SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
GERMÁN CASTILLO GRAU
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	09149186
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	021

14175

Patente de Invención [X] Patente de Modelo de Utilidad [ ]

Vía Nacional [ ]

Vía PCT (fase nacional) [X] Cap.I [X] Cap. II [ ]

No. Sol. Internacional PCT/US2008/156781
Fecha de Presentación Internacional 18/06/2008

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 le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción:	Folios: 5 a 94	30/12/2009
1.2. Reivindicaciones:	Folios: 95 a 106	30/12/2009
1.3. Prioridad:	US 60/936.736	21/06/2007

2. Análisis de la prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. **Objeto de la invención:**

Título de la solicitud: SALES AMINO DEL ÁCIDO [4,6-BIS(DIMETILAMINO)-2-(4-(4-TRIFLUOROMETIL)BENZAMIDO)BENCIL)PIRIMIDIN-5-IL]ACÉTICO, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LAS MISMAS Y SUS USOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR CRTH-2.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de un compuesto antagonista de SRTH2 para el tratamiento de trastornos tales como rinitis alérgica, asma alérgica, broncoconstricción, dermatitis atópica o trastornos inflamatorios

sistémicos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona sales de amina de ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il]acético de fórmula I.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D239/48; A61P11/06; A61K31/33.

4. **Excepciones de patentabilidad** (artículo 20 D486 literal a)-d))

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es): 56 a 62 (Fls. 103 a 105) que se refiere(n) a un método para tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de una enfermedad mediada por CRTH2, no es (son) patentable(s) porque es un método exceptuado de patentabilidad.

5. **De la solicitud de patente**

5.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, la reivindicación 1 no está definiendo la forma cristalina por su patrón de difracción de rayos X ni la sal de la forma cristalina. Tampoco especifica cuál o cuáles solvatos se están reclamando.

De otro lado, se observa que las reivindicaciones 19, 28, 38 y 47 hacen referencia a las figuras, lo cual le resta claridad al capítulo. Cabe recordar que la protección mediante patente se le otorga a lo que esté revelado en las reivindicaciones y no a lo que se encuentre en la descripción, anexos, figuras, tablas, etc.

En el capítulo reivindicatorio se encuentran términos que no son concisos como por ejemplo: "aproximadamente", "solvente", "temperatura predeterminada", "anti-solvente" (no se especifica a cuál se refiere), entre otros.

6. **Determinación del estado de la técnica:**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el estado de la técnica es la de presentación de la solicitud prioritaria 21/06/2007.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se encontraron como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004/096777	Pyrimidine derivatives useful for the treatment of diseases mediated by CRTH2	11/11/2004
D2	Libro	Farmacia Remington[1]	1995

D1 (Fls. 152 a 157): divulga compuestos derivados de pirimidina de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables con actividad antagonista de CRTH2.

1 A.R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. Pp 230-235, 245, 2226-2234.

D2 (Fls.158 a 166): divulga algunas generalidades sobre polimorfismo y sales farmacéuticas.

7. Examen de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Nivel inventivo (artículo18 D486)

La presente solicitud de patente reivindica lo siguiente: una sal de forma cristalina, que comprende una amina farmacéuticamente aceptable y ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il]acético de la fórmula I o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patente Office) posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra Sofia Papathoma ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Asimismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfos, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (i) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporción es una propiedad mejorada o diferente (ej, Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.). De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de un compuesto conocido.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel

inventivo bajo los criterios ya mencionados:

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características técnicas esenciales	D1	D2
ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il]acético	ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il]acético	No menciona
Sal de forma cristalina	Sales	Polimorfismo, formación de sales, solvatos

- Determinación del estado de la técnica más cercano:

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan el compuesto ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il]acético, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos, hidratos y ésteres (D1: Ej. 7-2, pág. 93, Fl. 156, pág. 41, líneas 16 a 25, 27 a 29).

- Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al 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 no se especifican los datos de DRX.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el documento D2 consiste en que no se especifica el principio activo.

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

El efecto que logra obtener formas cristalinas y solvatos del compuesto de fórmula I es que se obtiene un producto con mejor afinidad y selectividad a CRTH2, pero este efecto no fue demostrado ni comparado con el arte anterior en la presente solicitud.

- Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano

¿Cómo modificar el compuesto ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il]acético conocido en el documento D1 para que sea más afín y selectivo a CRTH2?

- Comprobar si el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado

No hay datos en la descripción de selectividad del compuesto ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il]acético o de sus sales de forma cristalina que le puedan brindar algún efecto sorprendente.

Además, la formación de sales cristalinas del compuesto ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il]acético, es una práctica normal en la investigación de productos farmacéuticos, tal como se puede

constatar en el documento D2 (Fls. 158 a 166).

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

Según la Farmacia de Remington (ver página: 2227, folio: 162) la tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. 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 y una de ellas es la difracción de polvo con rayos X.

Cuando se ha determinado que un fármaco existe en más de una forma cristalina es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas. El disolvente de cristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predomine una forma de cristal (ver página: 2229, folio: 163. En cuanto a la formación de sales y selección de los agentes formadores de sal, se tienen en cuenta: la estabilidad química y física, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad (ver página: 2233, folio: 165).

La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer una sal de forma cristalina del ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il]acético con la actividad deseada, puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D2, dicho compuesto puede estar en forma solvatada, polimórfica y de sal.

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por la sal de forma cristalina reivindicada en relación con lo conocido en el arte anterior, la solución al problema técnico parece ser obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

Conclusión:
La reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18). Las reivindicaciones 2 a 55 no mencionan alguna característica que le aporte un efecto sorprendente al compuesto ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il]acético, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

En cuanto a las reivindicaciones 63 a 72 que reclaman un proceso para la preparación de una sal de las reivindicaciones 1 a 52 se puede decir que no aportan alguna característica distinta a lo conocido por una persona del oficio normalmente versada en la materia por lo cual no presentan algún efecto técnico sorprendente y revelan lo que usualmente se realiza en investigación y producción de sales cristalinas.

8. **Conclusión:**

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004/096777	1 a 55, 63 a 72	Nivel Inventivo
D2	Farmacia Remington	1 a 55, 63 a 72	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 quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 14 AGO 2012

Elaborado por: Lina Patricia Forero T.
Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso R. DRA

152

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 November 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/096777 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 239/42, 403/12, 405/12, 401/12, 407/12, 403/04, 403/14, 239/34, 239/48, A61K 31/506, A61P 11/06

(21) International Application Number: PCT/EP2004/003910

(22) International Filing Date: 14 April 2004 (14.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03009384.3 25 April 2003 (25.04.2003) EP

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **LY, Tai-wei** [CA/JP]; 329-1-211, Kodono-cho, Nara-shi, Nara 630-8441 (JP). **KORIYAMA, Yuji** [JP/JP]; 5-13-6-102, Jingu, Nara-shi, Nara 630-0804 (JP). **YOSHINO, Takashi** [JP/JP]; 1-1-17-101, Saidaiji, Nogami-cho, Nara-shi, Nara 631-0833 (JP). **SATO, Hiroki** [JP/JP]; 4-7-4-102, Jingu, Nara-shi, Nara 631-0804 (JP). **TANAKA, Kazuho** [JP/JP]; 15-1-301, Konyama-cho, Yamato, Koriyama-shi, Nara 639-1148 (JP). **SUGIMOTO, Hiromi** [JP/JP]; 4-25-2-B201, Sakuragaoka, Seika-cho, Sorakui-gun, Kyoto 619-0232 (JP). **MANABE, Yoshihisa** [JP/JP]; 4-8-19, Suzaku, Nara-shi, Nara 631-0806 (JP). **BACON, Kevin** [GB/JP]; 5-15-912, Koyo-cho, Naka, Higashinada-ku, Kobe-shi, Hyogo 658-0032 (JP). **URBAHNS, Klaus** [DE/JP]; 6-3-1-301, Kusugaoka-cho, Nada-ku, Kobe-shi, Hyogo 657-0024 (JP). **SEKI, Masanori** [JP/JP]; 7-17-202, Sanjo-sakae-machi, Nara-shi, Nara 630-8126 (JP). **SHINTANI, Takuya** [JP/JP]; 4-24-1, Seikadai, Seika-cho, Soraku-gun, Kyoto 619-0238 (JP).

