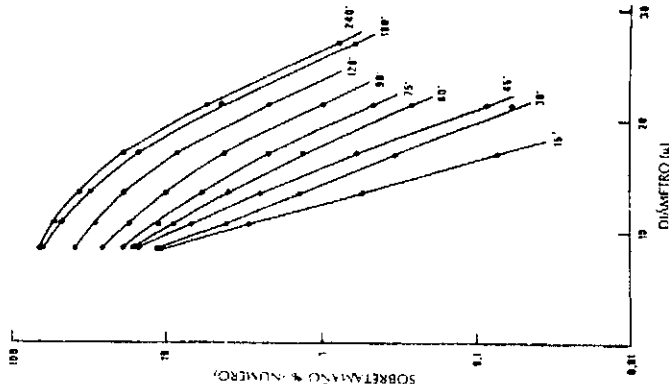
ISBN 950-06-1846-5 (Tomo 1)
 950-06-1846-8 (Tomo 2)
 950-06-5019-2 (Obras completas)

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.
 Todos los derechos reservados.
 Este libro o cualquiera de sus partes
 no podrá ser reproducido ni archivado en sistema electrónico,
 ni transmitido en ninguna forma o por ningún medio,
 ya sea mecánico o electrónico, fotocopiables,
 grabación o cualquier otro, sin el permiso previo
 de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987 EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
 Junín 331, 1º piso - Buenos Aires
 Esta edición se terminó de imprimir
 en el mes de julio de 1987
 en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.
 San José 331, Buenos Aires

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



(Véase cap. 37 sobre Absorción, acción y difusión de las drogas)

Como se ve el efecto de partición y la constante de disolución se puede estimar el sitio de absorción de una nueva entidad química. Presumiendo que en el estómago el pH es 1 a 3 y en el intestino delgado 5 a 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a 3) se absorben más pronto en el estómago y las más básicas (pK_a 8) lo harán más pronto en el tracto intestinal, pero existen excepciones porque algunas drogas tienen bajos coeficientes de partición y/o se ionizan mucho en toda la gama de pH fisiológicos, aunque siempre despliegan una buena biodisponibilidad a pesar de eso.

Polimorfismo

El polimorfismo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se debe a que pueden ocurrir por lo menos dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula misma puede ser de distinta forma en los polimorfos pero su no es necesario y, en efecto, ciertos cambios de forma entrañan la formación de moléculas distintas y, por ende, no constituyen polimorfismo. A los isómeros geométricos o tautómeros, aunque sean interconvertibles y lo hagan en forma reversible, no se los puede denominar polimorfos, si bien pueden comportarse de manera considerablemente similar.

Un criterio seguro para clasificar como polimórfico a un sistema es el siguiente: dos polimorfos serán de estructura cristalina distinta pero idénticos en el estado líquido o de vapor. Los isómeros dinámicos funden a temperaturas distintas, lo mismo que los polimorfos, pero los productos fundidos son de composición distinta. Con el tiempo cada uno de estos productos fundidos se convierte en una mezcla equilibrada de los dos isómeros y sus composiciones son independientes. Es indudable que algunos casos publicados de polimorfismo son isómeros dinámicos porque los dos se comportan de manera muy similar.

Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento

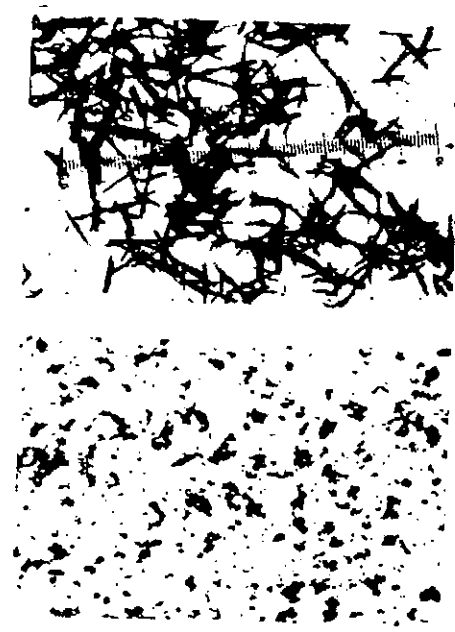


Fig. 76-4. Microfotografías del cambio de fondo de los cristales en una suspensión de la forma I de una danga experimental

