

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Servicios Legales y Profesionales

World Trade Center – Torre C
Calle 100 No. 8A-55, Piso 10
Bogotá D.C., Colombia
Tel +57 1 638-6200
Fax +57 1 638-6201
Nit 830 122 870-6
office@olarteraisbeck.com
www.olarteraisbeck.com

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____

S. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 14
Locacion: 00033394 00000002
Fecha (AMD): 2004-01-03 08:44:49
Tipo: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN
Lecencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: **Expediente No. 00.033.394**

Solicitud de patente titulada: "NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE UN ANTIBIOTICO MACROLIDO".

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

MODIFICACIONES A LA SOLICITUD SEGÚN EL ARTICULO 34 DE LA DECISIÓN 486

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. a- Me permito **MODIFICAR** el compuesto de Fórmula I, el cual carecía de un radical hidroxilo posicionado en el tetrahidropirano, al igual que el hidrógeno unido al nitrógeno (más cercano al tetrahidropirano). De esta manera, modifiqué la Fórmula I de las páginas: 1 (Capítulo Descriptivo); 38 (Reivindicación 1); y 45 (Resumen de la invención).

b- El soporte para esta corrección se encuentra en la publicación US 6,583,274 B1 (contraparte de esta solicitud colombiana). Para información del Examinador, adjunto la primera página de la publicación US 6,583,274 B1, donde aparece la estructura corregida.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

c- Adjunto un recibo de pago para cubrir la tasa de modificación de la solicitud en trámite.

Aprovecho la presente oportunidad para poner en conocimiento del Despacho mi cambio de oficina, por lo que de ahora en adelante, recibiré notificaciones en la Calle 100 No. 8A-55 Torre C, Piso 10, World Trade Center, o en la secretaría de ese Despacho.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
cc. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

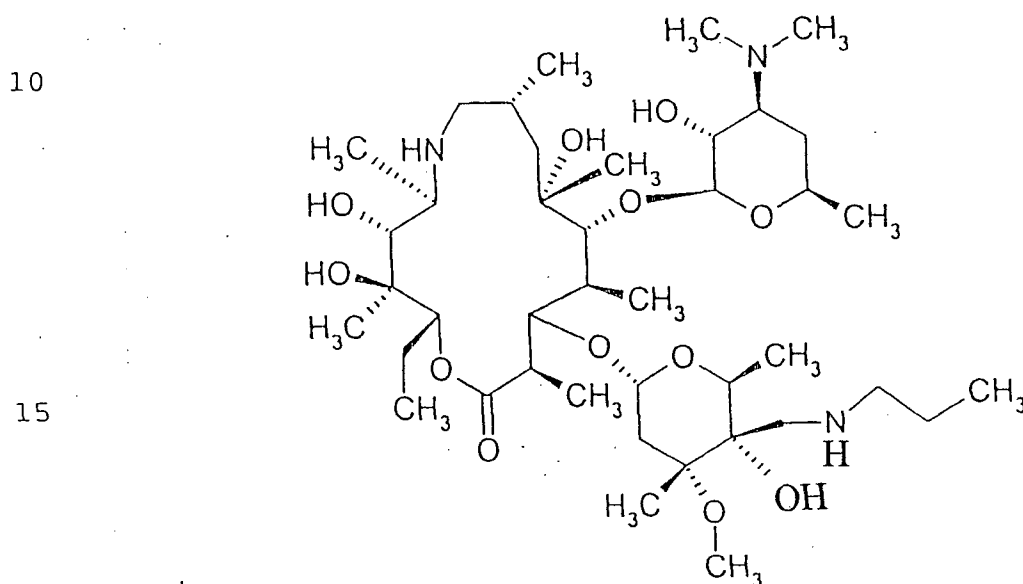
Anexo: Capítulo Descriptivo (página 1).
Capítulo Reivindicatorio (páginas 38 a 44).
Resumen de la invención (página 45).
Recibo de Pago.
Primera página de la publicación US 6,583,274 B1.

NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE UN ANTIBIÓTICO MACRÓLIDOCampo de la invención

Esta invención se refiere a nuevas formas cristalinas de un antibiótico macrólido, a composiciones que las comprenden y a procedimientos para su preparación y uso.

Antecedentes de la invención

El macrólido citado en la presente memoria como CP-472.295 tiene la estructura mostrada en la Fórmula



Fórmula 1

20 CP-472.295 posee propiedades antibióticas y es útil en el tratamiento, por ejemplo, de infecciones bacterianas y protozoarias. Como con todos los fármacos, el uso seguro y eficaz de CP-472.295 depende de la capacidad de los técnicos en la materia para administrar de forma exacta el mismo en 25 cantidades precisas.

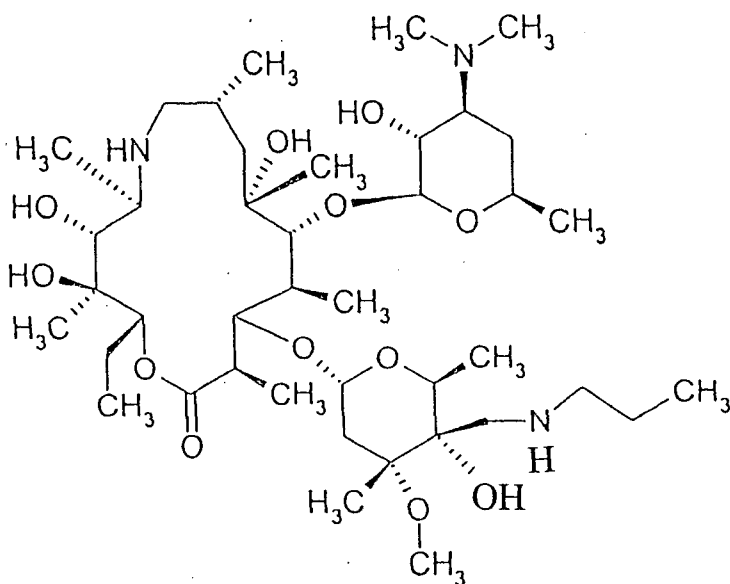
Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES [MODIFICADO]

1. Una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1:

5

10



15

Fórmula 1

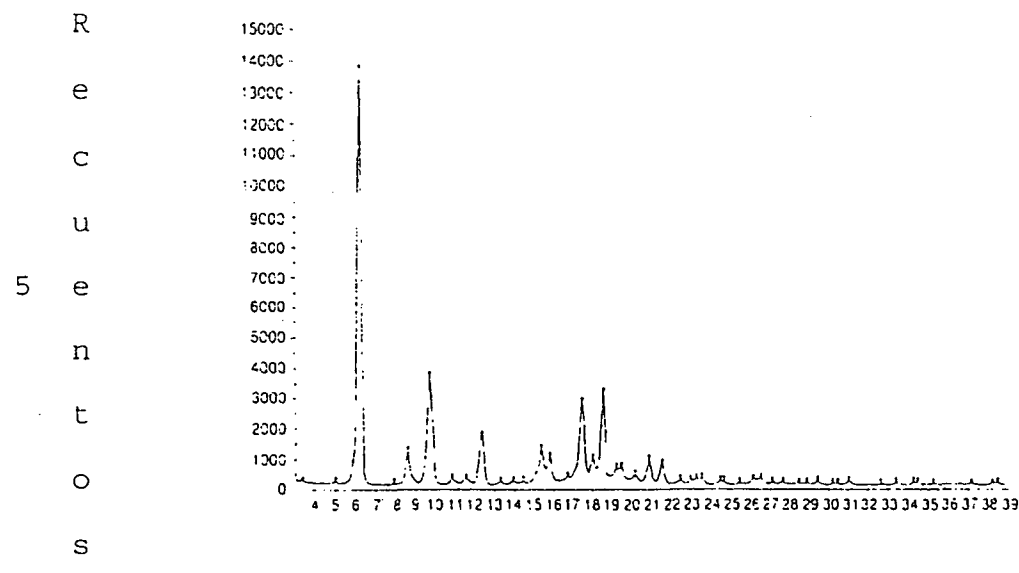
2. Forma cristalina según la reivindicación 1, en la que dicha forma cristalina es una de las siguientes, anhidra, monohidrato y sesquahidrato.

3. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos característicos, expresados en unidades 2θ , a aproximadamente 6,0, 8,6, 9,7, 15,4, 15,9, 17,5, 18,2, 18,7 y 21.

4. Forma cristalina según la reivindicación 3, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo:

25

8
(154)



10

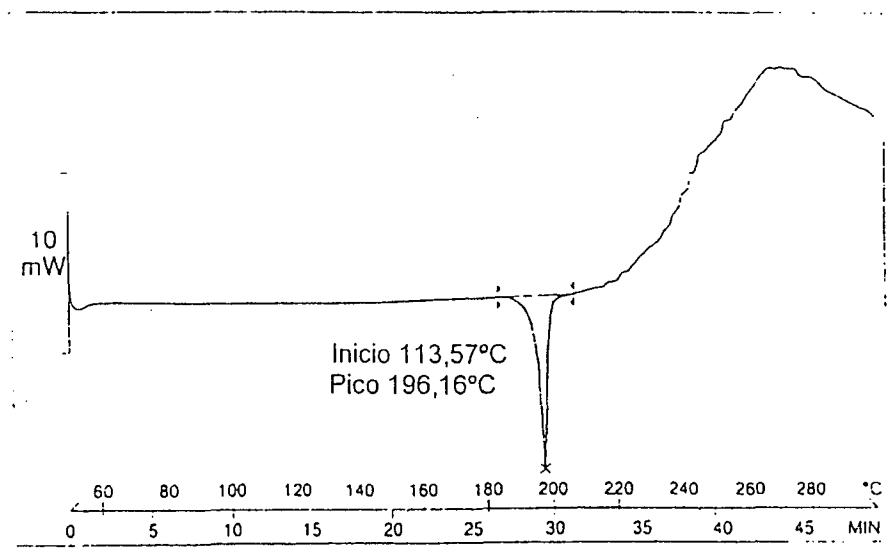
Escala 2θ

5. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que comprende un fenómeno físico que se inicia a aproximadamente 75°C o a aproximadamente 193°C.

15

6. Forma cristalina según la reivindicación 5, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial:

20

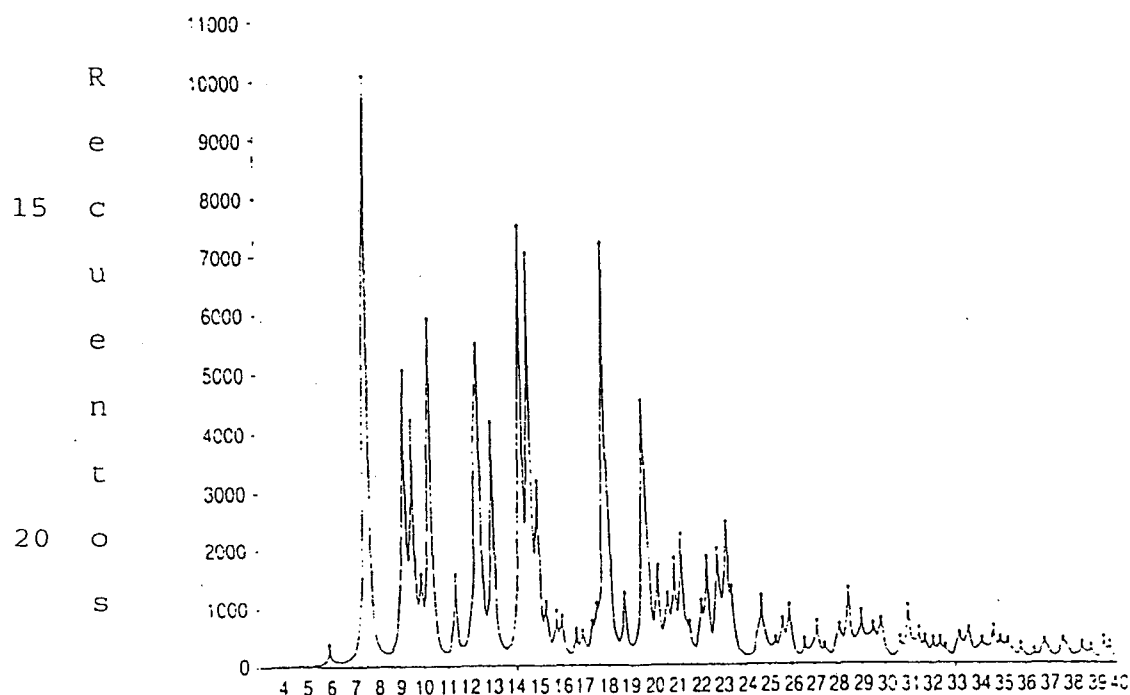


25

7. Forma cristalina según la reivindicación 1, que es no higroscópica durante aproximadamente 72 horas a aproximadamente 7 días cuando se almacena a una humedad relativa de aproximadamente un 87% y 25°C.