(74) Common Representative: **BAYER HEALTHCARE AG**; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

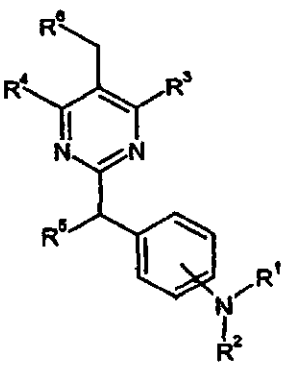
(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF DISEASES MEDIATED BY CRTH2



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a pyrimidine derivative of the formula (I) and salts thereof which is useful as an active ingredient of pharmaceutical preparations. The pyrimidine derivative of the present invention has excellent CRTH2 (G-protein-coupled chemoattractant receptor, expressed on Th2 cells) antagonistic activity and can be used for the prophylaxis and treatment of diseases associated with CRTH2 activity, in particular for the treatment of allergic diseases, such as asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and allergic conjunctivitis; eosinophil-related diseases, such as Churg-Strauss syndrome and sinusitis; basophil-related diseases, such as basophilic leukemia, chronic urticaria and basophilic leukocytosis in human and other mammals; and inflammatory diseases characterized by T lymphocytes and profuse leukocyte infiltrates such as psoriasis, eczema, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, COPD (chronic obstructive pulmonary disorder) and arthritis.

WO 2004/096777 A1

PYRIMIDINE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF DISEASES MEDIATED BY CRTH2

DETAILED DESCRIPTION OF INVENTION

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a pyrimidine derivative which is useful as an active ingredient of pharmaceutical preparations. The pyrimidine derivative of the present invention has CRTH2 (G-protein-coupled chemoattractant receptor, expressed on Th2 cells) antagonistic activity and can be used for the prophylaxis and treatment of diseases associated with CRTH2 activity, in particular for the treatment of allergic diseases, such as asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and allergic conjunctivitis; eosinophil-related diseases, such as Churg-Strauss syndrome and sinusitis; basophil-related diseases, such as basophilic leukemia, chronic urticaria and basophilic leukocytosis in human and other mammals; and inflammatory diseases characterized by T lymphocytes and profuse leukocyte infiltrates such as psoriasis, eczema, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, COPD (chronic obstructive pulmonary disorder) and arthritis.

BACKGROUND ART

CRTH2 is a G-protein-coupled chemoattractant receptor, expressed on Th2 cells (Nagata et al. J. Immunol., **162**, 1278-1286, 1999), eosinophils and basophils (Hirai et al., J. Exp. Med., **193**, 255-261, 2001).

Th2-polarization has been seen in allergic diseases, such as asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and allergic conjunctivitis (Romagnani S. Immunology Today, **18**, 263-266, 1997; Hammad H. et al., Blood, **98**, 1135-1141, 2001). Th2 cells regulate allergic diseases by producing Th2 cytokines, such as IL-4, IL-5 and IL-13 (Oriss et al., J. Immunol., **162**, 1999-2007, 1999; Viola et al., Blood, **91**, 2223-2230, 1998; Webb et al., J. Immunol., **165**, 108-113, 2000; Dumont F.J., Exp. Opin. Ther. Pat., **12**, 341-367, 2002). These Th2 cytokines directly or indirectly induce migration, activation, priming and prolonged survival of effector cells, such as eosinophils and basophils, in allergic diseases (Sanz et al., J. Immunol., **160**, 5637-5645, 1998; Pope et al., J. Allergy Clin. Immunol., **108**, 594-601, 2001; Teran L.M., Clin. Exp. Allergy, **29**, 287-290, 1999).

PGD_2, a ligand for CRTH2, is produced from mast cells and other important effector cells in allergic diseases (Nagata et al., FEBS Lett. **459**, 195-199, 1999; Hirai et al., J. Exp. Med., **193**, 255-261, 2001). PGD_2 induces migration and activation of Th2 cells, eosinophils, and basophils, in human cells via CRTH2 (Hirai et al., J. Exp. Med., **193**, 255-261, 2001; Gervais et al., J.

{4-(dimethylamino)-2-[4-({[(4-nitrobenzyl)oxy]carbonyl}amino)benzyl]pyrimidin-5-yl}acetic acid;

{4,6-dichloro-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]pyrimidin-5-yl}acetic acid;

N-(4-{[5-(2-amino-2-oxoethyl)-4-chloro-6-(dimethylamino)pyrimidin-2-yl]methyl}phenyl)-2-naphthamide;

N-(4-{[4-chloro-6-(dimethylamino)-5-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)pyrimidin-2-yl]methyl}phenyl)-2-naphthamide;

and their tautomeric and stereoisomeric form, and salts thereof.

The pyrimidine derivative of the formula (I) shows excellent CRTH2 antagonistic activity. They are, therefore, suitable especially for the prophylaxis and treatment of diseases associated with CRTH2 activity.

More specifically, the pyrimidine derivative of the formula (I) are effective for the treatment or prevention of allergic diseases such as asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and allergic conjunctivitis.

Compounds of the formula (I) are also useful for the treatment or prevention of diseases such as Churg-Strauss syndrome, sinusitis, basophilic leukemia, chronic urticaria and basophilic leukocytosis, since such diseases are also related to CRTH2 activity.

Further, the present invention provides a medicament, which includes one of the compounds, described above and optionally pharmaceutically acceptable excipients.

The Alkyl per se and "alk" and "alkyl" in alkoxy, alkanoyl, alkylcarbamoyl, alkylthio, alkylamino, alkylaminocarbonyl, alkylaminosulphonyl, alkylsulphonylamino, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonyl-amino and alkanoylamino represent a linear or branched alkyl radical having generally 1 to 6, preferably 1 to 4 and particularly preferably 1 to 3 carbon atoms, representing illustratively and preferably methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, tert-butyl, n-pentyl and n-hexyl.

Alkoxy illustratively and preferably represents methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, tert-butoxy, n-pentoxy and n-hexoxy.

Alkanoyl illustratively and preferably represents acetyl and propanoyl.

Alkylamino represents an alkylamino radical having one or two (independently selected) alkyl substituents, illustratively and preferably representing methylamino, ethylamino, n-propylamino,

The reaction may be carried out in a solvent including, for instance, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform and 1,2-dichloroethane; ethers such as diethyl ether, isopropyl ether, dioxane and tetrahydrofuran (THF) and 1,2-dimethoxyethane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; alcohols such as methanol, ethanol, 1-propanol, isopropanol and tert-butanol, water and others.Optionally, two or more of the solvents selected from the listed above can be mixed and used.

The reaction temperature can be optionally set depending on the compounds to be reacted. The reaction temperature is usually, but not limited to, about 0°C to 180°C and preferably about 20°C to 100°C. The reaction may be conducted for, usually, 30 minutes to 48 hours and preferably 1 hour to 24 hours.

Compounds of the formula (I-j-1) can be synthesized by the Method [A], [B], [C], [D], [E], [F], [G], [H] or [I] described above.

Typical salts of the compound shown by the formula (I) include salts prepared by reaction of the compounds of the present invention with a mineral or organic acid, or an organic or inorganic base. Such salts are known as acid addition and base addition salts, respectively.

Acids to form acid addition salts include inorganic acids such as, without limitation, sulfuric acid, phosphoric acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydriodic acid and the like, and organic acids, such as, without limitation, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, oxalic acid, p-bromophenylsulfonic acid, carbonic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, acetic acid, and the like.