to o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbono, que en el diamante cristaliza en el sistema cúbico y en el grafito en el sistema hexagonal. En general, los distintos polimorfos de un compuesto dan origen a estructuras y propiedades tan distintas como los cristales de dos compuestos diferentes. Así, la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma de los cristales, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general, se tendría que poder obtener cristales de formas distintas de una danga y modificar así las propiedades de desempeño de ese compuesto. Para hacer caso hay que conocer el comportamiento de los polimorfos. Se han publicado muchas reseñas sobre el tema del polimorfismo. Además en la bibliografía aparecen muchas indicaciones de la importancia del polimorfismo en productos farmacéuticos. Los trabajos de Kuhnert, Haudanier y col., con esteroides, barbitúricos y antihistamínicos representaban el estado más reciente que se ha hecho sobre polimorfismo y drogas. En Inglaterra, Mesley y col., valenluzol de la espectroscopia infrarroja, describen el polimorfismo de esteroles, barbitúricos y sulfonamidas. Los trabajos para determinar la presencia de polimorfos en drogas nuevas a las cuales se prepara para hacer investigaciones preliminares en animales de experimenta-

forma cristalina de un compuesto, conviene identificar las modificaciones con más de un método porque a veces si se usa un solo método para confirmar los polimorfismos pueden ocurrir equivocaciones.

Microscopía. Para identificar polimorfos se usa la microscopía óptica. En se resalta sobre cristalografía, ésta complementa esta aplicación. Los cristales existen en formas típicas y anisotrópicas. En presencia de cristales isotrópicos la velocidad de la luz es la misma en todas direcciones, en tanto que los cristales anisotrópicos tienen dos o tres velocidades luminosas o índices de refracción. Este método requiere los servicios de un cristalógrafo avanzado.

Métodos de rayo caliente. El microscopio polarizante dotado de una parrilla caliente o fría es muy útil para investigar polímeros. El microscopista experimentado sabe en seguida si ciertos polímeros, el grado de estabilidad de las formas mesomorfas, las temperaturas de transición y los puntos de fusión, los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas y si se debe aquevechar el polímero como recurso para mejorar una forma polimérica. Kollers y McCrone hacen un comentario detallado de estos métodos.

Difracción de rayos X en polvos. Los materiales cristalinos

del compuesto. Además el sólido suspendido. Tráese la precaución de mantener la temperatura constante. Se realiza este paso. Ensayese el material dotado con una red de cristal utilizado el procedimiento que se define en el.

el. Reconstitúese el compuesto a partir de la solución mediante enfriamiento rápido y obsérvese una porción del material precipitado suspendido en una goma del hazado na que a largo se puede sembrar la goma con el compuesto original para verificar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polímero difracto, debe tener lugar una transformación de fase en la solución.

Una vez que se ha establecido que ocurre polimerización, existen procedimientos con los cuales el formulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuadas para incorporar en formas posológicas.

Habiéndose comprobado que un compuesto existe en más de una forma cristalina, existen varias técnicas para identificar sus distintas fases poliméricas. Cada una de estas técnicas podría servir para identificar la fase, pero adoptando una combinación de métodos se puede aislar e identificar cada modificación cristalina. A los efectos de confirmar la presencia de más de una

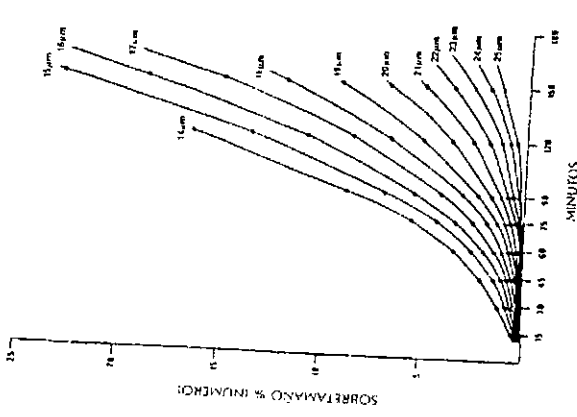


Fig. 7a-5. Cambios en el crecimiento acumulado en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

caliente y obsérvese si ocurre una transformación sólida durante el calentamiento. Si sublimase una pequeña cantidad del compuesto y probase haber una transformación entre el sublimado y la muestra original mezclando ambos en una gran solución saturada de uno de ellos. Si los dos son polimorfos, el más estable será más insoluble y habrá de crecer a expensas de la cantidad de disolvente saturado cerca del punto de fusión.

