

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
office@olarteraisbeck.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-106547-00006-0000

Fecha: 2012-08-23 15:20:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

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

15121

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

Titulo

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.

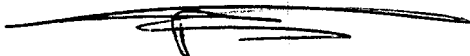
9. Conclusión

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 Rojo *OKU*

51

Remington2

FARMACIA

17ª edición



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

Titulo del original en inglés
REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17th ed.
© 1965 The Philadelphia College of Pharmacy and Science
Publicada en su 165ª aniversario e impresa por
Mack Publishing Company - London - Pennsylvania

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

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
efectuado por el
Dr. MARIO MANUEL MARINO
y la Dra. LUCIA BARCELONA DE GUERRERO
Supervisión a cargo del
Dr. RAUL ALBERTO PORCA
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 XXI, NF XV y el USAN y el USP Dictionary of Drug Names se hace con autorización de la
Consejería USP.
La Consejería no se hace responsable por ninguna cita incorrecta ni por ninguna deficiencia o omisión que pueda ocasionar del
cualquier de partes del contenido original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente a el sistema de la United States Pharmacopoeia (USP) y/o de la National Formulary (NF);
ni debe ser considerado como tal. En caso de que haya alguna discrepancia o discrepancia entre los estándares oficiales de la
USP o de la NF sobre fuerza, calidad, pureza, empaque o cualquier otro, sea el permiso previo
y el propósito de las compañías oficiales.

ISBN 950-06-1615-1 (Tomo I)
950-06-1646-3 (Tomo 2)
950-06-5019-3 (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 sistemas recuperables,
ni transmitido en ninguna forma o por ningún medio,
ya sea mecánico o electrónico, fotográfico,
químico o cualquier otro, sin el permiso previo
de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987 EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Junín 831, 1º piso - Buenos Aires
Esta edición se terminó de imprimir
en el mes de julio de 1987
en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.
San José 431, Buenos Aires

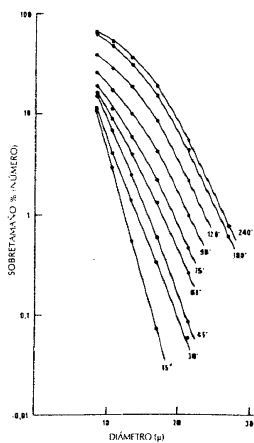


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

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

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

Polimorfismo

El polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se debe a que pueden ocurrir por lo menos dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula misma

puede ser de distinta forma en los polimorfos pero esto no es necesario y, en efecto, ciertos cambios de forma entrañan la formación de moléculas distintas y, por ende, no constituyen polimorfismo. A los isómeros geométricos o autómeros, aunque sean interconvertibles y lo hagan en forma reversible, no se los puede denominar polimorfos, si bien pueden comportarse de manera confusamente similar.

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

Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemen-

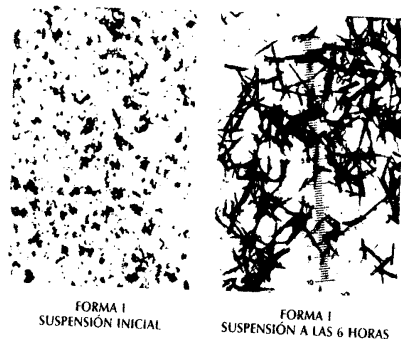


Fig. 76-4. Microfotografías del cambio de tamaño de los cristales en una suspensión de la forma I de una droga experimental.

to o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbono, que en el diamante cristaliza en el sistema cúbico y en el grafito en el sistema hexagonal. En general, los distintos polimorfos de un compuesto dado tienen una estructura y propiedades tan distintas como los cristales de dos compuestos diferentes. Así, la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma de los cristales, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general, se tendría que poder obtener cristales de formas distintas de una droga y modificar así las propiedades de desempeño de ese compuesto. Para hacerlo 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 Kubert, Brundtner y col., con esteroides, barbitúricos y antihistamínicos representaron el estudio más intensivo que se ha hecho sobre polimorfismo y drogas. En Inglaterra, Mesley y col., valiéndose de la espectroscopia infrarroja, describieron el polimorfismo de esteroides, barbitúricos y sulfonamidas. Los trabajos de preformulación suelen incluir rigurosos estudios para determinar la presencia de polimorfos en drogas nuevas a las cuales se preparan para hacer investigaciones preliminares en animales de experimentación.