Base addition salts include those derived from inorganic bases, such as, without limitation, ammonium hydroxide, alkaline metal hydroxide, alkaline earth metal hydroxides, carbonates, bicarbonates, and the like, and organic bases, such as, without limitation, ethanolamine, triethylamine, tris(hydroxymethyl)aminomethane, and the like. Examples of inorganic bases include, sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, calcium hydroxide, calcium carbonate, and the like.

The compound of the present invention or salts thereof, depending on its substituents, may be modified to form lower alkylesters or known other esters; and/or hydrates or other solvates. Those esters, hydrates, and solvates are included in the scope of the present invention.

The compounds of the present invention can also be used in the form of prodrugs which include esters. Examples of such esters useful as prodrugs for compounds containing carboxyl groups can

A solution of methyl {4-(dimethylamino)-6-morpholin-4-yl-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]pyrimidin-5-yl}acetate (0.096 g, 0.18 mmol) in MeOH (2 mL) at room temperature was treated with 1N NaOH (1 mL) and the resulting mixture was heated at 60°C for 5 hours. After cooling to room temperature, the volatiles were removed under reduced pressure and the remaining aqueous layer was washed with Et_2O and acidified with 1N HCl. The separated solids were collected by suction, rinsed with water, and dried under vacuum to give {4-(dimethylamino)-6-morpholin-4-yl-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]pyrimidin-5-yl}acetic acid (0.059 g, 64% yield) as a white solid.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.90 (s, 6H), 3.17 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 7.34 (d, J=9 Hz, 2H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.72 (d, J=9 Hz, 2H), 7.99-8.10 (m, 4H), 8.56 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.20 (bs, 1H)

Molecular weight: 525.61

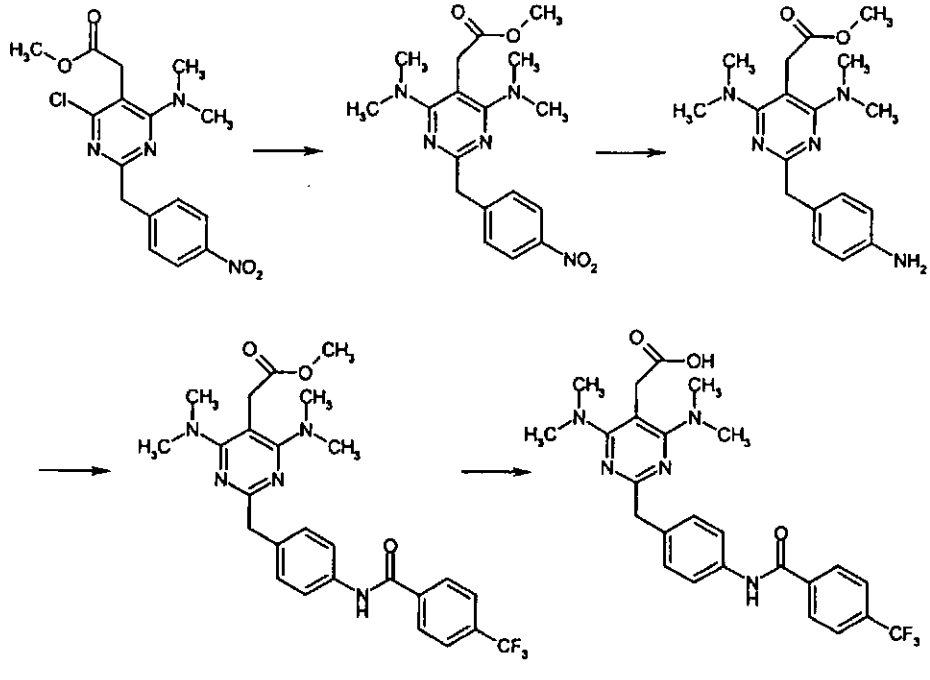
Mass spectrometry: 526

Melting point: 218 Z°C

Activity class: B

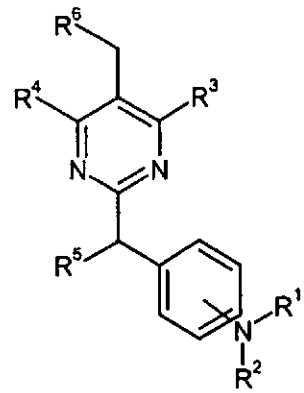
Example 7-2

[4,6-bis(dimethylamino)-2-(4-{[4-(trifluoromethyl)benzoyl]amino}benzyl)pyrimidin-5-yl]acetic acid



CLAIMS

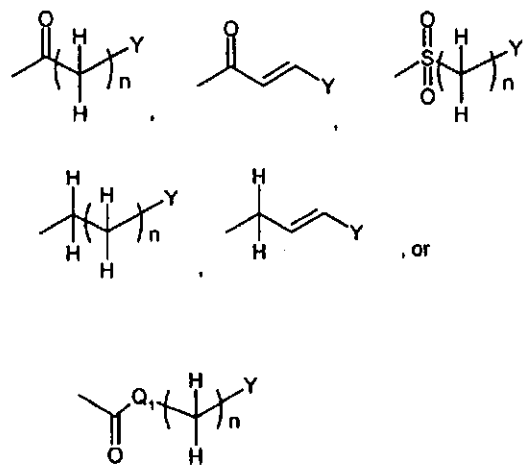
1. A pyrimidine derivative of the formula (I), its tautomeric or stereoisomeric form, or a salt, ester, or prodrug thereof:



(I)

wherein

R^1 represents hydrogen,



in which

n represents an integer of 0 to 6;

$-Q_1-$ represents -NH-, $-N(C_{1-6}alkyl)-$, or -O- ;

Y represents hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl optionally substituted by C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl fused by benzene, aryl or heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally

158

A. R. GENNARO. "Remington Farmacia", 19 ed. Ed. Medica Panamericana". 1995. PP. 230-235, 245, 2226-2234.

Sin puentes de hidrógeno este mundo sería muy diferente porque el agua hervirá a una temperatura muy inferior a 0°. El punto de ebullición sorprendentemente alto del H_2O (100°), en comparación con el H_2S (−60,7°) y el H_2Se (−41,5°), puede atribuirse a la mayor capacidad del oxígeno para unirse al H, que a su vez se debe a su menor volumen y mayor densidad electrónica en comparación con S y Se.

Los átomos más comunes capaces de formar puentes de hidrógeno son F, O, N y, en menor grado, Cl y S. También hay alguna evidencia de que el hidrógeno unido a un triple enlace de carbono (p. ej., HCN, HC≡CH o $CHCl_3$) forma puentes de hidrógeno. La fuerza de la mayoría de los puentes de hidrógeno varía entre 1 y 7 kcal/mol.

Puente de hidrógeno	*Fuerza de la unión (kcal/mol)*
F-H...F	7
O-H...O	4,5-7,*b*
O-H...N	4-7
C-H...π electrones	2-4
C-H...O	2-3
N-H...O	2-3
N-H...N	1-3

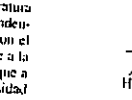
La fuerza del puente de hidrógeno depende del solvente y del estado. Por ejemplo, la fuerza del puente de hidrógeno de O-H...O para $(CH_3COOH)_2$ como vapor es 7,64 kcal/mol, mientras que la de $(CH_3COOH)_2$ en el benceno es 4,85 kcal/mol. En agua, el puente de hidrógeno tiene una energía estimada de 4,5 kcal/mol; en hielo, la fuerza del enlace es 6 kcal/mol. El puente de hidrógeno es responsable del punto de ebullición más alto de un ácido carboxílico en comparación con el de su éster. Esto se debe a que en el ácido libre puede haber dimerización por el puente de hidrógeno, mientras que es imposible para un éster.