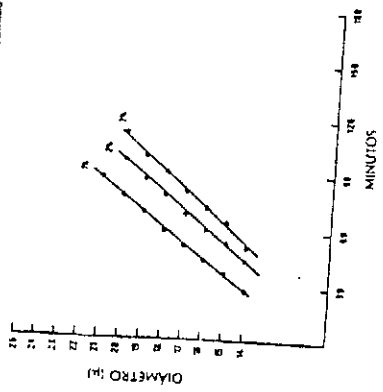


Fig. 7a-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

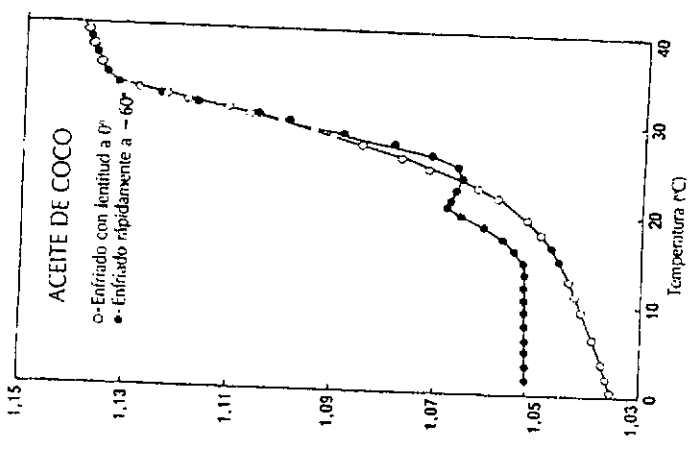


Fig. 7a-7. Curvas difractivas, aceite de coco (no homogéneo enfriado con lentitud y con rapidez).

Los polímeros pueden clasificarse en dos tipos: 1) cristalizables, en que una forma polimérica puede convertirse de manera reversible en la otra variando la temperatura o la presión, como el azúcar y el metacrilato, en que una forma polimérica es estable a todas las temperaturas y presiones, como los estereos de glicerol. A una temperatura y presión dadas solo una forma polimérica es termodinámicamente estable, pero pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables habrán de pasar a las formas de equilibrio con el correr del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimérica en un sistema farmacéutico se notó con la neobusina. La droga amorfa se absorbe bien, pero al formarse en suspensión sufre una reversión de la forma metaestable a otra cristalina más estable, de modo que se absorba mal.

Habrá que determinar que una droga existe en más de una forma cristalina, se debe establecer las condiciones en que se puede producir cada una de ellas. De este modo se pueden mantener las condiciones de cristalización apropiadas de ser en fase para asegurar una materia prima uniforme y aceptable. El desorden de la cristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden hacer que produzcan una forma de cristal. En esta investigación preliminar para establecer estas condiciones hay que modificar las formas preparadas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se hizo calorimetría de reacción diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polímeros y que se los podría preparar satisfactoriamente. En las figuras 76-8 y 76-10 aparecen los datos respectivos para llegar a esta conclusión. Cuando se demuestre que hay polímeros se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades diferentes no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacológico o biológico.

Al principio se pueden hacer pruebas de disolución para detectar diferencias en las solubilidades de equilibrio aparentes, siempre que se utilice un sistema de

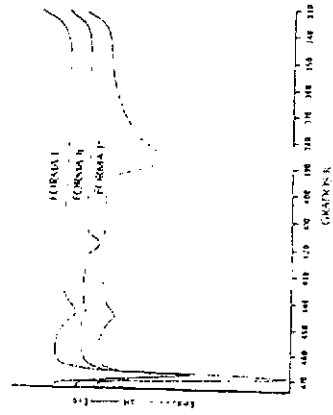


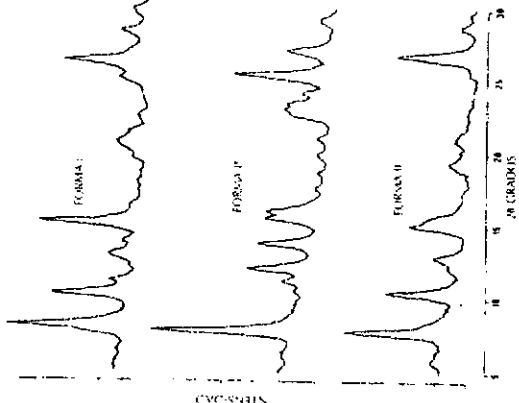
Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, II y III de SK-6F.