Entre los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vítreo, la estabilización de formas metastables, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación.

El cometido inicial del preformulador es determinar si la droga que está evaluando existe en más de una forma cristalina. Por lo general para producir la cristalización de una forma inestable se siguen los siguientes procedimientos:

- 1) Fíndase por completo una pequeña cantidad del compuesto en un petalo y observe la solidificación entre placas cruzadas. Si luego de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o si se puede inducir ésta mediante secado o raspado, es probable que existan por lo menos dos formas polimórficas del compuesto. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. El superenfriamiento puede inducirse con una muestra pequeña, insertándola en un frasco que se enfría a -78°C por encima del punto de fusión, dejándola antes de observarla y mediante enfriamiento rápido del compuesto.
- 2) Calentese una muestra del compuesto sobre una placa.

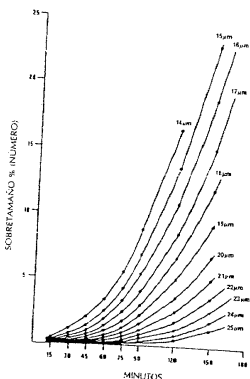


Fig. 76-5. Cambios de la velocidad de crecimiento en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga respectiva.

caliente y observarse si ocurre una transformación sólida durante el calentamiento.

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

d) Mantiégase un exceso del compuesto en una pequeña cantidad de disolvente manteniéndolo cerca del punto de fusión.

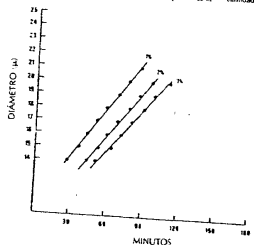


Fig. 76-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

del compuesto. Así, el sólido suspendido. Trávese la preparación de mantener la temperatura mientras se realiza este paso. Ensayese el material añadido con una muestra original utilizando el procedimiento que se detalla en el c) Reconstitúese el compuesto a partir de la solución material precipitado suspendido en una gota del líquido madre. Luego se puede sembrar la gota con el compuesto original para verificar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo disuélvese, tiene que tener lugar una transformación de fase en la solución.

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

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

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

Microscopía. Para identificar polimorfos se usa la cristalografía óptica. En se trata sobre cristalografía, tales como esta aplicación. En los cristales existen en formas isotrópicas y anisotrópicas. En presencia de cristales isotrópicos la velocidad de la luz en la muestra 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 experto.

Métodos de etapa caliente. El microscopio polarizante dotado de una platina caliente o fría es muy útil para investigar polimorfos. El microscopista experimentado sabe en seguida si existen polimorfos, el grado de estabilidad de las formas metaestables, las temperaturas de transición y los puntos de fusión, los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas y si se debe aprovechar el polimorfismo como recurso para mejorar una forma posológica. Kofler y McCrene hacen un comentario detallado de estos métodos.

Difracción de rayos X en polvos. Los materiales cristalinos

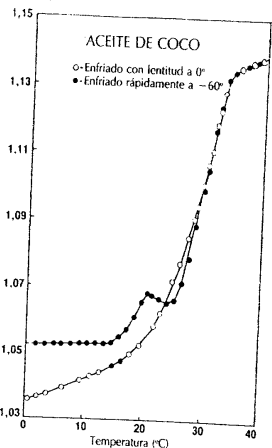


Fig. 76-7. Curvas dilatométricas, aceite de coco (teobromina) enfriado con lentitud y con rapidez.

no pulverizada produce imágenes de difracción de rayos X características que consisten en picos en determinadas posiciones y de intensidades variables. Cada tratado del mismo cristalino es susceptible de un determinado polimorfo. Este método tiene la ventaja, sobre otros, de ser de identificación en que se muestra la muestra tal como se presenta. Hay que tener, sin embargo, para obtener el mejor control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el análisis es destructivo. Varios investigadores han hecho difracción de rayos X para identificar polimorfos en productos farmacéuticos.