El puente de hidrógeno también es responsable de la gran solubilidad de los compuestos polihidroxílicos, como los azúcares, en agua. Durante la replicación de las moléculas de DNA, los puentes de hidrógeno entre los pares de bases se rompen y vuelven a formarse.

Pueden utilizarse diversos métodos físicos para estudiar los puentes de hidrógeno, como determinación del peso molecular y espectroscopia IR y RMN.

Fuerzas ion-dipolo y ion-dipolo inducido. Los pares de iones en estado sólido tienen fuerzas de unión comparables y hasta mayores que las uniones covalentes (100 a 200 versus 50 a 150 kcal/mol). Sin embargo, en un sistema biológico, debido a la hidratación y a la gran cantidad de sales inorgánicas presentes para el intercambio iónico, la fuerza de unión estaría sustancialmente debilitada, cerca de 5 kcal/mol.

Cuando un enlace iónico es reforzado por la presencia simultánea de otras fuerzas, como puentes de hidrógeno, el enlace se turna más fuerte (10 kcal/mol) para:



Un par de iones puede atraer un dipolo o inducir un dipolo en una molécula no polar vecina. La fuerza de una unión *ion-dipolo* (p. ej., $R_4\overset{\oplus}{N}$....$\overset{\leftarrow}{NR_3}$) es de alrededor de 1 a 7 kcal/mol y la de un dipolo *ion-inducido* (p. ej., $\overset{\oplus}{K}$—$\overset{\ominus}{I}$... I—I) sería algo más débil.

Interacciones hidrófobas. La asociación de grupos no polares entre sí en solución acuosa, debida a la tendencia de las moléculas de agua a excluir las moléculas no polares, se conoce como interacción hidrófoba o "enlaces hidrófobos". La palabra "hidrófoba" es aquí incorrecta, porque implica que la molécula no polar *rechaza* el agua; de hecho, es el agua la que *rechaza* a la molécula no polar.

La formación de enlaces hidrófobos se ve favorecida por un efecto de entropía. Antes de la formación de un enlace hidrófobo, las moléculas de agua están dispuestas ordenadamente alrededor de grupos no polares expuestos. Cuando se producen interacciones hidrófobas el orden se interrumpe y da lugar a un cambio de entropía favorable, suficiente para vencer a la entalpía para la interacción de los grupos no polares; por ende, la energía libre es negativa y el proceso es espontáneo. La fuerza de las interacciones hidrófobas se ha calculado en 0,37 kcal/mol por grupo CH_2.

Una cadena lateral de 14 átomos de carbono que se une a una contraparte no polar tendría una fuerza de unión de 5,2 kcal/mol. Esta unión, más fuerte que un enlace iónico u otras fuerzas débiles en el sistema biológico, puede dominar la fuerza de unión de una molécula complicada de droga. En los últimos años se ha reconocido la importancia de las interacciones hidrófobas para estabilizar la estructura proteica, la unión droga-proteína, el transporte y el almacenamiento de drogas, y la interacción droga-receptor. En el futuro pueden esperarse más aplicaciones prácticas y más estudios teóricos. Para más detalles véase el capítulo 14.

Propiedades físicas aditivas

La división de las propiedades físicas en aditivas, constitutivas y coligativas puede encontrarse en muchos libros de texto. Las propiedades físicas aditivas dependen del número y la clase de átomos en una molécula. Esta aditividad permite calcular muchos valores moleculares con unas pocas constantes fundamentales. El mejor ejemplo es el cálculo de los pesos moleculares por los pesos atómicos. La naturaleza aditiva de las refracciones molares se ha utilizado para calcular la polarización inducida (véase *Momento dipolar*, capítulo 16).

Volumen molar. Este término se explica por sí solo. El volumen molar se define como el peso molecular dividido por la densidad de un líquido (volumen molar = PM/d). Por medio del análisis estadístico se ha establecido que la aditividad del volumen molar se cumple mejor a temperaturas ordinarias (20°) que en el punto de ebullición de cada sustancia individual. Éste es un resultado interesante porque, según el *principio de los estados correspondientes*, podría esperarse que la aditividad fuese mejor en el punto de ebullición.

En la serie homóloga de derivados primarios no ramificados, la exactitud del cálculo del volumen molar es relativamente buena. Las desviaciones aumentan gradualmente con los derivados polisustituidos, 1,1-bis derivados, *orto* derivados e isómeros ramificados; no obstante, el esquema de aditividad puede servir como primera aproximación.

Coeficientes de partición y constante π. En la teoría inicial de la narcosis, la liposolubilidad se consideraba el factor más importante para la inhibición de la actividad celular. A comienzos de este siglo Meyer y Overton propusieron que la eficiencia narcótica es paralela al coeficiente para la partición de una droga entre aceite y agua. Aunque esta teoría no puede explicar el mecanismo de la acción narcótica, sí explica el papel del transporte a los tejidos nerviosos.

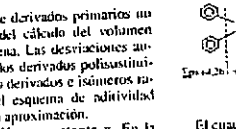
Es más lógico utilizar los coeficientes de partición que la solubilidad en un solvente único para correlaciones estructura-actividad ya que, en un sistema biológico, se maneja un sistema heterogéneo y no una solución simple. Los coeficientes de partición se han usado para estudiar la absorción de drogas, su distribución, metabolismo, toxicidad y correlación estructura-actividad.

Se ha demostrado que los coeficientes de partición para un compuesto dado en dos sistemas solventes diferentes (éter/agua, octanol/agua) tienen las siguientes relaciones: $\log P_1 = a \log P_2 + b$, donde a y b son constantes. Esto sugiere que se pueden utilizar los resultados de un grupo de solventes para predecir los resultados en un segundo grupo.

El grupo de Hansch[12,16] ha ampliado sistemáticamente el uso de los coeficientes de partición, medidos en octanol/agua, para medir la facilidad del movimiento arbitrario de moléculas a través de varias barreras lipoproteicas y como medida de la unión hidrófoba con proteínas como la seroalbúmina bovina. De los coeficientes de partición de diversos derivados del tipo $X—C_6H_4OCH_2COOH$, $X—C_6H_5$ y $C_6H_5(CH_2)_n—X$, se han determinado las constantes de sustitución (π) para la función aromática y alifática (X).

La constante π se define como $\pi = \log P_x - \log P_H$, donde P_x es el coeficiente de partición de un derivado y P_H es el del compuesto madre. Se comprueba que aunque π varía continuamente para una función dada según su medio electrónico, la variación es generalmente pequeña; por lo tanto, se denomina aditivo-constitutivo.

La aplicación de $\log P$ y la naturaleza aditivo-constitutiva de las constantes π para la correlación de actividad biológica con estructura química se han mostrado en muchos casos. (Véase el capítulo 28 para una explicación de la ecuación de Hansch.) El cuadro 13-7[12,13,16] enumera las constantes para algunos grupos funcionales importantes. Es posible calcular muchos valores $\log P$ con algunas constantes. El método de cálculo puede mostrarse con la droga difenhidramina:



El cuadro 13-8 muestra las fuerzas intermoleculares comunes por las cuales diversos neurotransmisores pueden unirse a sus receptores. Todas ellas tienen átomos de nitrógeno cargados positivamente (en condiciones fisiológicas) separados de una función dipolar por dos átomos de carbono. Véase el capítulo 28.

Para el análisis cuantitativo de la relación estructura-actividad deben utilizarse los diferentes valores de π de los distintos sustituyentes en el centro quiral como *variables independientes*, ya que los grupos sustituyentes se unen a un medio asimétrico. Para ejemplos específicos, véase Lien en la *Bibliografía*.

Análisis por rayos X

En los últimos años el número de compuestos de valor medicinal aislados de fuentes vegetales y animales y por medios puramente sintéticos ha aumentado astronómicamente. Además de los muchos compuestos aislados, las técnicas de aislamiento más avanzadas que existen en la actualidad han extendido las capacidades de exploración de moléculas biológicas antes consideradas demasiado complejas para conocerlas o investigarlas. El químico farmacéutico tiene ahora la tarea de identificar la estructura química de gran número de materiales complejos para poder conocer sus funciones biológicas.