Los polímeros pueden clasificarse en dos tipos: 1) cristalizables, en que una forma polimérica puede convertirse de manera reversible en la otra variando la temperatura o la presión, como el azúcar y el metacrilato, en que una forma polimérica es estable a todas las temperaturas y presiones, como los estereos de glicerol. A una temperatura y presión dadas solo una forma polimérica es termodinámicamente estable, pero pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables habrán de pasar a las formas de equilibrio con el correr del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimérica en un sistema farmacéutico se notó con la neobusina. La droga amorfa se absorbe bien, pero al formarse en suspensión sufre una reversión de la forma metaestable a otra cristalina más estable, de modo que se absorba mal.

Habrá que determinar que una droga existe en más de una forma cristalina, se debe establecer las condiciones en que se puede producir cada una de ellas. De este modo se pueden mantener las condiciones de cristalización apropiadas de ser en fase para asegurar una materia prima uniforme y aceptable. El desorden de la cristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden hacer que produzcan una forma de cristal. En esta investigación preliminar para establecer estas condiciones hay que modificar las formas preparadas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se hizo calorimetría de reacción diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polímeros y que se los podría preparar satisfactoriamente. En las figuras 76-8 y 76-10 aparecen los datos respectivos para llegar a esta conclusión. Cuando se demuestre que hay polímeros se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades diferentes no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacológico o biológico.

Al principio se pueden hacer pruebas de disolución para detectar diferencias en las solubilidades de equilibrio aparentes, siempre que se utilice un sistema de

Fig. 76-9. Difractogramas de rayos X de las formas I, II y III de SK-6F.



disolventes discriminatorios. La figura 76-11 muestra los datos de disolución para dos polímeros de un derivado del indol que tenían una disolución similar en el medio empleado, pero al emplearse un medio de disolución más discriminatorio aparecieron diferencias en sus características de disolución. Esto se representa en la figura 76-12. De acuerdo con los datos presentados para el derivado del indol se llegó a la conclusión de que se está disolviendo y se le suele escribir ANE

que no habría ninguna diferencia apreciable en la disponibilidad de las dos formas si se las administrase por vía oral como forma posolúgica sólida. Esto se confirmó después en animales de experimentación.

La ecuación de Nernst relaciona el índice de aumento de la concentración con la solubilidad de un sólido que se está disolviendo y se le suele escribir ANE

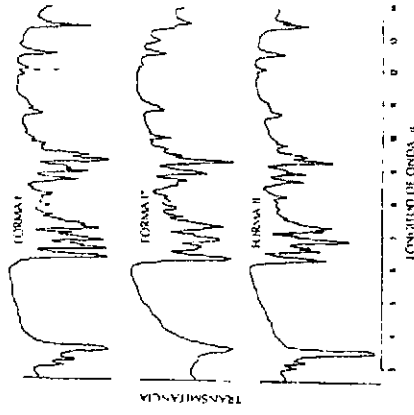


Fig. 76-10. Espectros infrarrojos de las formas I, II y III de SK-6F.

dc/dt = A/D (C_s - C_i)

donde A es el área de interfase del sólido en vía de disolución, D el coeficiente de difusión del soluto en el disolvente, V el volumen del disolvente, h el espesor de la capa de difusión y C_s y C_i las concentraciones del soluto a saturación y en el momento t, respectivamente. La ecuación se reduce a:

dc/dt = A/D V C_s

para las condiciones experimentales donde C_s > C_i. Siendo D una propiedad de la molécula de soluto y del disolvente, no depende de la forma en estado sólido. Se pueden seleccionar las condiciones experimentales de modo que A, V y h se mantengan constantes para medir las velocidades de disolución de distintas formas polimórficas. Entonces la velocidad de disolución es directamente proporcional a C_s y la solubilidad de saturación y las diferencias en las solubilidades se pueden relacionar con sus energías libres.