5 8. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos característicos, expresados en 2θ , a aproximadamente 6,2, 7,6, 9,2, 9,5, 12,3, 12,9, 14,2, 14,6, 17,8 y 19,5.

10 9. Forma cristalina según la reivindicación 8, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo:



Escala 2θ

25 10. Forma cristalina según la reivindicación 1, que

1160

tiene unos parámetros de monocristal que son sustancialmente los mismos que los presentados en la Tabla 1.

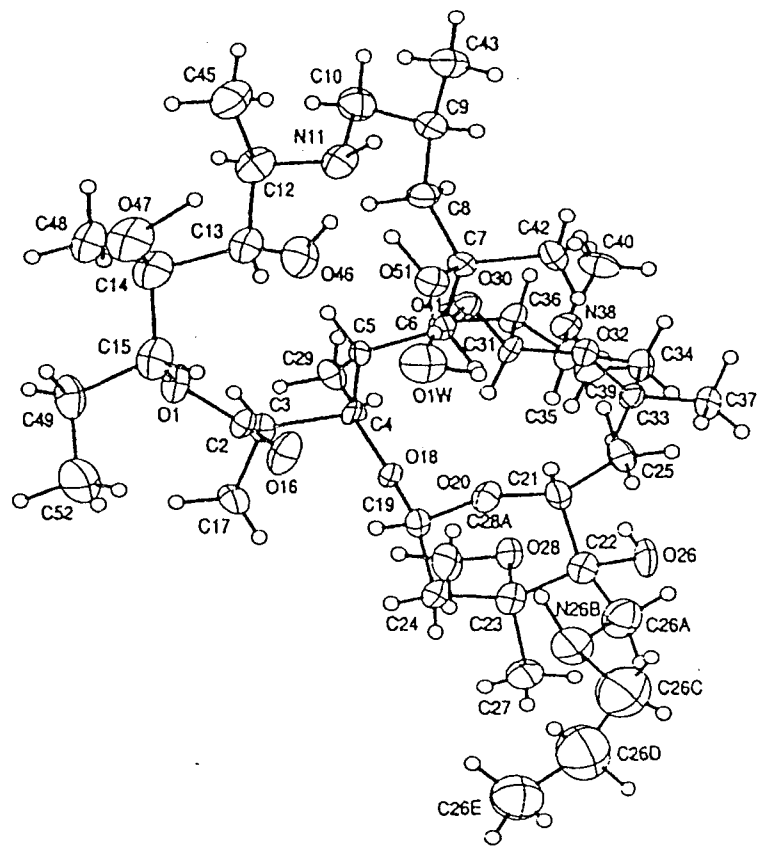
11. Forma cristalina según la reivindicación 10, que comprende átomos en posiciones atómicas relativas al origen de la celda unidad como los presentados en la Tabla 2, longitudes de enlace como las presentadas en la Tabla 3 o ángulos de enlace como los presentados en la Tabla 4.

12. Forma cristalina según la reivindicación 11, que tiene una estructura de monocristal:

10

15

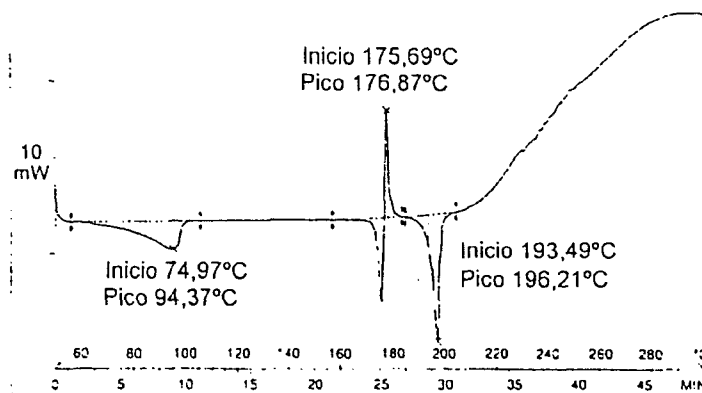
20



13. Forma cristalina según la reivindicación 12, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial:

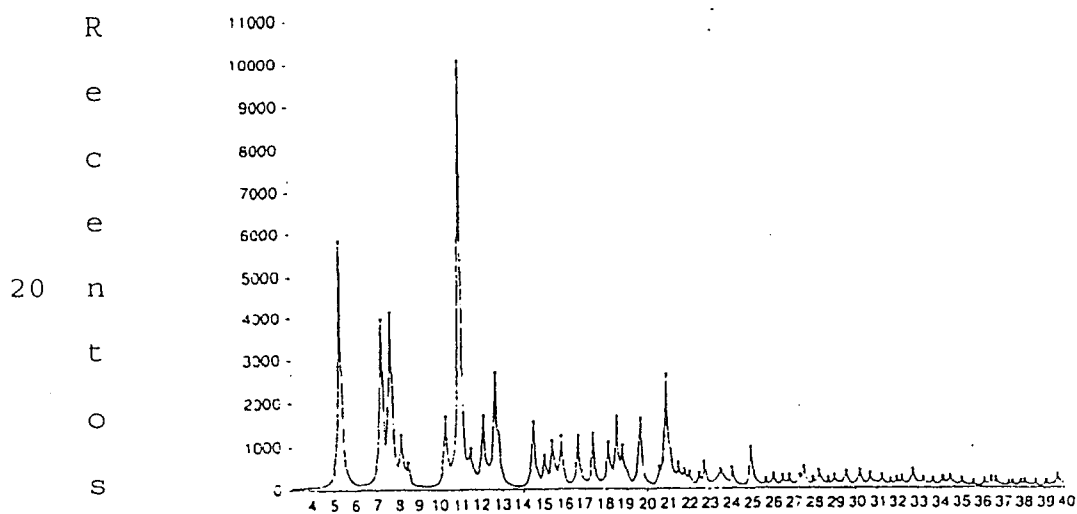
(17) 8

5



14. Forma cristalina según la reivindicación 1, que
10 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que
presenta picos característicos, expresados en 2θ , a
aproximadamente 5,2, 7,4, 11,2, 11,7, 12,3, 12,9, 14,9, 15,4,
16,7 y 17,9.

15. Forma cristalina según la reivindicación 14, que
15 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo:



25

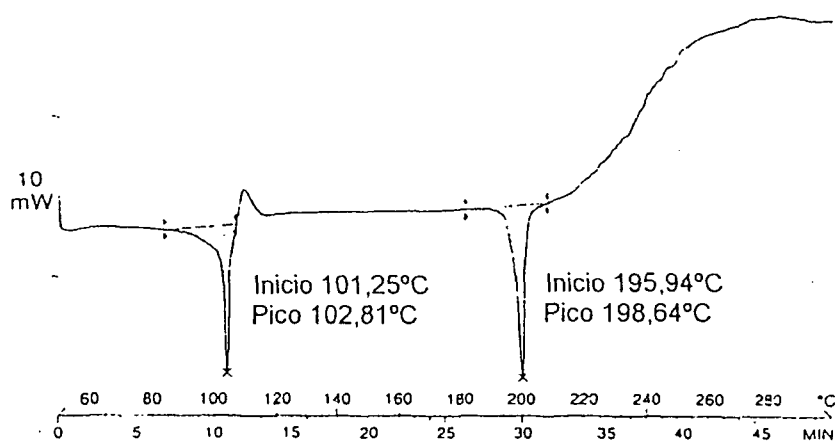
Escala 2θ

114 8

16. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que comprende un fenómeno físico que se inicia a aproximadamente 101°C.

5 17. Forma cristalina según la reivindicación 16, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial:

10



15

18. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. Composición farmacéutica según la reivindicación 20 18, en la que la forma cristalina es una de las siguientes, anhidra, monohidrato y sesquahidrato.

20. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que dicha composición farmacéutica es adecuada para administración oral, rectal, parenteral (intravenosa, 25 intramuscular), transdérmica, bucal, nasal, sublingual o

119 40

subcutánea.

21. Procedimiento para preparar una cualquiera de una forma cristalina anhidra, monohidrato y sesquahidrato, respectivamente, de un compuesto de Fórmula 1, que comprende:

5 disolver una cantidad de un compuesto de Fórmula 1 en un disolvente seleccionado de anhidro, no acuoso y acetato de etilo, respectivamente;

 enfriar la solución hasta una temperatura a la cual ya no es soluble en la solución toda la cantidad del compuesto
10 de Fórmula 1; y

 aislar por filtración todos los cristales formados.

22. Un producto del procedimiento según la reivindicación 21.

23. Un procedimiento para tratar una infección
15 bacteriana o protozoaria en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1.

24. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que
20 la forma cristalina es una de las formas siguientes, anhidra, monohidrato y sesquahidrato.

16D #

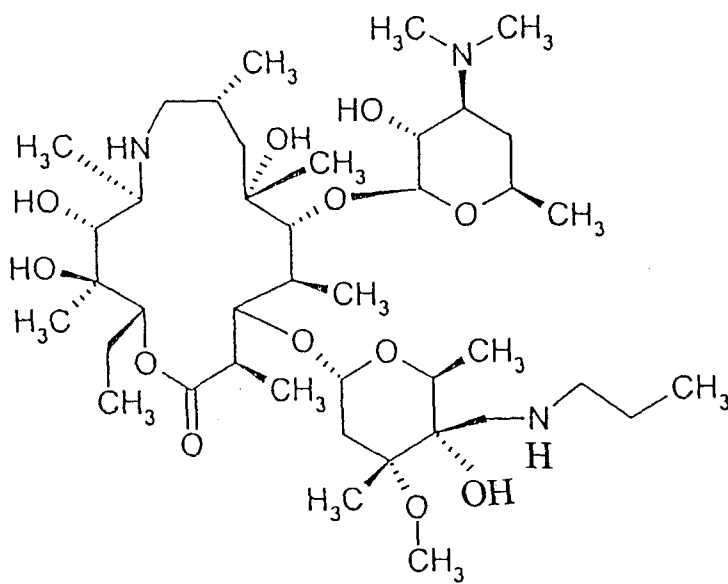
NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE UN ANTIBIÓTICO MACRÓLIDO

Resumen de la invención [MODIFICADO]

Se describen nuevas formas cristalinas de un compuesto de
Fórmula 1:

5

10



15

Fórmula 1

También se describen composiciones farmacéuticas que
comprenden estas formas y procedimientos para su preparación
y uso.