Para muchos de los compuestos el químico puede confiar en métodos espectrométricos convencionales (es decir, IR, UV, RMN y DRO), junto con otras mediciones químicas, para dilucidar la estructura molecular. Están surgiendo nuevos métodos, especialmente la espectrometría de masa, como medios útiles para poner en claro las estructuras de los materiales orgánicos complejos. En muchos casos estos métodos tienen defectos, porque suministran sólo una evidencia fragmentaria acerca de diferentes porciones de la molécula, y es necesario reunir esta información para tener un cuadro de todo el compuesto. Véase también el capítulo 33.

Cuadro 13-7. *Constantes π de algunos grupos funcionales*[a]

Función X	*Sistema aromático*[b]	*Sistema alifático*
H-	0	0
F-	0.13	−0.17
Cl-	0.76	0.39
Br-	0.94	0.60
I-	1.15	1
CH_3-	0.50	0.50
CH≡C-		0.48
CH_2=CH-		0.70
C_2H_5-	1	1
CH_2=CCH$_3$ |		1
CH_3=CHCH$_2$-		1.20
n-C_3H_7-	1.50	1.50
i-C_3H_7-	1.30	1.30
n-C_4H_9-	2	2
sec-C_4H_9-	1.80	1.80
t-C_4H_9-	1.68	1.68
ciclo-C_3H_5-		1.21
ciclo-C_4H_7-	2.14	2.14
ciclo-C_6H_{11}-	2.51	2.51
Adamantilo	3.30	
C_6H_5-	2.13	2.13
-$(CH_2)_3$-	1.04	
-$(CH_2)_2$-	1.39	
-(CH_2)-	1.24	
-CF_3	1.07	
-CH_2OH	−1.03	−0.66
-CH_2COOH	−0.72	−0.76
-COOH	−0.32	−1.26
-COO^-	−1.36	
-$CONH_2$	−1.49	−1.71
-$COOCH_3$	−0.01	−0.27
-$COCH_3$	−0.55	−0.71
-CN	−0.57	−0.84
-OH	−0.67	−1.16
-OCH_3	−0.02	−0.47
-OCH_2COOH	−0.86	
-$OCOCH_3$	−0.64	−0.91
CH=NNHCONH$_2$	−0.85	
CH=NNHCSNH$_2$	−0.27	
-O-β-glucosa	−2.84	
-NH_2	−1.23	−1.19
-$N(CH_3)_2$	−0.18	−0.32
-NO	−0.12	
-NO_2	−0.28	−0.82
-$NHCOCH_3$	−0.97	
-$NHCOC_6H_5$	0.72	
-N=NC_6H_5	1.69	
-$NHCONH_2$	−1.01	
-$N(CH_3)_3^+$	−5.96	
-SCH_3	0.62	
-SCF_3	1.58	
-SO_2CH_3	−1.26	
-SO_2CF_3	0.93	
-SF_5	1.50	
-SO_2NH_2	−1.82	

[a] Adaptado de las referencias 12-14, 17, 18.
[b] Tomado del sistema X-C_6H_5 o X-$C_6H_4OCH_2COOH$, para diferentes posiciones en este último sistema se comunicaron valores ligeramente diferentes en el artículo original.[17] En casos en los que es posible una interacción fuerte entre dos funciones (p. ej., en las series de fenol o anilina), deben utilizarse valores diferentes de *π*.

Cuadro 13-8. *Grupos funcionales comunes presentes en diferentes neurotransmisores*

Neurotransmisor	*Dipolo y/o puente de H*	*Unión de van der Waals y/o hidrofóbica*	*Unión iónica*
Acetilcolina (Ach)	CH_3-C(=O)-O-	CH_2-CH_2-	-$\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3$
Adrenalina	HO, HO, OH, -CH(OH)-	-CH_2-	-$\overset{\oplus}{N}H_2CH_3$
Dopamina	HO, HO	-CH_2-CH_2-	-$\overset{\oplus}{N}H_3$
Serotonina	HO, N	-CH_2-CH_2-	-$\overset{\oplus}{N}H_3$
Histamina	N, NH	-CH_2-CH_2-	-$\overset{\oplus}{N}H_3$
Ácido γ-aminobutírico (GABA)	O-C(=O)-	-CH_2-CH_2-CH_2-	-$\overset{\oplus}{N}H_3$

Una de las técnicas más poderosas, cuando es posible aplicarla, es el análisis cristalográfico por rayos X. Utilizando este método puede determinarse la estructura tridimensional de una molécula sin confiar en ninguna información química.

La máxima resolución que puede obtenerse con un microscopio óptico común en las condiciones más favorables es de unos 2.000 Å. Esta limitación depende principalmente de la longitud de onda de la iluminación. Sin embargo, existen otras formas de radiación capaces de dar resolución atómica (1 Å o menos): haces electrónicos, neutrones y rayos X. Se han construido lentes sólo para el primero de estos tres tipos de radiación, que en el mejor de los casos tienen un poder de resolución de unos 6 Å, la cual es insuficiente para medir la distancia entre los átomos. Es posible estudiar los detalles de las moléculas sin necesidad de lentes, por medio de experimentos de difracción. De las tres radiaciones, los rayos X han resultado los más útiles y fructíferos para estudiar la estructura molecular.

Estudo cristalino

Los átomos y las moléculas tienden a organizarse en su estado termodinámico más favorable, que en ciertas condiciones les da un aspecto de cristales. Esta

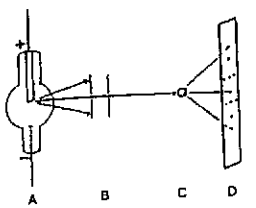


Fig. 13-4. Diagrama del experimento de Laue: A. Tubo de rayos X; B. Ranuras de plomo. C. Cristal. D. Placa fotográfica.

forma se caracteriza por una disposición muy ordenada de las moléculas junto con su periodicidad tridimensional. La disposición tridimensional repetida, representada idealmente por enrejados o grillas, es esencial para el análisis estructural con rayos X. Para una breve explicación del estudo cristalino y varios sistemas de cristales, véase la 15ª edición de este libro.

Difracción de rayos X

En 1912 von Laue y dos de sus estudiantes, Friedrich y Knipping, realizaron un experimento con rayos X que abrió la puerta del análisis estructural cristalográfico. Permitieron que un haz de rayos X no homogéneo pasara a través de un cristal de sulfato de cobre pentahidratado y registraron en placas fotográficas el haz de rayos X difractado. En la figura 13-4 se muestra un diagrama del experimento.

Los resultados demostraron que los rayos X, descubiertos por Roentgen menos de dos décadas antes, tenían características de onda (longitud de onda: aproximadamente 1 Å). Como un cristal se compone de una disposición regular de átomos con separaciones interatómicas medidas en Angstrom (Å), pudieron demostrar que el patrón de difracción obtenido en las placas se debía al cristal que actuaba como una grilla de difracción tridimensional con respecto a los rayos X.

Este descubrimiento llevó a Bragg a usar rayos X para estudiar la estructura interna de los cristales. Consideró que los rayos X se reflejan desde planos de átomos dentro del enrejado del cristal. Las reflexiones de una familia particular de planos sólo se producen con un ángulo dado de incidencia y reflexión. La condición esencial para la reflexión se diagrama en la figura 13-5, donde las "crestas" de las dos ondas incidentes quedan en fase si la porción engrosada de la trayectoria (mostrada en el diafragma) de una onda es un múltiplo integral (*n*) de la longitud de onda (λ). La condición para la reflexión está dada por la bien conocida ecuación de Bragg:

$$\frac{1}{2} = d_{\text{cristal}} \sin\theta$$

La ecuación sólo se satisface cuando $n = 1, 2, 3...$ Si *n* no es un número entero habrá interferencias destructivas entre las ondas difractadas.