Se ha determinado la solubilidad y el comportamiento de disolución de varios polimorfos del palmitato de éster. En las figuras 76-13 y 76-14 se ilustran los datos obtenidos a varias temperaturas. Del comportamiento de disolución se desprende que los

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

Forma	ΔH, kcal/mole	ΔS, cal/mole-°K	ΔG, kcal/mole
A	1.2	1.2	0.0
B	1.2	1.2	0.0
C	1.2	1.2	0.0

valores máximos obtenidos fueron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, obteniendo datos a varias temperaturas se pueden calcular las cantidades termodinámicas afectadas en la transición de la forma metaestable a la estable. En la figura 76-15 se han diagramado los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado tipo de van't Hoff. La relación recíproca permite calcular los calores de solución para las diversas formas y también aproximar, mediante extrapolación, las temperaturas de transición para las diversas formas. Estos valores se consiguen en el cuadro 76-1.

A temperatura y presión constantes se pueden calcular las diferencias de energía libre entre los polimor-

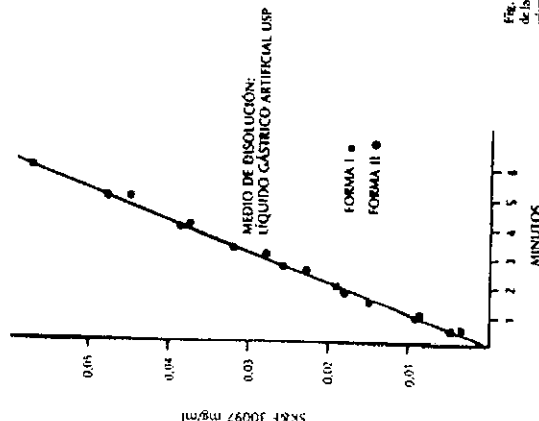


Fig. 76-11. Comparativa de disolución de las formas I y II de SKF 30097 en líquido gástrico artificial.

Fig. 76-12. Comparativa de disolución de las formas I y II de SKF 30097 en solución de etanol al 50%.

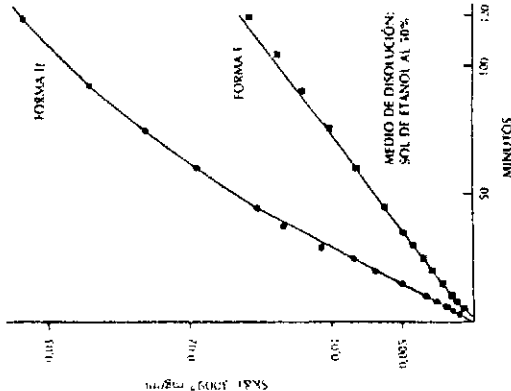


Fig. 76-13. Curvas de disolución del palmitato de éster en solución de etanol al 50% a 15°, 20°, 25° y 30° C. Curvas A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y, Z.

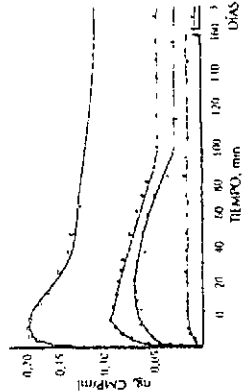
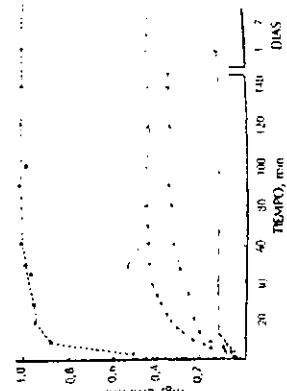


Fig. 76-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B de palmitato de éster en solución de etanol al 50% a 15°, 20°, 25° y 30° C. Curvas A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y, Z.



$$\Delta G_i = RT \ln \frac{C_i \text{ Polimerización A}}{C_i \text{ Polimerización B}}$$