161 12

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Licacion : 80033394 00000002 Folios: 14 R
a (AND): 2004-01-09 08:44:49 Fe
Site : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN T
dencia: 2026 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES Dep

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 1,259
FECHA : ENERO 8 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

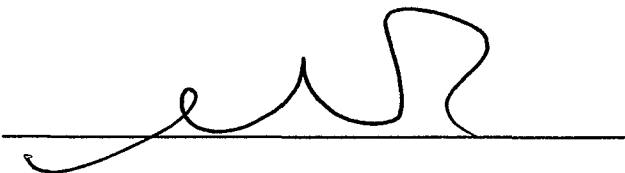
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13594220	08/01/2004	930,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

NIT : 800176089-2

162 BB

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 47,513
FECHA : JULIO 9 DE 2003

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
acion : 00033394 00000002 Folios: 14 Rad
: (AND): 2004-01-09 08:44:49 Fei
te : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN Tra
ndencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES Del

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13459466	09/07/2003	8,850,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	82,000.00
		TOTAL :	\$ 82,000.00

SON: OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

163 121



US006583274B1

(12) **United States Patent**
Allen et al.

(10) Patent No.: **US 6,583,274 B1**
(45) Date of Patent: **Jun. 24, 2003**

(54) **CRYSTALLINE FORMS OF MACROLIDE ANTIBIOTIC**

(75) Inventors: Douglas J. M. Allen, New London, CT (US); Barry J. Morton, Gales Ferry, CT (US); Robert J. Rafka, Stonington, CT (US); Colman B. Ragan, Mystic, CT (US)

(73) Assignee: Pfizer Inc., New York, NY (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: 09/563,792

(22) Filed: May 2, 2000

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/134,644, filed on May 18, 1999.

(51) Int. Cl.⁷ C07H 17/08; C07H 1/00; A01N 43/04

(52) U.S. Cl. 536/7.2; 536/7.4; 536/124; 514/29

(58) Field of Search 536/7.2, 7.4, 124; 514/29

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,441,939 A * 6/95 Yang 514/29
5,844,105 A * 12/98 Liu et al. 536/18.5
6,268,489 B1 * 7/2001 Allen et al. 536/7.4

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO 9856802 12/1998
WO 98/56802 * 12/1998 C07H/17/08

OTHER PUBLICATIONS

Wilkening et al. ("Novel Transannular Rearrangements of Azalide Iminoothers, Tetrahedron vol. 53, No. 50, pp. 16923-16944, 1997).*

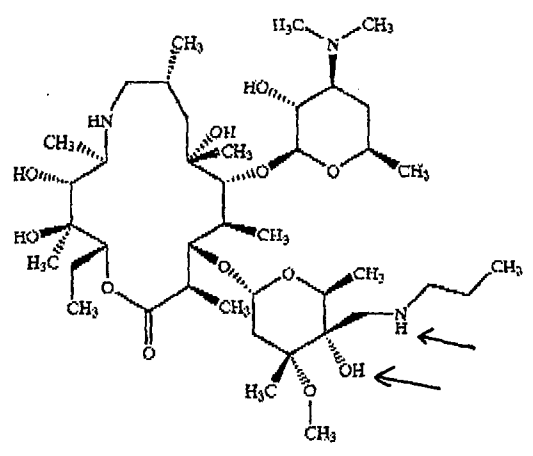
* cited by examiner

Primary Examiner—Jeffrey Siew

(74) Attorney, Agent, or Firm—Peter C. Richardson; Gregg C. Benson; B. Timothy Cragan

(57) **ABSTRACT**

Novel crystalline forms of a compound of Formula 1 are disclosed:



Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising these forms, and methods of their preparation and use.

20 Claims, 8 Drawing Sheets

164

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Carlos Olarte
Apoderado

Oficio N°
12768

REFERENCIA	Radicación	00 33394
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	010

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 33394, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 95-121
- . Ejemplos: folios 122-131
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 153-159
- . Se reivindica prioridad, presentada en Estados Unidos el 21.05.99, bajo el número 60/134644

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 24 de la presente solicitud, se refiere a nuevas formas cristalinas de un antibiótico macrólido de fórmula (I). Se revelan sus métodos de preparación y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/015

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la decisión 486 dispone que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

La publicación WO 9856802 se relacionan con derivados de homoeritromicina A de fórmula (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripción, se revelan sus métodos de síntesis y su aplicación como agentes antibacteriales.

Los libros de texto “Remington Farmacia” y “Farmacotécnia Teórica y Práctica” enseñan el polimorfismo como una propiedad ampliamente difundida dentro de los compuestos activos, se enseña además formas seudo polimórficas que son aquellas que se caracterizan por la absorción de humedad del medio. Se explica además los métodos de cristalización y su importancia dentro de las ciencias farmacéuticas

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer hidratos y formas anhidras del compuesto CP-472295 (tulatromicina), es una derivación evidente del estado de la técnica ya que con las enseñanzas los documentos citados, junto con los conocimientos de una persona medianamente versada en la materia, se obtendrían de manera evidente los hidratos que se desean proteger.

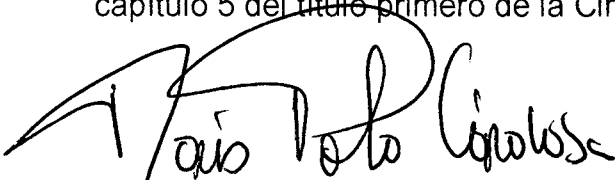
Finalmente no se demuestran ventajas sorprendentes o efectos inesperados de las formas polimórficas de la presente solicitud en relación a los que se encuentran revelados en el estado de la técnica.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9856802	1-22	Nivel Inventivo
2	“Remington Farmacia”	1-22	Nivel Inventivo
3	“Farmacotécnia Teórica y Práctica”	1-22	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 la 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 Nº 10 de 2001



Doris Polo C.
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (e)

12 MAYO 2005

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

CONCEPTO TÉCNICO Número 0600	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------

PCT

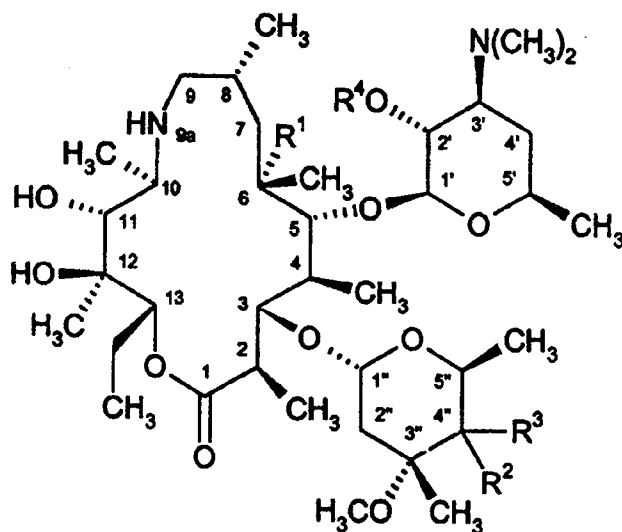
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07H 17/08, A61K 31/70		A1	(11) International Publication Number: WO 98/56802
			(43) International Publication Date: 17 December 1998 (17.12.98)
(21) International Application Number: PCT/IB98/00839		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 29 May 1998 (29.05.98)			
(30) Priority Data: 60/049,348 11 June 1997 (11.06.97) US			
(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).			
(72) Inventors; and		Published	
(75) Inventors/Applicants (for US only): BRONK, Brian, Scott [US/US]; 66 Partridge Hollow Road, Gales Ferry, CT 06355 (US). LETAVIC, Michael, Anthony [US/US]; 334 High Street, Mystic, CT 06355 (US). KANEKO, Takushi [JP/US]; 398 Northwood Drive, Guilford, CT 06437 (US). YANG, Bingwei, Vera [US/US]; 27 Lincoln Road, Waterford, CT 06385 (US). GLAZER, Edward, Alan [US/US]; Unit 77, 310 Boston Post Road, Waterford, CT 06385 (US).		With international search report.	
(74) Agents: SPIEGEL, Allen, J.; c/o Green, Mark, Charles, Urquhart-Dykes & Lord, 91 Wimpole Street, London W1M 8AH (GB) et al.			

(54) Title: 4"-SUBSTITUTED-9-DEOXO-9A-AZA-9A-HOMOERYTHROMYCIN A DERIVATIVES



(1)

(57) Abstract

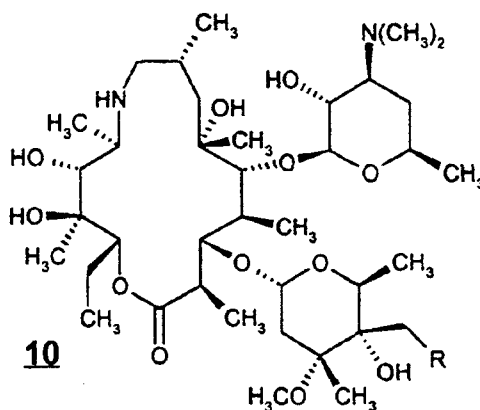
The invention relates to compounds of formula (1) and to pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of formula (1) are antibacterial agents that may be used to treat various bacterial and protozoa infections. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing the compounds of formula (1) and to methods of treating bacterial protozoa infections by administering the compounds of formula (1). The invention also relates to methods of preparing the compounds of formula (1) and to intermediates useful in such preparation.

5

Table 2

The compounds of Examples 69-81 have the general structure of formula 10 below with the R substituents indicated in the table below. The compounds of Examples 69-82 were prepared following the procedures of Examples 50 and 51, referred to above, with the reaction period specified in the table below. In the table, the yield and mass spectra ("Mass Spec") data

10 apply to the final product.



Example	R	Reaction Time (hours)	Yield (%)	Mass Spec
69	1-imidazolyl	72	60	816
70	n-propylamino	48	55	807
71	dimethylamino	24	42	793
72	methylamino	120	55	779
73	ethylamino	120	58	793
74	isopropylamino	48	44	806
75	isobutylamino	48	27	821
76	trimethyleneimino	24	31	804
77	allylamino	24	22	804
78	cyclopropylmethylamino	24	34	818
79	N-ethylmethylamino	48	16	820
80	t-butylamino	96	30	821
81	diethylamino	168	25	820
81(a)		48	75	818.5
81(b)		96	95	832.6
82	4-methoxybenzylamino	48	21.7	884.6
83	4-nitrobenzylamino	48	8	899.7
84	4-chlorobenzylamino	48	25.5	888.6
85	3,4-difluorobenzylamino	48	14.5	890.6

169

Remington

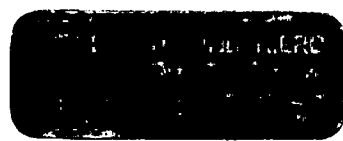
FARMACIA

TOMO 2

19^a 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



Forma I
Suspensión inicial



Forma I
Suspensión después de las 6 horas

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

de una nueva entidad química. Si se presume que el pH gástrico oscila entre 1 y 3 y el del intestino delgado entre 5 y 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a 3) se absorberán con mayor rapidez en el estómago, mientras que las drogas más básicas (pK_a 8) lo harán en el tracto intestinal. Sin embargo, existen excepciones. Algunos compuestos poseen bajos coeficientes de partición o se encuentran altamente ionizados dentro de la totalidad de espectro de pH fisiológico, pero de todos modos se asocian con un buen grado de biodisponibilidad.