En cualquier cristal se puede construir un número infinito de familias de planos. Estos planos se indican generalmente por sus índices de Miller (*hkl*), como se muestra en la figura 13-6. Estos índices dictan los espacios entre los planos (d_{hkl}) para un cristal particular. Como el valor máximo de θ que es posible medir teóricamente es 90 (el haz reflejado vuelve a lo largo de la trayectoria del haz incidente), el número de planos (orden máximo) que es posible orientar en una posición difractante está limitado por la longitud de onda de la radiación.

Los planos accesibles para una longitud de onda determinada (rayo X) pueden llevarse a una posición difractante por medio de la orientación apropiada del cristal con respecto al haz colimado. A su vez, pueden registrarse muchos juegos o conjuntos de planos en una placa fotográfica por el movimiento del cristal, cuando cada uno de los planos llegue a su posición difractante. En las fotografías de difracción en las que se ha hecho oscilar el cristal alrededor de un eje en relación con la radiación incidente, las diferentes manchas en la película se deben a reflexiones de diferentes planos y cada mancha puede indexarse según los índices de Miller del plano respectivo por su ubicación en la película. El espacio entre las manchas permite calcular las distancias y los ángulos entre las translocaciones primitivas, es decir, las dimensiones unidad-célula.

En la mayoría de los casos, es poca la información que puede obtenerse del conocimiento de las dimen-

Fig. 13-5. Condición de Bragg para la reflexión.

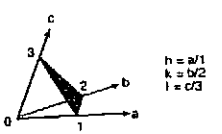


Fig. 13-6. Ejes del cristal intersectados por un plano del cristal.

siones de la célula unitaria por sí solas. Para saber más acerca del cristal y de la estructura molecular es necesario considerar las intensidades de las reflexiones de Bragg. Para una explicación de los factores que influyen en estas intensidades y de los métodos para medirlas, véase la 15ª edición. Véase también el capítulo 33.

Aplicaciones de la difracción de rayos X

Peso molecular. La medición de los parámetros de la célula unitaria brinda un medio para determinar exactamente los pesos moleculares de los compuestos. La densidad de un cristal puede obtenerse por medio de flotación en mezclas de líquidos apropiados, cuya densidad se altera por dilución hasta que es igual a la del cristal.

La densidad (g/cm³) es proporcional al peso molecular en la célula unitaria. La relación es

$$\text{Peso molecular} = \frac{\text{Densidad} \times V_{\text{celda}} \times N_A}{Z}$$

donde N_A es el número de Avogadro (6.023×10^{23}) y Z es el número de moléculas en la célula unitaria. El volumen de la célula unitaria (V_{celda}) puede medirse con alto grado de exactitud. El número de moléculas en la célula unitaria debe ser un número entero (Z) y sus valores más comunes en los materiales orgánicos son 1, 2, 4 y 8. Cuando hay alto grado de solvatación es necesario aproximarse a la cantidad de líquido ligado por otros medios.

Identificación de materiales. Todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X. Estos patrones pueden ser muy útiles con fines de identificación y también para el análisis cuantitativo de mezclas sólidas (véase capítulo 33). También se han utilizado mucho en la industria farmacéutica para identificar y clasificar formas polimorfas y solvatadas de drogas. El método del polvo, en el que la muestra se reduce a un polvo fino que contiene cristales diminutos orientados en todas las direcciones posibles, gran número de los cuales tienen sus planos de Bragg en orientación correcta para la reflexión, es una técnica valiosa para hacer comparaciones rápidas de formas diferentes y para trabajos cuantitativos. Un ejemplo de esta comparación entre las formas hidratada y anhidra de la teofilina se muestra en la figura 13-7.

La extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación. La cinética de las transformaciones de fase se calcula fácilmente siguiendo la desaparición, la aparición o ambas, de diversos máximos de difracción que corresponden a ciertos estados sólidos en función del tiempo. Se comprende fácilmente cómo puede hacerse esto para el hidrato de teofilina mirando los patrones de la figura 13-7.

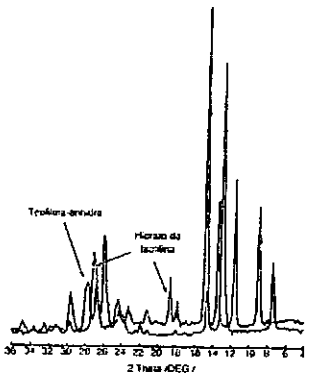


Fig. 13-7. Trazado de los patrones de difracción de polvo de muestras de teofilina y una forma anhidra.

Determinación de la estructura. El cuerpo de sustancias de valor medicinal cuyas estructuras se conocieron gracias a las técnicas de difracción de rayos X es muy grande y su tamaño molecular varía desde la penicilina hasta la vitamina B_{12} y hasta el límite superior de las proteínas globulares. En la mayoría de los casos, las determinaciones estructurales han tenido gran importancia para descubrir los secretos asociados con las funciones biológicas de las distintas moléculas. En la figura 13-8 se muestra una fotografía de la molécula de ribonucleasa determinada por los estudios de rayos X de Kartha, Bello y Harker. Esta enzima cataliza la hidrólisis de los enlaces fosfodiéster en las cadenas de RNA.

También es grande el número de macromoléculas de importancia biológica que no forman cristales tridimensionales en el sentido habitual, pero sí forman fibras. Los haces de moléculas de la fibra se alinean entre sí en forma algo cristalina. Estos materiales producen patrones de difracción de rayos X que han resultado muy útiles para obtener información molecular. Construyendo modelos según el patrón de los rayos X muchos polímeros de valor biológico han revelado sus secretos. Los dos mejores ejemplos son las alfa hélices de la queratina y la doble hélice del ácido desoxirribonucleico.

En los últimos años, los estudios de rayos X se han acoplado con enfoques gráficos y cuantitativos computarizados de la relación estructura-actividad en un diseño de drogas asistido por computadora (para una explicación más detallada véase el cap. 28).

Uniones y configuraciones intramoleculares. La determinación precisa de la estructura de un cris-

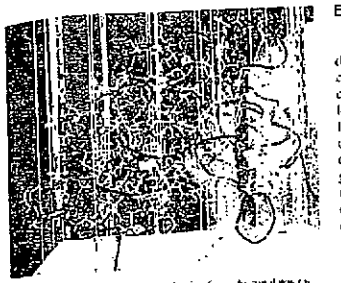


Fig. 13-8. Modelo de ribonucleasa bovina formado con datos radiográficos. El tubo serpenteante marca el esqueleto de la proteína molécula. Dr. G. Kartha.

tal permite determinar con exactitud la longitud de los enlaces y los ángulos entre los diferentes átomos. Esta información es sumamente valiosa para comprender mejor cómo diversos sustituyentes químicos influyen en las valencias y las configuraciones de una molécula. Una vez conocido esto, las relaciones estructura-actividad, de interés fundamental para el químico farmacéutico, cobran una profundidad mucho mayor. Los ángulos de unión observados también sirven como criterios experimentales para juzgar modelos teóricos. También es posible comparar cálculos mecánicos cuánticos que relacionan la interacción entre drogas con la observación de la realidad.

Los efectos estéricos intramoleculares, que tienden a distorsionar las moléculas, se observan fácilmente examinando sus estructuras. Es posible distinguir entre los efectos de repulsión y de atracción de los sustituyentes. Los ángulos de torsión alrededor de diversos uniones pueden calcularse por las posiciones atómicas y son sumamente útiles para correlacionar los datos de RMN con la estructura.