Esta ecuación relaciona a la solubilidad C_i de las formas polimórficas a una temperatura dada T , con las diferencias de energía libre ΔG_i . El cuadro 76-1 también contiene las diferencias de energía libre calculadas para los polímeros. También se pueden determinar los cambios de entalpía para las diversas transiciones restando el calor de sublimación obtenido para la forma estable del correspondiente a la forma metaestable. Además, a cualquier temperatura en particular T , la entropía para la transición de polímeros se puede evaluar con la siguiente relación:

$$\Delta S_i = \frac{\Delta H_{T_2-T_1}}{T}$$

En el cuadro 76-1 también se incluyen los valores calculados para las transiciones. A la temperatura de transición el ΔG_i es igual a cero y la entropía se puede calcular despreciando el término de la energía libre en la ecuación precedente.

Las relaciones termodinámicas que acabamos de comentar se basan en la presunción de que se cumple la Ley de Henry. El conocimiento de estas relaciones termodinámicas permite que el formulador elija de manera más racional la forma polimórfica más energética de la droga que se investiga para estudios farmacológicos adicionales, y también tenga una estimación preliminar de su probable estabilidad.

Cuando un grupo de formulación investiga de manera inadecuada las formas polimórficas de las drogas pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El crecimiento de cristales en las suspensiones, con la consiguiente falta de uniformidad, mal aspecto, mala biodisponibilidad, transformaciones que ocurren durante la molienda o granulaciones que alteran las características físicas y biológicas, respuestas farmacológicas inadecuadas y mala estabilidad química, son problemas típicos que se ponen de manifiesto después.

Solubilidad

Al trabajar con drogas nuevas es de extraordinaria importancia conocer algo acerca de sus características

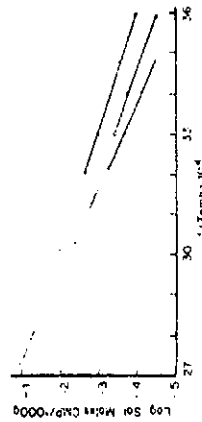


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polímeros A, B y C de palmitato de clorfenicol. Clave: Polímeros A —•—, B —•— y C —•—.

de solubilidad, en especial en sistemas acuosos, por que deben poseer alguna solubilidad limitada en medios acuosos para suscitara una respuesta terapéutica. Si una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/ml en la gama de pH fisiológico (1 a 7) puede plantearse un problema de biodisponibilidad y hay que emprender estudios de formulación para mejorar el problema. La solubilidad de equilibrio de la droga se debe determinar en un disolvente o sistema disolvente que no surta ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Esto se hace colocando un exceso de droga en un frasco ampolla con el disolvente. Se agita la mezcla a temperatura constante y se determina periódicamente la cantidad de droga analizando el líquido sobrenadante. No se alcanza el equilibrio hacia el que por lo menos dos muestras sucesivas arrojan el mismo resultado. Las experiencias con determinaciones de la solubilidad indicarían que se suele alcanzar el equilibrio agitando de un día para otro (unas 24 horas). Las determinaciones de solubilidad se pueden hacer a varias temperaturas porque los productos resultantes de la droga en última instancia estarán sujetos a amplias variaciones térmicas.

Si la solubilidad de la droga es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada, hay que tomar medidas para mejorar su solubilidad. El enfoque que se adopte suele depender de la índole química de la droga y del tipo de producto que se desea preparar con ella. Si la droga es ácida o básica, su solubilidad puede ser influida por el pH. Mediante la aplicación de la ley de acción de masas se puede prever con bastante exactitud la solubilidad de las drogas que son ácidos o bases débiles en función del pH empleando las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles.

$$S_i = K_a \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad \text{Ácido débil}$$
$$S_i = K_b \left(1 + \frac{[H^+]}{K_b} \right) \quad \text{Base débil}$$

Existen muchas drogas que no se disuelven aunque se ajuste el pH. Las drogas que son ácidos o bases muy débiles pueden requerir un pH que está fuera de los límites fisiológicos tolerables o causar problemas de estabilidad con los componentes de la fórmula. Por ejemplo, un indol experimental tiene una solubilidad de equilibrio de unos 50 mg/ml a pH 1.2, pero al aumentar el pH de este sistema a cerca de 2, la solubi-