Polimorfismo

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

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

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

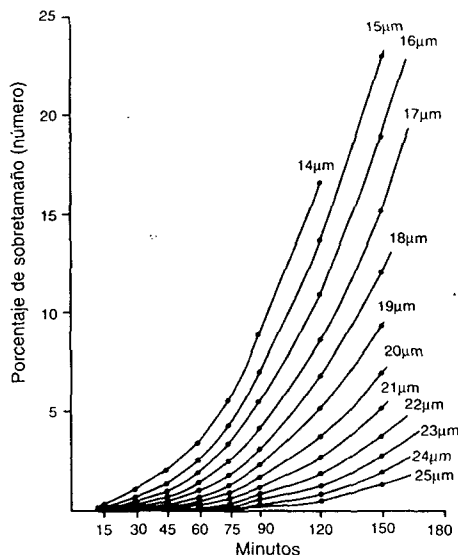


Fig. 83-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

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

La tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. Por lo general se utilizan los siguientes procedimientos para inducir la cristalización en forma metaestable:⁵

1. Fundir completamente una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjetos y observar la solidificación entre polares cruzados. Si después de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o inducida por la siembra o el raspado, es probable que del compuesto existan como mínimo dos formas polimórficas. Es esencial observar la nucleación de la forma estable induciendo un su-

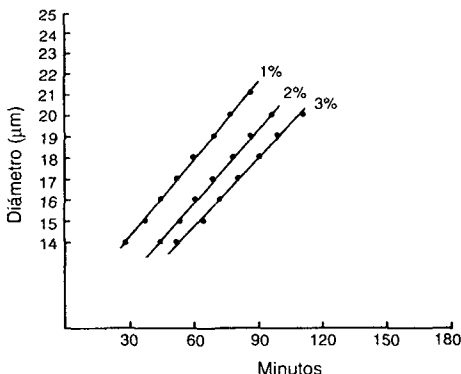


Fig. 83-6. Velocidad de crecimiento de la Forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

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

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

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

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

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

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

120

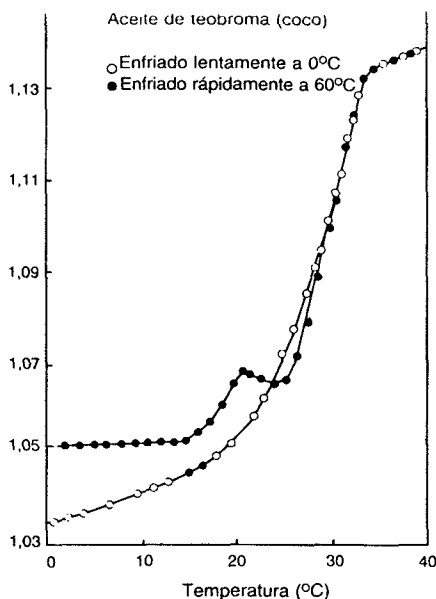


Fig. 83-7. Curvas dilatométricas; aceite de teobroma (coco) con enfriamiento lento y rápido.

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

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

Métodos en platina caliente. El microscopio de polarización, equipado con una platina caliente o fría, es sumamente útil para la investigación de polimorfos. Un observa-

tor puede determinar rápidamente si existen polimorfos; el grado de estabilidad de las formas metaestables; las temperaturas de transición y los puntos de fusión; los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas, y establecer si el polimorfismo es una vía hacia una forma de dosificación óptima.

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

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

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

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin y Higuichi⁶ utilizaron la dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de teobroma (cacao) a través de la determinación de su volumen específico rápidamente calentado y enfriado en función del aumento de la temperatura. La presencia de la forma metaestable se expresó por una contracción en el rango de la temperatura de 20 a 24°C. Este fenómeno se ilustra en la figura 83-7. La dilatometría es un método sumamente impreciso, muy engorroso e insume mucho tiempo. La dilatometría no se utiliza en forma generalizada.

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

Los polimorfos pueden clasificarse en uno de dos tipos: 1) *enantiotrópico*: una forma polimórfica puede convertirse reversible en otra a través de una modificación de la temperatura o la presión, por ejemplo, el azufre y 2) *monotrópico*: una forma polimórfica es inestable en cualquier condición de tempera-

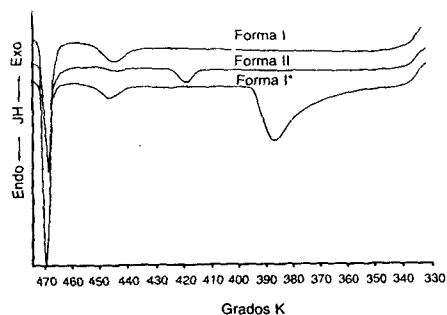


Fig. 83-8. Termogramas para las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

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

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

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

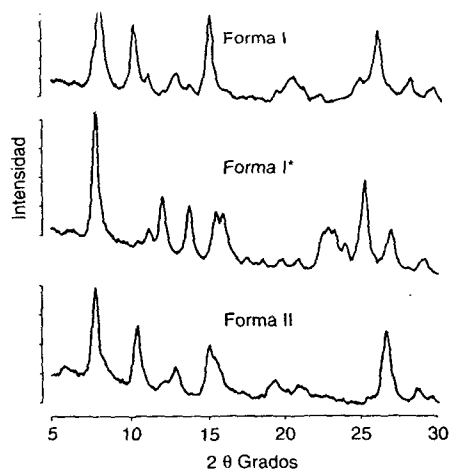


Fig. 83-9. Difractogramas de rayos X para las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

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

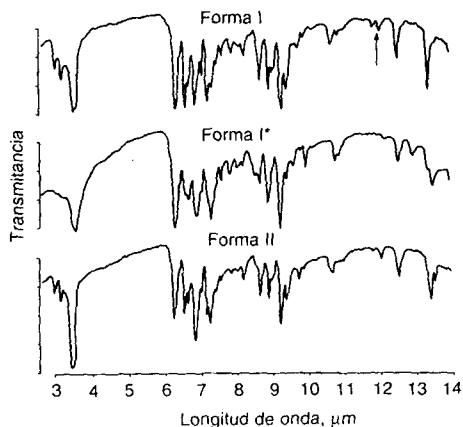


Fig. 83-10. Espectros infrarrojos de las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

11

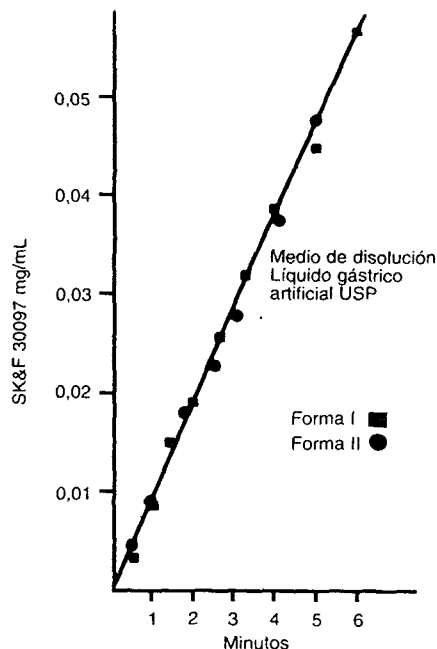


Fig. 83-11. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en el líquido gástrico artificial.

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

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

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

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

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

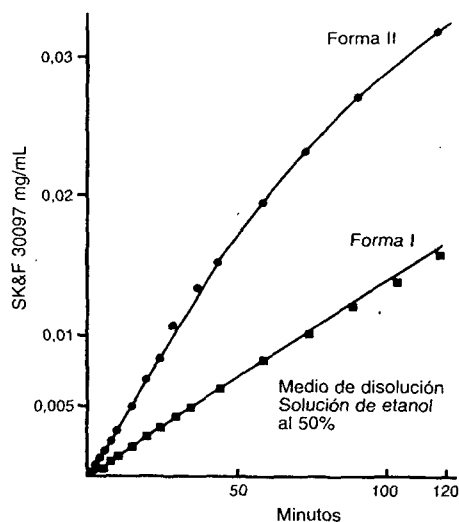


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en una solución de etanol al 50%.

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 cloramfenicol. Las figuras 83-13 y 83-14 ilustran los datos obtenidos a diversas temperaturas. El comportamiento de disolución muestra que los máximos valores obtenidos representaron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, la obtención de datos a diversas temperaturas permitiría calcular las cantidades termodinámicas implicadas en la transición de la forma metaestable a la forma estable. En la figura 83-15 se ilustra un gráfico en el que se relacionan los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación en línea recta permite calcular los calores de la solución para las diversas formas y además, por extrapolación, determinar un valor aproximado de la temperatura de transición para las distintas formas. Estos valores se encuentran en el cuadro 83-1.⁷

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

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

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

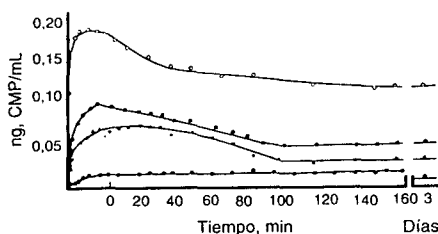


Fig. 83-13. Curvas de disolución del polimorfo C del palmitato de cloramfenicol en alcohol *i*-butílico al 35% y en agua a 30°C, 20°C, 15°C y 6°C. Símbolos: 30°C, ○—○; 20°C, ■—■; 15°C, △—△; 6°C, ●—●.

las diferencias de energía libre, ΔG_r . 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:

$$\Delta S_i = \frac{\Delta H_{B \rightarrow A} - \Delta G_i}{T} \quad (6)$$

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

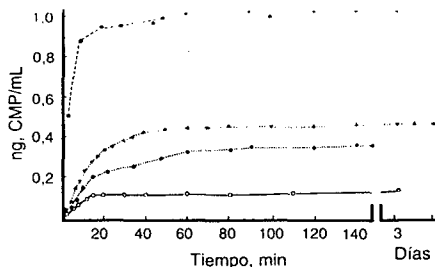


Fig. 83-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B del palmitato de cloramfenicol en alcohol *i*-butílico al 35% y en agua a 30°C y 38°C. Símbolos: polimorfo A, 30°C, ○—○; polimorfo B, 30°C, △—△; polimorfo A, 38°C, ●—●; polimorfo B, 38°C, ■—■.

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

Solubilidad

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 cloramfenicol^a

Polimorfo	Temperatura de transición (°C) a la forma A	Calor de la solución, kcal/mol	ΔG_r , cal/mol ^b	ΔS_{int} , eu	ΔS_{sum} , eu ^a
A	—	21,8	—	—	—
B	88	15,4	-774	-18	-17
C	50	17,2	-465	-13	14

^a Calculado para la conversión al polimorfo A.

22

L

FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA

TOMO I

Dr. José Helman

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

DISTRIBUIDORES:

ESPAÑA-ARGENTINA-CHILE-VENEZUELA-COLOMBIA-PERU

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

99 177

30.3. FUNDAMENTOS TEORICOS

Como en todo proceso de transferencia de materia entre fases, la fuerza impulsora es un gradiente de concentraciones, entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento. Esto exige que se alcance una cierta sobresaturación, o sea que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema. La manera de obtener esa sobresaturación, va a depender del tipo de sistema que consideremos. Podrá ser:

- por eliminación de solvente (concentración de la solución por evaporación);
- disminución de la temperatura (enfriamiento);
- agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de

alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas).

A. Solubilidad y Sobresaturación

Ostwald propuso por primera vez el término "sobresaturación" introduciendo así mismo los conceptos de "estado metaestable" y "labilidad" al exponer su teoría de la formación y crecimiento de cristales.