En los últimos años, la combinación de estudios de difracción de rayos X y neutrones ha permitido distinguir claramente la información acerca de los electrones que se unen dentro de una molécula y los que no lo hacen. Los experimentos de difracción de neutrones permiten colocar los núcleos atómicos de un cristal en sus posiciones exactas; por su parte, los rayos X localizan las nubes electrónicas. Ambos tipos de información pueden combinarse para trazar mapas de densidad electrónica tridimensionales con los electrones internos alrededor de cada átomo resaltado; esto hace claramente visibles los pares no compartidos de electrones y los electrones de unión. Las posiciones atómicas conocidas por medio de los datos sobre neutrones se usan para fases en el cálculo de los mapas de densidad electrónica con los datos de rayos X.

Para más información sobre los métodos físicos citados en este capítulo véase el capítulo 33.

Estados de la materia

El objetivo de esta sección es explicar generalidades y conceptos específicos, casi todos ellos no explícitamente relacionados con las formas de dosificación, porque estas últimas se tratarán en otros capítulos. Algunos de los principios serán útiles cuando el farmacéutico encargado del desarrollo de productos deba estudiar las formas de dosificación y su fabricación y procesamiento. Debe señalarse que debido a la gama de temas cubiertos por esta sección fue necesario ser ecléctico en la elección de explicaciones principalmente cualitativas. No se buscó presentar el tema en forma difícil y en profundidad, sino por el contrario, mostrar un panorama general de los estados significativos, sobre todo macroscópicos, de la materia.

Normalmente, la materia existe en uno de tres estados: sólido, líquido o gaseoso. Aunque esto no tiene importancia en farmacia, existen otros dos estados de la materia: uno es el estado de plasma, en el que la materia existe como una nube gaseosa caliente de átomos y electrones; y el otro es un estado más especulativo, cuya existencia sólo puede ser momentánea y con características de supermetal superdenso. Este estado transitorio se produce cuando el material es sometido a presiones muy altas como las utilizadas para hacer diamantes comprimiendo grafito.

Para evitar las trampas semánticas, no hay necesidad de mencionar otros sistemas de clasificación ya que en la práctica lo más cómodo es pensar sólo en los tres estados más evidentes, que en realidad forman un todo continuo con dos factores comunes que determinan la posición en la *escala de estados*.

El primer factor es la intensidad de las fuerzas intermoleculares de todas clases: los sólidos tienen las más fuertes y los gases las más débiles. El otro factor común es la temperatura. Es evidente que al aumentar la temperatura de las sustancias, éstas pasan de sólidos a líquidos y gases. Cuando se utiliza la frase "al aumentar la temperatura", debemos recordar que es una frase relativa. Aun en lo que se llama temperatura ambiente están presentes algunos de los efectos de un aumento de temperatura porque ésta se encuentra muy por encima del cero absoluto.

Solvatos e hidratos. Durante el proceso de cristalización, algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en estado cristalino (sólido), que se denominan *solvatos*. Cuando se utiliza agua como solvente, pueden formarse *hidratos*. Algunos ejemplos farmacéuticos recientes incluyen nitrato de galio, $Ga(NO_3)_3.9H_2O$ y acetato de nafarelina, donde cada decapéptido contiene 1 a 2 moléculas de ácido acético y 2 a 8 moléculas de agua.

Como tema de interés histórico diremos que Lavoisier, el gran "padre de la química moderna", creyó que el calor era un tipo de materia y sostuvo el punto de vista de que los tres estados de agregación sólo difieren con respecto a la cantidad de calor que contienen aun en el siglo XVIII. Aunque no

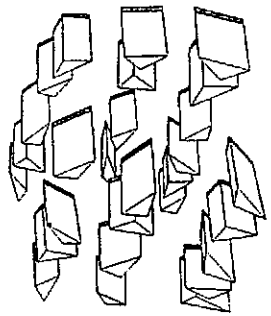


Fig. 13-15. Fase esmectica de un cristal líquido (tomado en Ferguson y Brown[23])

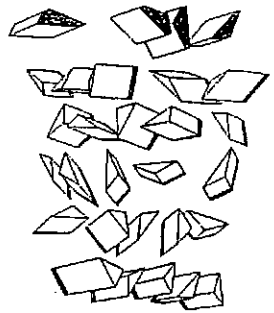


Fig. 13-16. Giro de 180° de las moléculas en la fase colestérica de un cristal líquido (tomado en Ferguson y Brown[23]).

de poder desarrollar una estructura cristalina. Con respecto a la formación de cristales, observemos que en un proceso de cristalización, cuando soluciones concentradas del material a cristalizar se enfrían lentamente, se forman cristales más grandes y perfectos.

La cristalización incompleta o imperfecta, ya sea debida a la técnica o a la misma naturaleza del material (p. ej., los polímeros superiores naturales y sintéticos), produce a menudo la formación de cristalitos, vidrios o cristales líquidos. Los cristalitos no tienen ninguna estructura regular cristalina reconocible pero son, en cierto modo, cristales incipientes. Muchas formas y disposiciones son posibles: globulares, filas o nubes de glóbulos, fibras, cilindros, varillas, etcétera.

Sólidos

La propiedad física más importante del estado sólido es el alto grado de orden de las sustancias como metales y minerales. La estructura puede ser cristalina y enrejado o no cristalina, como en el plástico, el vidrio o los geles, que no son enrejados o lo son sólo en parte. No obstante, estos últimos materiales tienen mucho más orden que los líquidos o los gases. Tienen también, en grados variados, algunas propiedades plásticas y elásticas que les confieren cierta resistencia al estrés aplicado, pero cuando el estrés alcanza determinada intensidad, se produce flujo o fractura.

Aunque existen diferentes clasificaciones, cuatro tipos principales de uniones mantienen la unidad de los sólidos; los enlaces fuertes imparten puntos de fusión más altos a las sustancias. En orden de fuerza decreciente, los tipos de enlaces son metálicos, iónicos (sales), de valencia (diamante) y moleculares (muchos compuestos orgánicos). Así, en algunos sólidos, los átomos, las moléculas o los iones pueden formar un patrón de repetición regular (estado cristalino), mientras que otros sólidos se consideran no cristalinos o amorfos si no tienen esta característica de regularidad. Aunque la división no es muy nítida, en general los metales, los minerales, las rocas y las aleaciones son ejemplos de la primera clase y el vidrio, la madera, la cerámica y los plásticos de la última.

Las *aleaciones* son ejemplos de un sólido mixto con características de regularidad pero intermedio entre el estado estrictamente cristalino y el amorfo. Son sustancias metálicas que consisten en dos o más elementos sin contar los vestigios de materiales que hacen a cualquier elemento menos del 100% puro. Las aleaciones son soluciones sólidas de dos tipos. En el tipo *intersticial* los átomos de soluto más pequeños ocupan los intersticios entre los átomos de solvente; la estructura global es muy similar al metal original o solvente. El otro tipo es el de *sustitución*, donde todos los átomos ocupan (es decir, contribuyen a la construcción) un enrejado común.

En general, las aleaciones son más fuertes y más duras que los metales puros. Esto se debe probablemente a que las dislocaciones y la estructura cristalina perfectamente regular de los metales puros permiten a los planos de los cristales deslizarse uno encima del otro. Estos procesos están inhibidos en las aleaciones porque los átomos residentes o de soluto interceccionan con las dislocaciones y con las secciones regulares de modo que cualquier distorsión del enrejado que se produce hace más difícil el deslizamiento.