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

Métodos térmicos. La calorimetría de flujo diferencial y el análisis térmico diferencial se han usado extensamente para identificar polimorfos. En ambos métodos la pérdida o ganancia de calor debido a los cambios físicos o químicos que ocurren en una muestra, se registra en función de la temperatura al calentar la muestra a una velocidad constante. Las transiciones de fase producen cambios en la entalpía, entropía y capacidad calorífica. Por ejemplo, la fusión, solidificación, transición sólido-sólido y la pérdida de agua pueden producir efectos endotérmicos, exotérmicos o neutros.

El análisis térmico permite calcular los polimorfos termicamente estables para los sistemas que se estudian. Guillory obtuvo el calor de fusión del sulfato de la mefenidolona. Rario y col. utilizaron la calorimetría de flujo diferencial para seguir el índice de conversión de los polimorfos del sulfato.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Rario y Higuera emplearon dilatometría para seguir el comportamiento de finado del aceite de ceras midiendo el volumen específico de este aceite enfriado rápidamente y con lentitud en función del aumento de la temperatura. La presencia de una forma fusible se manifestó por una contracción en la zona crítica de 20 a 24° (Fig. 76-7). La dilatación es de gran utilidad, pero es muy lenta y requiere mucho tiempo. No se la usa mucho.

Para estudiar el polimorfismo se usa a veces la resonancia magnética polar, la resonancia magnética nuclear y la microscopía electrónica.

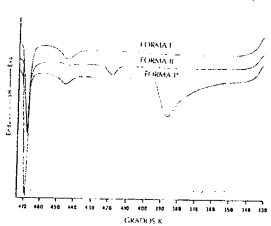


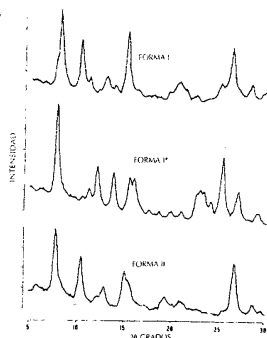
Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, II y III de SKF 30097.

Los polimorfos pueden clasificarse en dos tipos: 1) enantioméricos, en que una forma polimórfica puede convertirse de manera reversible en la otra modificando la temperatura o la presión, como es *aspirina*; y 2) monomórfica, en que una forma polimórfica es estable a todas las temperaturas y presiones, como los estereoisómeros de *glucosa*. A una temperatura y presión dadas solo una forma polimórfica es termodinámicamente estable, pero pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables habrán de pasar a la forma estable con el correr del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacéutico se dio con la *novobiocina*. La droga amorfa se absorbió bien, pero al formularla en suspensión ocurrió una reversión de la forma metaestable a una cristalina más estable, de modo que se absorbía mal.

Habiéndose determinado que una droga existe en más de una forma cristalina, se deben establecer las condiciones en que se puede producir cada una de ellas. De este modo se pueden mantener las condiciones de cristalización apropiadas de lote a lote para asegurar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de la recristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden hacer que predomine una forma de cristal. En esta investigación preliminar para establecer estas condiciones hay que investigar las formas preparadas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se hizo calorimetría de flujo diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polimorfos y que se los podría preparar satisfactoriamente. En las figuras 76-8 a 76-10 se presentan los datos respectivos para llegar a esta conclusión. Cuando se demuestra que hay polimorfos se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para alterar su comportamiento 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 SKF 30097.



disolventes discriminativos. La figura 76-11 ilustra los datos de disolución para dos polimorfos de un derivado del indol que tenían una disolución similar en el medio empleado, pero si emplease un medio de disolución más discriminativo aparecerían diferencias en sus características de disolución. Esto se representa en la figura 76-12. De acuerdo con los datos presentados para el derivado del indol se llegó a la conclusión de

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

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

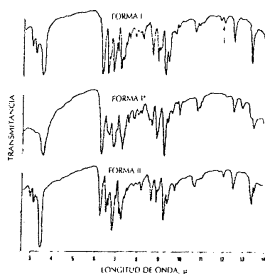


Fig. 76-10. Espectros infrarrojos de las formas I, II y III de SKF 30097.