La solubilidad de un soluto en un solvente, a distintas temperaturas, da lugar a la curva de saturación o de solubilidad, en diagramas de concentraciones versus temperaturas. Tales curvas de equilibrio presentan formas diferentes para sustancias distintas y de su observación se puede inferir el grado de dependencia de la solubilidad respecto de la temperatura para cada sustancia. En general, esa relación no se obtendría sin recurrir a determinaciones experimentales que permitan el trazado de las curvas correspon-

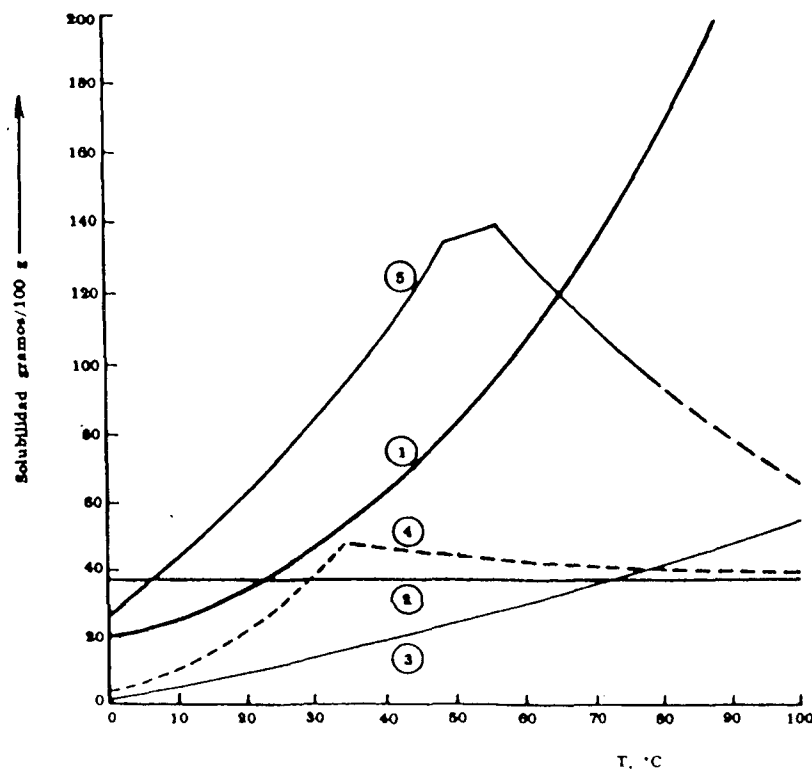


Fig. 30.2 Curvas de solubilidad 1, KNO₃; 2, NaCl; 3, Na₂SO₄ · 10H₂O/Na₂SO₄; 4, KClO₄; 5, FeSO₄ · 7H₂O.

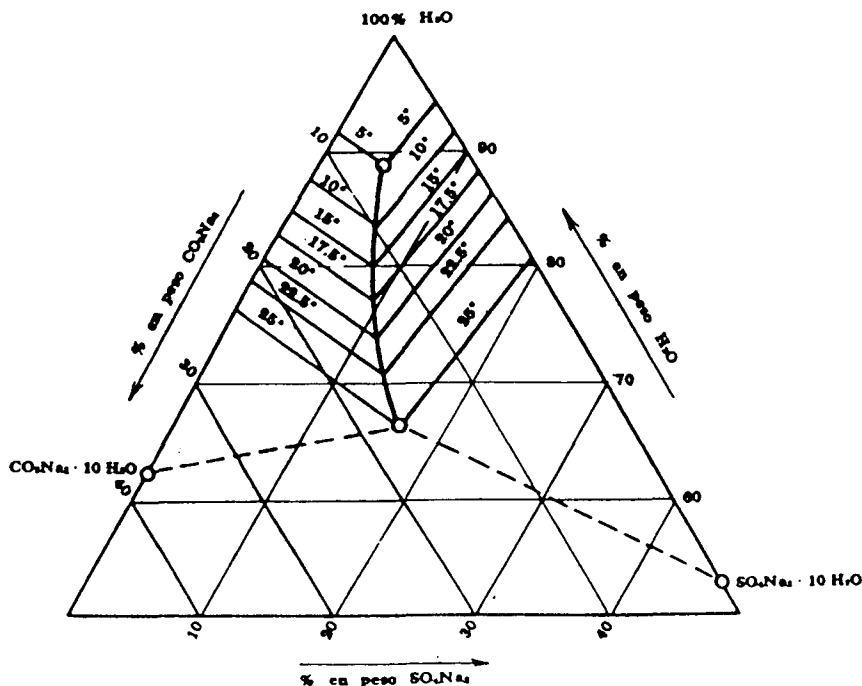


Fig. 30.3. Solubilidad del sistema $\text{Na}_2\text{CO}_3 - \text{Na}_2\text{SO}_4 - \text{H}_2\text{O}$. Diagrama triangular.

dientes. Por otra parte, es evidente que el conocimiento de tales diagramas es imprescindible para elegir la técnica correcta de provocar la cristalización del soluto.

Así podemos ver en la Fig. 30.2 que el enfriamiento de la solución para cristalizar el ClNa disuelto, probablemente no es económico, en tanto, si sería la técnica indicada para el NO_3K .

Quando se trata de sistemas con tres componentes o sistemas multicomponentes que pueden considerarse como si fueran sólo tres, los datos de solubilidades mutuas se presentan generalmente en forma de diagramas triangulares. Sobre cada lado se llevan las concentraciones de un componente y los vértices corresponden a componentes puros. Las mezclas binarias están ubicadas sobre los lados, y todo punto interior del triángulo corresponde a un sistema ternario. A tales diagramas son de aplicación los esquemas de adición o sustracción de fases o corrientes, según la regla de la palanca o del centro de gravedad, lo que permite técnicas gráfi-

cas de resolución de problemas de cálculos de diseños industriales en forma elegante y rápida (ver Fig. 30.3).

La teoría de Ostwald (57) y los trabajos confirmatorios de Miers (48) parecen llevar al siguiente esquema para el proceso de cristalización.

En sistemas de sustancias en disolución, el solvente aparece con una cierta capacidad de sobresaturación, lo que hace que la formación y crecimiento de cristales no tenga lugar a partir de la solución, no bien se exceda el valor de saturación. Es necesario alcanzar un cierto grado de exceso respecto a ese valor de solubilidad, teóricamente máximo, para que el fenómeno de cristalización se produzca. Es posible así, encontrar valores de sobresaturación a cada temperatura, para todo sistema soluto-solvente, de manera tal que se puede representar en el diagrama temperatura-concentraciones (Fig. 30.4) una curva llamada de sobresaturación, aproximadamente paralela a la de solubilidad. Esa curva nos indica que no habrá formación de cristales en la solución considerada, hasta

188
174

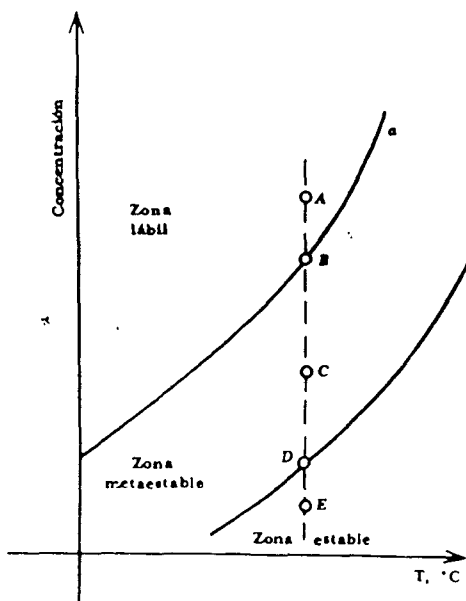


Fig. 30.4. Curva de sobresaturación. Diagrama temperatura/concentración. a, límite de sobresaturación; b, límite de saturación.

que la temperatura o la concentración no se modifiquen de manera de sobrepasar dicha curva de sobresaturación y penetrar en la región lábil. Entre ambas curvas, la de solubilidad y la de sobresaturación, se extiende la zona metaestable, tal que todo punto dentro de ella, como el C, representa un sistema metaestable que no cristalizará el soluto, pero, que permitirá el crecimiento de cristales que se le adicionen (siembra de cristales). Los puntos incluidos en la zona lábil, como el A, corresponden a sistemas inestables que, espontáneamente, generarán núcleos, disminuyendo la concentración hasta el valor correspondiente al punto D al cabo de un cierto tiempo. Como ya se dijo antes, sistemas representados por los puntos D (saturación) o E (no saturación) no darán lugar a la formación ni crecimiento de cristales.

Si bien se ha demostrado últimamente que los límites de sobresaturación, para un determinado sistema pueden variar con las condiciones externas, como ser temperatura inicial, valor del pH, intensidad de agitación, viscosidad de la solución, grado de impurezas, etc., lo que ha estado algo de va-

lidez a los postulados de Ostwald-Miers, el esquema descrito es útil como representación simplificada del comportamiento de soluciones (2, 16, 27, 28, 29, 80, 90).

B. Nucleación—Formación de Centros de Cristalización

En el proceso de cristalización se pueden diferenciar dos etapas fundamentales:

- Nucleación o formación de gérmenes o centros de cristalización.
- Crecimiento de dichos núcleos para formar el macrocristal.

Ambos procesos estarán ocurriendo simultáneamente, pero, para clarificar el problema, comenzaremos por considerarlos por separado (10, 14, 25, 60).

Entendemos por nucleación la formación, a partir de una fase homogénea metaestable, de las más pequeñas partículas capaces de permanecer estables y continuar creciendo en tamaño. Partículas de menor tamaño que los núcleos se disolverán en la solución. El mecanismo es el mismo para la formación de núcleos a partir de una solución, de un sólido fundido, o bien de vapores condensantes. Precisamente, muchos de nuestros conocimientos actuales, que aplicamos a cristalización en soluciones, han resultado de estudios efectuados sobre sustancias fundidas y vapores en condensación (lluvia artificial). La nucleación podrá ser espontánea o indu-

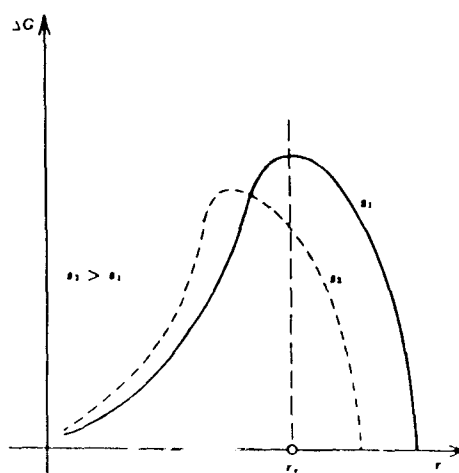


Fig. 30.5. Energía de nucleación.

cida. La primera se da raramente y pareciera deberse a variaciones fortuitas de concentraciones o temperaturas en escala molecular.

Para inducir una nucleación podemos recurrir a alguno de los siguientes métodos:

- impacto mecánico, como resultado de agitaciones o choques entre cristales e incluso por efecto de ondas ultrasónicas,
- efectos catalíticos debidos a cristales existentes o agregados, a impurezas sólidas incorporadas al sistema, ya sea, macroscópicas o microscópicas, y a sólidos pertenecientes o atrapados en las paredes del recipiente,
- variaciones locales de concentraciones o temperaturas por deficiente agitación o evaporación superficial.

El trabajo necesario para la formación de un núcleo cristalino puede obtenerse por aplicación de la fórmula de Gibbs [1] considerando el aumento de superficie que se produce:

$$W = \frac{1}{5} \Sigma(\sigma \cdot A) \quad [1]$$

siendo:

- σ = energía superficial
- A = superficie de una cara del cristal
- $\Sigma \sigma \cdot A$ = energía de todas las caras del cristal

Cuando W es muy grande, la solución es estable y no cristaliza; si W es baja aumenta la probabilidad de formación de cristales (1).

Partiendo de esta ecuación de Gibbs, La Mer (39, 40) ha derivado una expresión que permite calcular el cambio en energía libre, ΔG , que se produce por la formación de núcleos de radio r :

$$\Delta G = 4 \cdot \pi \cdot \sigma (r^2 - \frac{2}{3} \frac{r^3}{r_c}) \quad [2]$$

La Fig. 30.5 es la representación gráfica de esta ecuación y muestra un máximo que corresponde al valor de r_c (radio crítico del núcleo). Si el agregado de partículas elementales alcanza a sobrepasar dicho valor de r_c , en tamaño, se producirá espontáneamente un crecimiento, ya que a un aumento de r a partir de ese valor crítico, corresponde una disminución de

G . También es cierto que, a partir de r_c , y yendo hacia la izquierda, a valores menores para r , la energía libre baja (redisolución del núcleo).

La conclusión más importante que obtenemos de la gráfica de la Fig. 30.5 es que el núcleo debe sobrepasar un cierto valor crítico mínimo para hacerse estable y dar lugar, por crecimiento, a la aparición de cristales. Además, tanto mayor es la sobresaturación, menor el tamaño del núcleo crítico, como muestra la curva S_2 (51, 54, 55, 85, 86).

Las mismas conclusiones se obtienen a partir de la ecuación de Lord Kelvin, mostrando que, en condiciones similares, la presión de vapor de superficies convexas es mayor que la de superficies planas:

$$P_r = P_s + \frac{2 \cdot \sigma \cdot \rho_v}{r \cdot \rho_L} \quad [3]$$

siendo:

- P_r = presión de vapor en superficies convexas de radio r
- P_s = presión de vapor en superficies planas
- σ = tensión superficial
- ρ_v, ρ_L = densidades del vapor y del líquido

Esto resulta porque las moléculas en gotas grandes están unidas más fuertemente que en las gotas pequeñas, por lo que los agregados mayores tienden a continuar creciendo a expensas de los pequeños.

Si bien esto supone que nunca se podrían formar gotas pequeñas, en la realidad siempre se producirán heterogeneidades localizadas, suficientemente grandes en escala molecular, como para dar lugar a la aparición de cierto número de núcleos.

Lo mismo se aplica al caso de soluciones y núcleos cristalinos.

La expresión de Lord Kelvin permite llegar a la siguiente, propuesta por Frenkel [4] que da el trabajo de nucleación, verdadera barrera energética a superar para que la formación de núcleos tenga lugar:

$$\Delta W = \frac{16}{3} \frac{\pi \cdot \sigma^3 \cdot V_m^2}{n \cdot R \cdot T \ln S} \\ = \frac{4}{3} \frac{\pi \cdot \sigma^3 \cdot V_m}{n \cdot R \cdot T \ln S} D_s$$

siendo:

V_m = volumen molar fase sólida,

n = número de iones por molécula de soluto,

R = constante de los gases,

T = temperatura en K,

S = relación de sobresaturación $S = p/p_s$
 $= c/c_s$,

p = presión de vapor de la gota o núcleo

p_s = presión de vapor de la solución saturada,

c = concentración actual de la solución sobresaturada,

c_s = concentración de la solución saturada, fracción molar,

D_c = diámetro crítico del núcleo.

En lo que se refiere a la cinética de la nucleación, las fórmulas cuantitativas propuestas son del tipo general:

$$\frac{dN}{dt} = \nu \cdot (c) \cdot \frac{3G}{kT} \cdot \frac{16 \pi \cdot n^2 \cdot V_m^2 \cdot N_a}{3n^2 \cdot (R \cdot T)^2 (\ln S)^3} \quad [5]$$

El factor dominante en el exponente es el que incluye a S .

siendo:

σ = tensión superficial

G = energía libre de activación, trabajo de formar una nueva fase

ν = factor de frecuencia (velocidad de choque de partículas elementales contra las caras del cristal)

N = número de núcleos por cm^3 formados en el tiempo t

k = constante de Boltzman: 1.3805×10^{-16} erg/mol K

N_a = número de Avogadro 6.025×10^{23} moléculas/mol

R = constante de los gases 8.3143×10^7 erg/mol K

El factor de frecuencia ν debe ser determinado experimentalmente (7.15). Se presume que el mecanismo de choque es el de una sucesión de colisiones del germen con átomos individuales, hasta alcanzar el tamaño correspondiente al núcleo hasta estabilizarse

Becker y Döring (5) han propuesto que ν es proporcional a S^2 , dando como expresión simplificada de tal dependencia

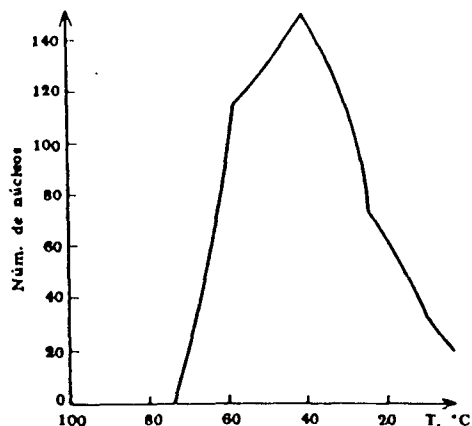


Fig. 30.6. Variación del proceso de nucleación con la temperatura (75).

$dN/dt = K_N \cdot S^m$ siendo m el orden del proceso.

La presencia de catalizadores, nucleación heterogénea, como cristales agregados, polvos o impurezas sólidas disminuye apreciablemente la barrera o nivel mínimo

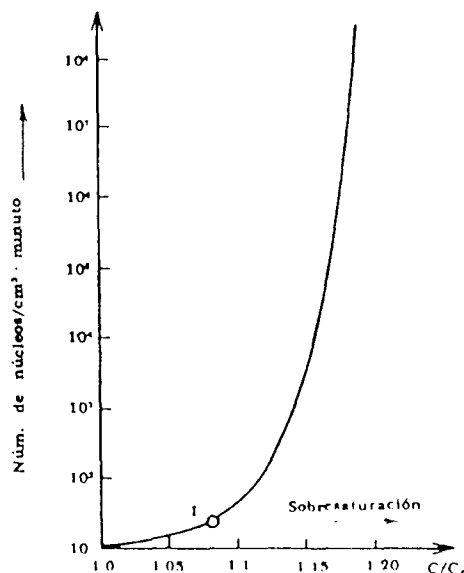


Fig. 30.7. Variación del proceso de nucleación con el grado de sobresaturación

de energía necesaria para la aparición de centros de cristalización, en especial, si, al mismo tiempo el sistema es agitado.

El verdadero mecanismo de acción no se ha esclarecido todavía (45, 58, 77, 81, 82) y falta mucho trabajo al respecto, por lo que la aplicación práctica de esta técnica es en gran proporción empírica.

Tammann (75) ha estudiado cómo varía la nucleación con la temperatura y con la sobresaturación, (Figs. 30.6 y 30.7).

Se ve que a bajos valores de sobresaturación la velocidad es prácticamente nula, pero, alcanzándose cierto valor de concentración (punto 1), el aumento en la velocidad de formación de núcleos es notable.

En cuanto a la temperatura, si ésta disminuye, el grado de sobresaturación y la fuerza impulsora aumentan, con lo que la velocidad de formación de núcleos se incrementa rápidamente. Se alcanza un máximo y luego se produce un descenso, ya que la cinética del proceso es afectada por el descenso de temperatura.

C. Crecimiento de los Cristales

El crecimiento de los cristales en el seno de una solución es un proceso de transferencia de materia (difusión), seguido por una reacción sobre la superficie del cristal. Efectivamente, las moléculas o iones, luego de difundir a través del líquido adherido al cristal, alcanzan la cara de éste y allí deben ser aceptadas a través de valencias o fuerzas residuales del reticulado cristalino, incorporándose al mismo.

Según sea el plano reticular, será el trabajo necesario para la captación y fijación de nuevas partículas elementales, lo que explica las diferencias existentes en la velocidad de crecimiento de las distintas caras del cristal.

La fuerza impulsora para la difusión a través del líquido es, como siempre, una diferencia de concentraciones (sobresaturación): $c_i - c_s$ (Fig. 30.8).

En procesos de cristalización a partir de soluciones, es posible despreciar los efectos de transferencia de calor (disipación del calor de cristalización) y considerar el proceso como una mera transferencia de materia (lo contrario sucede en procesos de cristalización a partir de sólidos fundidos).

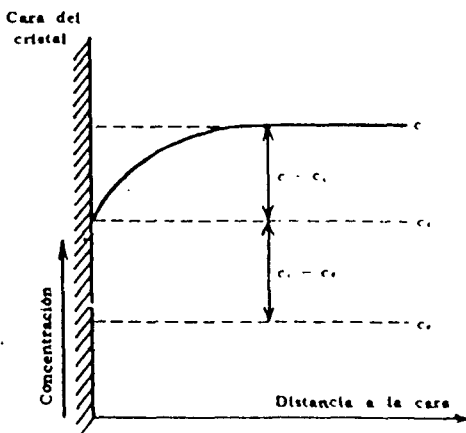


Fig. 30.8. Concentraciones cerca del cristal. c_i concentración en el seno de la solución sobresaturada; c_s concentración en la interfase; c_s concentración de la solución saturada.

Las experiencias de Berthoud (7) y Valetton (78) han establecido que en la velocidad de crecimiento del cristal, las contribuciones relativas de la difusión a través del líquido y la reacción sobre la cara para incorporar nuevas partículas al reticulado cristalino, varían con el sistema considerado y la temperatura. En general, cuando el proceso de reacción sobre la superficie es el más lento (etapa controlante), la influencia de la temperatura es importante. Por el contrario, cuando la etapa dominante es la difusión, se conseguirá influir sobre la velocidad total de proceso por agitación del sistema (Fig. 30.9).

Las fórmulas propuestas son del tipo:

$$\frac{dm}{d\theta} = \frac{A}{\frac{1}{K} + \frac{\delta}{D}} (c_i - c_s)^n \quad [6]$$

siendo:

dm = masa de sólido depositada en el tiempo $d\theta$,

A = área de superficie cristalina,

δ = espesor de capa laminar líquida adherida al cristal (disminuye por agitación),

D = difusividad del soluto en solución independiente de la cara que se considere.

27

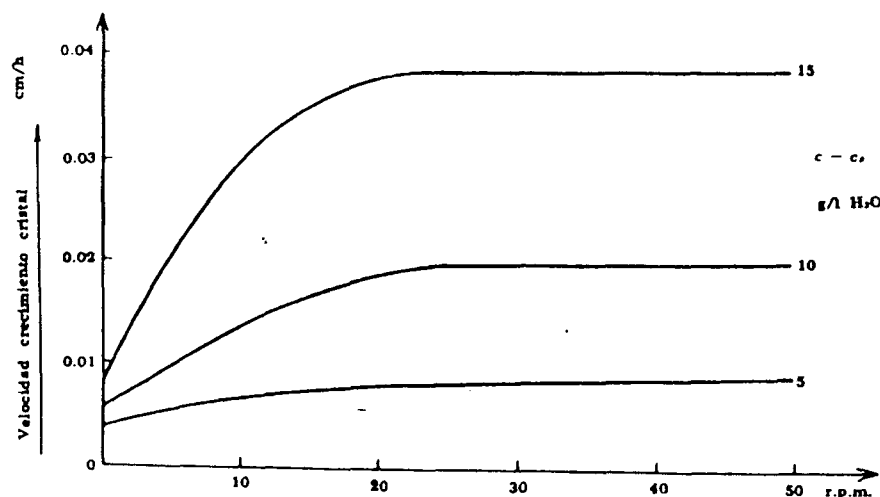


FIG. 30.9 Velocidad de crecimiento de los cristales en función de la velocidad del agitador.