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

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

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD}{Vh} C_s$$

para las condiciones experimentales donde $C_t \gg C_s$. 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 clorfenol. En las figuras 76-13 y 76-14 se muestran 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 clorfenol.

Polimorfo	ΔG°	ΔH°	ΔS°	ΔC_p	ΔT_m	ΔT_c
A	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
B	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
C	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2

ΔG° calculado con la ecuación de Gibbs.

valores máximos obtenidos fueron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, obteniendo datos a varias temperaturas se podrán calcular las cantidades termodinámicas afectadas en la transición de la forma inestable 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 rectilínea permite calcular los valores de solubilidad 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 polimorfos por:

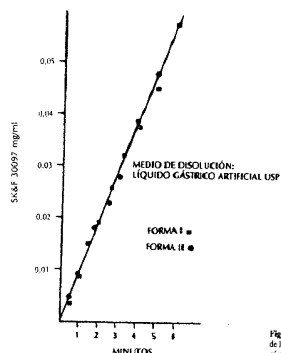


Fig. 76-11. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en líquido gástrico artificial.

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

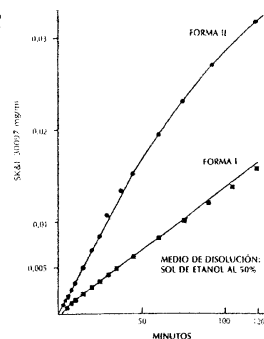


Fig. 76-13. Curvas de disolución del palmitato de clorfenol en alcohol-butílico al 35% y agua a 30, 20, 15 y 6° (Clase: 10°; C: 20°; B: 15°; A: 6°).

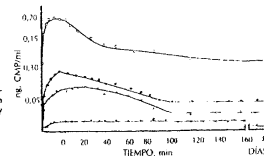
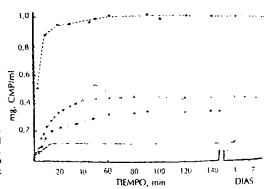


Fig. 76-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B de palmitato de clorfenol en alcohol-butílico al 35% y agua a 30 y 38° (Clase: Polimorfo A, 30°; C: 30°; Polimorfo B, 30°; A, 38°; Polimorfo A, 38°; Polimorfo B, 38°).



$$\Delta G_1 = RT \ln \frac{C_1 \text{ Polimorfo A}}{C_1 \text{ Polimorfo B}}$$

Esta ecuación relaciona a la solubilidad (C_1) de las formas polimórficas a una temperatura dada T , con las diferencias de energía libre ΔG_1 . El cuadro 76-1 también contiene las diferencias de energía libre calculadas para los polimorfos. También se pueden determinar los cambios de entalpía para las diversas transiciones restando el calor de solución obtenido para la forma estable del correspondiente a la forma menos estable. Además, a cualquier temperatura en particular T , la entropía para la transición de polimorfos se puede evaluar con la siguiente relación:

$$\Delta S_1 = \frac{\Delta H_{B-A} - \Delta G_1}{T}$$

En el cuadro 76-1 también se incluyen los valores calculados para las transiciones. A la temperatura de transición el ΔG_1 es igual a cero y la entropía se puede calcular despreciando el término de la energía libre en la ecuación precedente.

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

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

Solubilidad

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

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

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

Ácido débil

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

Base débil

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

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

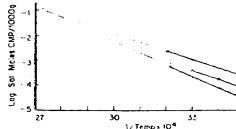


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C de palmitato de cloranfenicol. Clave: Polimorfos A —; B —●— y C —○—.