K = constante para el proceso en superficie. Varía para las distintas caras
 c = concentración en el seno de la solución,

c_s = concentración de saturación
 n = exponente, igual o mayor que uno.

De la expresión anterior (8, 73, 74) y expresando a m y a A en función de una dimensión característica del cristal L , y suponiendo que todos los cristales considerados tienen la misma forma, la que se mantiene constante durante el cre-

cimiento y, que éste se realiza en condiciones homogéneas y constantes de agitación y temperatura, podemos deducir:

$$\frac{dL}{dt} = k\Delta c \quad [7]$$

o sea, "todos los cristales geoméricamente semejantes, de la misma sustancia, suspendidos en la misma solución, crecen con la misma velocidad, independientemente del tamaño inicial". Esta es la llamada Ley ΔL , o Ley de McCabe (43, 44).

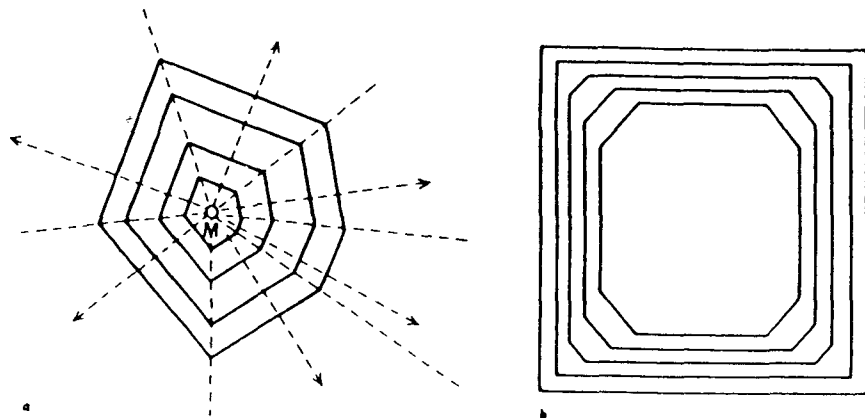


FIG. 30.10 a, velocidad de crecimiento de las caras de un cristal invariante; b, velocidad de traslación de las caras de un cristal hipotético.

Al no modificarse la forma del cristal, por crecimiento o disolución, las caras de mayor tamaño deberán crecer más lentamente que las pequeñas. Dicho crecimiento, Fig. 30.10a se mide según líneas perpendiculares a las caras partiendo de un supuesto punto M , origen del cristal (núcleo original) por la llamada velocidad de traslación de la cara. Lo anterior equivale a decir que las caras del cristal se desplazan al crecer, en forma paralela. En la Fig. 30.10b se han marcado las posiciones de las caras de un cristal a tiempos distintos de crecimiento. Podemos ver que, en el crecimiento del cristal, sólo aquellas caras que tienen la velocidad de traslación más baja, persistirán, en tanto las de mayor velocidad tenderán a desaparecer.

a. Forma Exterior o Hábito de un Cristal

Con este término se alude al tamaño relativo de las caras de un cristal. El hábito de un cristal depende de las condiciones de crecimiento, en particular de la velocidad de crecimiento y por ello del grado de sobresaturación (Fig. 30.11). Es muy importante también la presencia de determinadas impurezas. Si el cristal crece muy rápidamente, presenta tendencia a formas externas distorsionadas, por ejemplo, agujas en lugar de cubos.

Se ha encontrado que la absorción de sustancias agregadas a la solución (colorantes) sobre las diferentes caras de un cristal, modifican el hábito de éste, llegándose a suprimir algunas caras en beneficio de otras (19).

También deben considerarse las modificaciones que se producen cuando cristales en crecimiento se aproximan y adhieren. Se originan cristales gemelos, con partes de

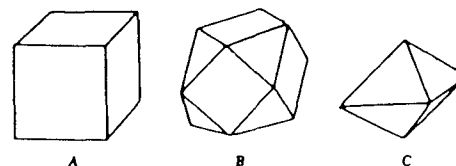


FIG. 30.11. Hábito cristalino en el sistema cúbico. A, caras cúbicas creciendo lentamente (NaCl); B, caras cúbicas y octaédricas creciendo a velocidades parejas (KCl); C, caras octaédricas creciendo más lentamente [alumbre de cremona $\text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Cr}(\text{SO}_4)_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$].

orientación mutua bien precisa, o racimos o aglomerados, con cristales unidos sin orientación fija totalmente al azar. En general, en la práctica industrial, esto no es conveniente, ya que aumenta la capacidad de retención de aguas madres en los intersticios del aglomerado, desmejora la presentación del producto final y aumenta su tendencia a compactarse.

Este fenómeno no puede predecirse y sólo la experiencia indicará cómo se verá afectado el aspecto de un producto al modificarse las condiciones de cristalización. Se suele recurrir al uso de inhibidores de nucleación superficial, agentes surfactantes para impedir la formación de aglomerados (3, 4, 6, 26, 53, 59, 63, 64; 88).

b. Mecanismo del Crecimiento

Kossel (38) y Stranski (71) han estudiado los valores de energía necesarios para fijar iones en el retículo de un cristal del tipo cloruro de sodio.

Considerando distintas posiciones posibles para fijar un nuevo ion y la ganancia de energía que se obtendría en cada caso, resulta la siguiente escala de posibilidades decrecientes (Fig. 30.12):

Posiciones = 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6

El ión se fija en la posición 1, de modo que se sigue completando la hilera y sólo

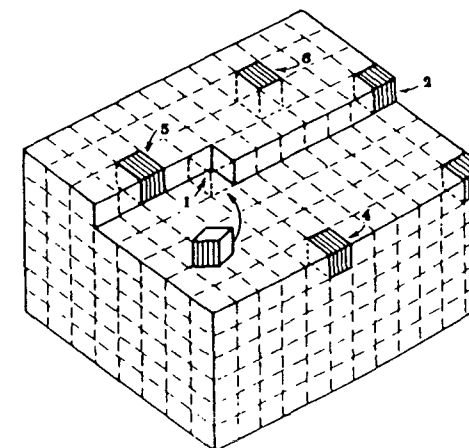


FIG. 30.12. Ganancias de energía al fijarse un ion en un cristal de cloruro de sodio. Posición 1, 0.8738; posición 2, 0.494; posición 3, 0.249; posición 4, 0.180; posición 5, 0.090; posición 6, 0.060.

entonces comienza a formarse una nueva sobre la posición 2.

El esquema resultante sería el de crecimiento capa por capa, con ciertos valores de energía mínima que deben ser superados.

No obstante, los valores de sobresaturación que serían necesarios para dar lugar a la formación de una nueva capa (25 al 50 %), según el esquema anterior, no se corresponden con los resultados obtenidos experimentalmente (crecimiento de cristales con sólo 1% de sobresaturación).

Esta dificultad ha sido superada por la teoría de Frank (1949) (22) de dislocación en espiral. La experiencia muestra que los retículos cristalinos de los cristales reales, distan mucho de ser perfectos y las imperfecciones o dislocaciones resultan a menudo en desplazamientos de los planos superficiales e internos del cristal. Una dislocación común es la mostrada en el trabajo

de Fullman (23) equivalente a la disposición que se obtendría si efectuáramos un corte en el cristal y empujáramos una parte hacia arriba y otra hacia abajo, creando una especie de plano inclinado. Esa disposición genera puntos aptos para la captación de nuevas partículas sobre el plano de dislocación, con valores de energía de fijación del orden de los indicados por Kossel para el punto 1 de la Fig. 30.12. Es en estos puntos donde se fijarían las nuevas partículas al llegar a la cara del cristal, de manera de ir completando nuevos niveles o planos reticulares.

A medida que el proceso continúa, se va recorriendo un camino en espiral que regenera constantemente la dislocación sin que se termine de formar una nueva cara. El crecimiento puede continuar así, sin necesidad de nueva nucleación en cada capa. Técnicas de observación en el microscopio

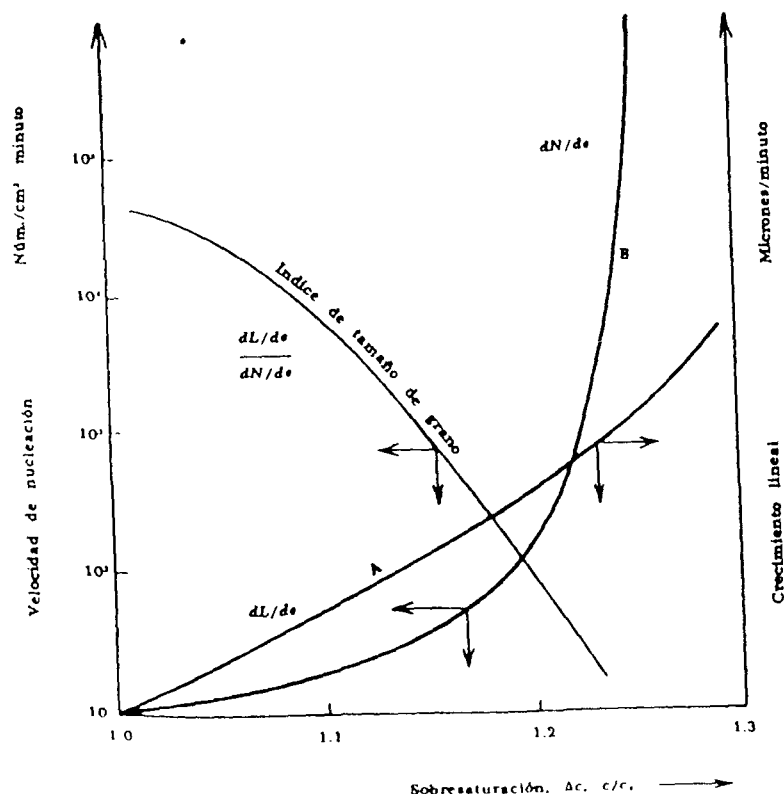


FIG. 30.13. Formación y crecimiento de cristales. Las curvas muestran el comportamiento hipotético del sistema (21). (Reproducido con autorización de American Institute of Chemical Engineers)

electrónico (93, 89) y otros métodos han confirmado en apariencia este mecanismo del crecimiento en espiral (53, 61, 62, 69, 70, 91).

c. Formación y Crecimiento Simultáneos de Cristales

En la práctica se dan simultáneamente los procesos de nucleación y crecimiento de cristales. Por ello son de difícil aplicación los esquemas cuantitativos que hemos visto para ambos mecanismos por separado (42, 46, 47, 49, 50).

Es así que sólo es posible describir cualitativamente la operación y el diseño de equipos y la predicción del comportamiento del sistema se basa en ecuaciones empíricas. No obstante, de los conocimientos logrados hasta el presente, es posible extraer y fijar normas generales que deben aplicarse a los equipos industriales para obtener determinados resultados.

Las curvas de la Fig. 30.13 describen el comportamiento hipotético del sistema. La curva A de crecimiento del cristal según la ecuación lineal

$$\frac{dL}{ds} = f\Delta c$$

(reacción de primer orden)

La curva B, de la velocidad de formación de centros de cristalización, muestra bajos valores en la zona metaestable, aumentando rápidamente al penetrar en la zona lábil. Aparece también una tercera curva, relación de las dos velocidades:

$$\frac{dL}{ds} \bigg/ \frac{dN}{ds}$$

denominada "índice del tamaño del grano" que presenta una progresión característica. De estas curvas deducimos que, a bajas sobresaturaciones el crecimiento predomina sobre la formación de nuevos cristales, pero con bajos valores de velocidad para ambos procesos. A altas sobresaturaciones, en especial más allá del punto C, la situación se invierte y la nucleación predomina fuertemente sobre el crecimiento de los cristales.

Podemos establecer entonces las siguientes reglas prácticas (52, 65, 66, 76, 79):

- si el tamaño del grano cristalino no interesa en nuestra operación (índice

de tamaño pequeño), ésta podrá ser conducida con altos valores de sobresaturación (formación de gran número de núcleos). El proceso resultará en gran número de granos cristalinos de alta área específica y pequeño tamaño. Esto es lo que sucede generalmente en los cristalizadores más simples y pequeños;

- si el proceso exige cristales grandes, cobra importancia el control de la sobresaturación, de modo de trabajar con los valores mínimos compatibles con la producción que se necesita. Generalmente este requerimiento se traduce en un tiempo de larga permanencia para los cristales, de manera de asegurar su crecimiento hasta los valores necesarios. Por la imposibilidad de cálculos cuantitativos, el diseño de equipos que aseguren una producción elevada de cristales de gran tamaño obliga a recurrir a modelos experimentales que suministren las soluciones aproximadas a nuestro problema.

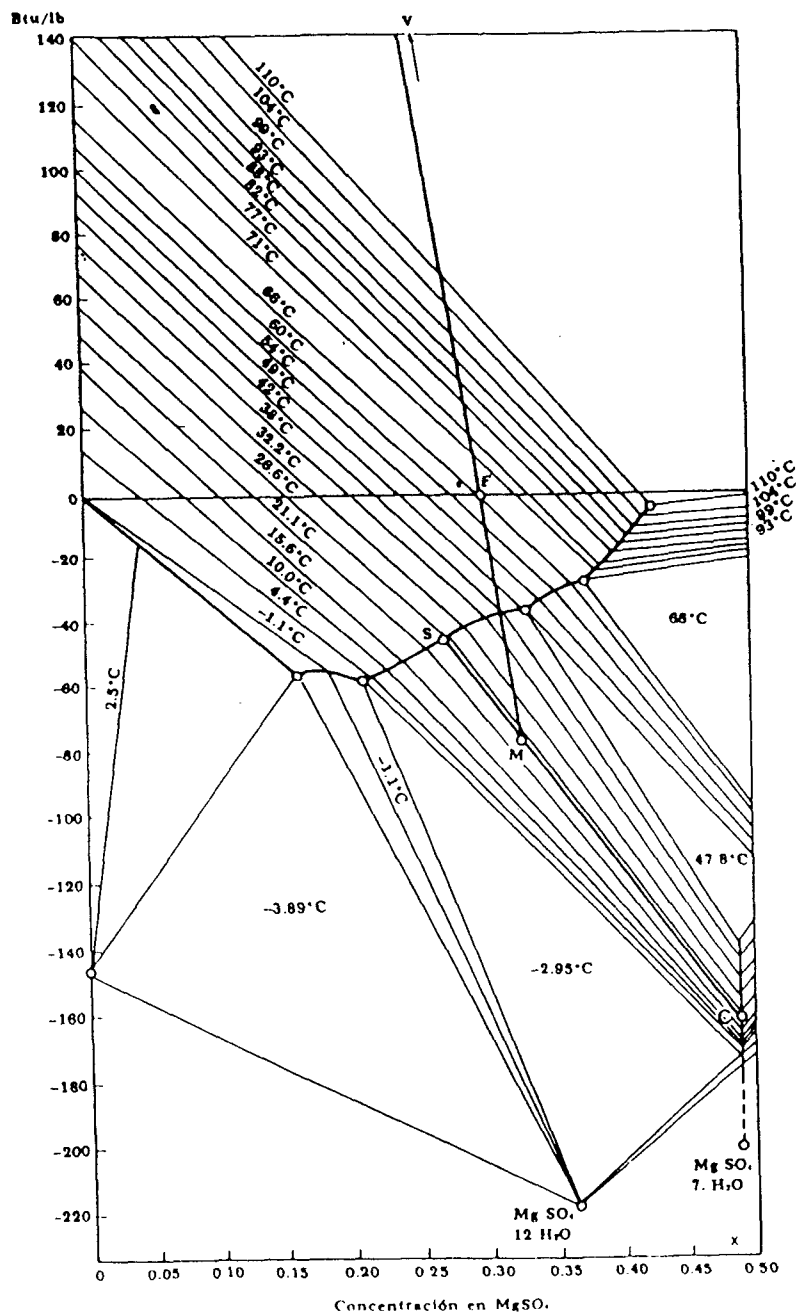
Las curvas anteriores van a ser influidas por cambios en las variables operativas como velocidad de agitación, temperatura, concentración, viscosidad; por el tamaño y número de cristales presentes en el sistema, y muy importante, por la presencia de impurezas.

30.4. PUREZA DEL PRODUCTO

El cristal que se forma durante el proceso de cristalización es prácticamente puro, pero debido a su propiedad de absorber y ocluir cantidades importantes de las aguas madres, va a aparecer contaminado cuando se lo separe del recipiente. La experiencia muestra que un kilogramo de cristales puros puede llevar consigo de uno a diez kilogramos de licor madre impuro, dependiendo ello de su tamaño, forma y presencia o no de agregados cristalinos (11, 13, 17, 18, 20, 41).

Esas cantidades apreciables de líquidos pueden hallarse como resultado de mecanismos diversos:

- Como capas adsorbidas: todo cristal, aun luego de someterlo a cuidadosas técnicas de lavado, quizás lleva adherido, una fina capa, monomolecular, de líquido sujeto por fuerzas de adsor-

FIG. 30.42 Diagrama entalpías concentración MgSO_4 - H_2O (91)

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

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

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

Las coordenadas del punto V, son entonces

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 estabili-

127
128

dad de las preparaciones galénicas o cosméticas tan importantes desde el punto de vista de su aceptación comercial. Si por otra parte se tiene presente la exhaustiva investigación de Kuhnert-Brandstätter (108), que muestra la siguiente frecuencia de polimorfismo entre los productos estudiados: Esteroides (de punto de fusión inferior a 210°C), 67% del total estudiado,

Sulfamidas, 40% del total estudiado,

Barbitúricos, 63% del total estudiado,

es fácil apreciar la importancia que tiene la polimorfía y la necesidad de ahondar en sus causas para llegar a dominar las técnicas que permitan la formulación y preparación correctas y seguras tanto en Farmacia como en Cosmética.

A. Transformaciones Enantiotrópicas y Monotrópicas

Los compuestos que presentan polimorfía pueden existir en muchas formas cristalinas o amorfas y es así que se han reconocido cinco formas cristalinas para la progesterona, dos cristalinas y una amorfa para el palmitato de cloranfenicol, dos para la aspirina, una forma cristalina y una amorfa para la novobiocina, lo mismo que para el complejo insulina-zinc, y la literatura registra casos de diez, once y más polimorfos de una misma sustancia (109, 111, 112, 113, 114, 115, 116).

Tales polimorfos, desde el punto de vista de sus transformaciones recíprocas pueden clasificarse en dos categorías:

1o.) Si el cristal de una especie, por cambio de temperatura o de presión pasa al de otra especie y esa transformación se invierte al restablecer las condiciones iniciales, se dice que la transformación es "enantiotrópica o reversible".

Cristal I $\rightleftharpoons$ Cristal II

2o.) Si al pasar un cierto valor de temperatura o antes también, pero a calentamiento prolongado, la especie I se transforma en la II y todos los intentos de provocar el proceso inverso fallan, a cualquier temperatura y presión, decimos que la transformación es monotrópica. La especie I se dice metaestable y la especie II, estable. Tal vez el ejemplo más conocido de una transformación de este tipo sea: diamante $\rightarrow$ grafito, o sea Cristal I $\rightarrow$ Cristal II.

Para una misma sustancia, ciertas transformaciones son del tipo reversible y otras monotrópicas. Por otra parte, se conocen casos de transformaciones que clasificadas en un principio como monotrópicas, sometidas a rigurosa investigación mostraron ser enantiotrópicas (106, 107).

Por lo anterior y considerando que para muchos sistemas las temperaturas de transición no son determinables fácilmente, se aconseja manejar con cuidado las denominaciones de enantiotropía y monotropía.

B. Diagrama de Fases

La distinción señalada en el párrafo anterior, se comprende mejor con referencia al diagrama de fases y a fin de facilitar tal entendimiento veremos brevemente dichos diagramas para el caso de dos polimorfos (Fig. 30.43 y 30.44). Con las denominaciones I-v y II-v designamos a las líneas de sublimación o de presión de vapor de los dos polimorfos. Para cada temperatura, aquel cristal que presente la menor presión de vapor será la forma presente, en razón de su mayor estabilidad. Se ha señalado con trazos punteados las porciones de ambas curvas sin existencia real (salvo fenómenos de sobreenfriamiento o sobrecalentamiento). Hay una sola curva de equilibrio líquido-vapor (l, v), (puntos de ebullición), ya que ambos polimorfos al fundir y destruir la estructura

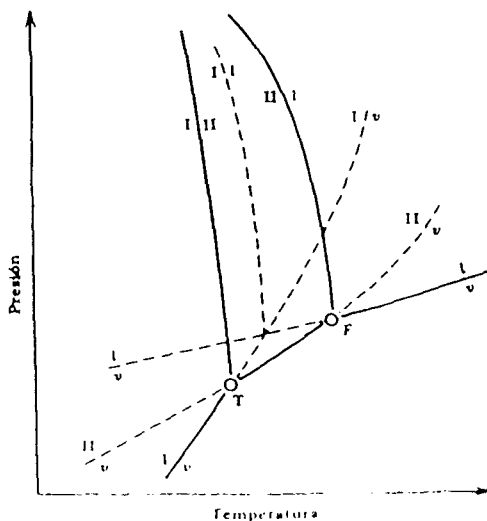


Fig. 30.43. Sistema enantiotrópico.

macolección 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 encierran 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.

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

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

E. Aplicaciones del Polimorfismo en la Industria Farmacéutica

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

pueden tomar un aspecto no apto y llevar a una desigual distribución de ciertos principios. En supositorios también pueden presentarse complicaciones por el uso de bases no convenientes, ya que la correcta utilización de esta forma farmacéutica en ciertos casos está directamente ligada a su punto de fusión. Alteraciones en los valores de dicho punto de fusión por pasaje de una forma a otra puede llevar a supositorios que se "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_i = concentración de solución en la interfase (sobre la cara del cristal)
- c_s = concentración de solución saturada
- D_c = diámetro crítico del núcleo
- f = corriente de alimentación, para procesos discontinuos expresado en kilogramos o en moles para procesos continuos expresado como kg/h o moles/h
- g = aceleración de la gravedad; velocidad de crecimiento lineal de cristales
- G = energía libre
- H = entalpía
- k = constante de Boltzman
- K = constante para el proceso de fijación de partícula elemental en la cara del cristal
- K_N = constante del proceso de nucleación
- L = longitud del equipo; longitud característica del cristal
- L_D = longitud dominante

- L_m = longitud media respecto al peso
- L_i = longitud inicial del cristal
- L_f = longitud final del cristal
- n = exponente; número de iones por molécula de soluto
- N = número de núcleos
- N_A = número de Avogadro
- N = densidad de población
- N_v = 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_i = 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_i = 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).