Un proceso que también depende de la estructura interna y de las posibilidades de desplazamiento par-

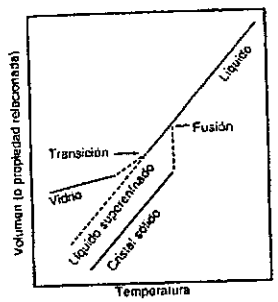


Fig. 13-17. Curva compuesta de enfriamiento de líquidos que forman los cuatro vértices, líquido sobreenfriado y cristal sólido. Para una explicación más detallada, véase Dietz.[24]

cial de ella es el *recocido o temple*. Esto se basa en el concepto de que un metal dúctil se hace más duro y menos manejable al trabajarlo en frío. Por último, se llega a un punto en que el agrietamiento es inminente. Para restablecer la ductilidad original, el metal es calentado y enfriado lentamente. Las temperaturas utilizadas permiten apenas la relajación de las áreas de tensión excesiva. Una visualización podría considerar a éste como un tipo de recristalización parcial o reorganización atómica.

Polimorfismo

El polimorfismo, que es la existencia de una o más formas cristalinas, amorfas o ambas, es una característica de la mayoría de las sustancias sólidas. Aplicado a los cristales se refiere a las estructuras cristalinas que puede tener el mismo compuesto químico. En general, las distintas formas también tienen diferentes patrones de difracción de los rayos X, puntos de fusión, espectros infrarrojos y solubilidades, y esto último es lo más importante en farmacia.

Particularmente, en muchos casos en que la disolución en el tracto gastrointestinal es el factor limitante de la absorción, diferentes solubilidades pueden tener un gran efecto, tanto bueno como malo. Se producen distintas formas polimorfas según determinados factores, como la temperatura de almacenamiento, el solvente de recristalización per se y la velocidad de enfriamiento (y, por ende, la velocidad de cristalización) del solvente. Al parecer todos los materiales orgánicos existen en varias formas polimorfas y el número de formas depende de la eficiencia con que se las busque. Como ejemplo de este último caso se forman dos polimorfos diferentes de aspirina según que el material se cristalice a partir de alcohol al 95% o de *n*-hexano. Las dos formas tienen diferentes puntos de fusión pero, lo que es más importante, la forma producida a partir del hexano se disuelve en agua mucho más rápidamente.

REFERENCIAS

1. Feynman RP: *Science 183*: 601,1974.
2. Schoenborn BP: *Chem Eng News*: 31, Jan 24, 1977.
3. Pitzer KS: *J Am Chem Soc 70*: 2140, 1948.
4. Fieser LF, Fieser M: *Introduction to Organic Chemistry*, Heath, Boston, inside back cover, 1957.
5. Pauling LC: *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed, Cornell Univ Press, Ithaca NY, 1960-(a) 225 - 6; (b) 93; (c) chap 3.
6. Fajans K: *Physical Methods of Organic Chemistry*, vol 1, pt II, 2nd ed, Interscience, New York, 1162, 1949.
7. Cammarata A: *J Med Chem 810*:525,1967.
8. Lien EJ et al: *(a) J Pharm Sci 71*: 641,1982; (b) 73: 553,1984.
9. Olah GA et al: *J Am Chem Soc 89*: 711,1967.
10. Sjöholm I, Szödin T: *Biochem Pharmacol 21*:3041, 1972.
11. Martin AN et al: *Physical Pharmacy*, Lea & Febiger, 3rd ed, Philadelphia,58-61,1983.
12. Hansch C, Anderson SM: *J Org Chem 32*:2583, 1967.
13. Hansch C, Anderson SM: *J Med Chem 10*: 745,1967.
14. Hansch C et al: *Ibid 16*: 1207,1973.
15. Hansch C et al: *Ibid 20*:304, 1977.
16. Hansch C: *Farmaco Sci 23*:293, 1968.
17. Fujita T et al: *J Am Chem Soc 86*:5175,1964.
18. Iwasa J et al: *J Med Chem 8*: 150,1965.
19. Lemen RM et al: *J Phys Chem 94*: 6021, 1990.
20. Crowther JB, Henion JD: *Anal Chem 57*: 2711,1985.
21. Goldberg H, et al: *J Pharm Sci 55*:482,1966.
22. Kennon L, Gulaich JJ: *Ibid 51*:278,1962.
23. Ferguson JL, Brown GH: *J Am Oil Chem Soc 45*:120, 1968.
24. Dietz ED: *Sci Technol (Nov)*: 10, 1968.

BIBLIOGRAFÍA

Ariëns EJ et al: *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*, Blackwell, Boston, 1983.

Eliel EL: *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, 1962.

Lien, EJ: *SAR Side Effects and Drug Design*. Marcel Dekker New York, 1987.

Forma I
Suspensión inicial

Forma I
Suspensión después de las 6 horas

Fig. B3-4. 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 del 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 importancia del polimorfismo en los productos farmacéuticos. Se llevaron a cabo estudios extensivos de polimorfismo con esteroides, barbitúricos, antihistamínicos y sulfonamidas. La preformulación generalmente incluye estudios rigurosos para determinar la presencia de polimorfos en las nuevas drogas preparadas para las investigaciones preliminares en animales de experimentación. Algunos de los parámetros investigados en forma rutinaria consisten en la cantidad de polimorfos presentes, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vítreo, la estabilización de las formas 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:[2]

1. Fundir completamente una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjeto 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 prevenir la nucleación de la forma estable inducienda un sobrenfriamiento. Éste puede inducirse mediante el uso de una muestra pequeña, mantenienda 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 para la incorporación en formas farmacéuticas.

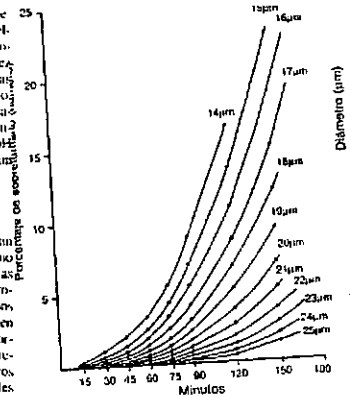


Fig. B3-5. Cambio en el tamaño acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

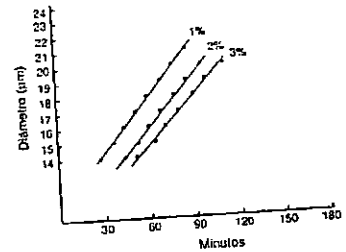


Fig. B3-6. Velocidad de crecimiento de la Forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

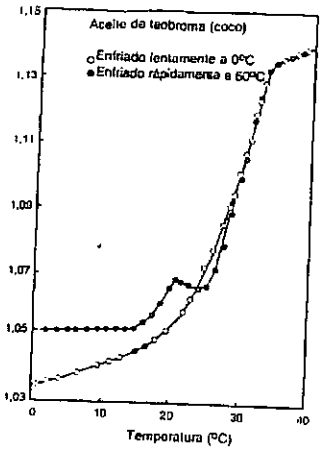


Fig. 83-7. Curvas dilatométricas: aceite de teobroma (coco) con enfriamiento lento y rápido.

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 luminicas 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 observador experimentado puede determinar rápidamente si existen polimorfos: el grado de estabilidad de las formas metaestables; las temperaturas de transición y los puntos de fusión; los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas, y establecer si el polimorfismo es una 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.

Espectroscopía 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 endotérmicos, 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 Higuchi[8] 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 temperatura 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.

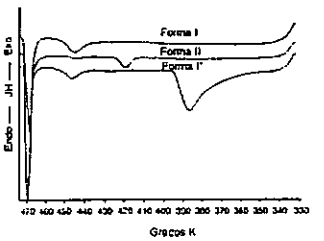


Fig. 83-8. Termogramas para las Formas I, I' y II de SK&F 30097.

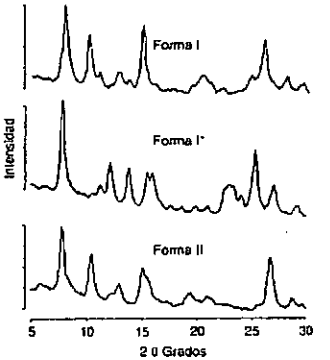


Fig. 83-9. Difractogramas de rayos X para las Formas I, I' y II de SK&F 30097.

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 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

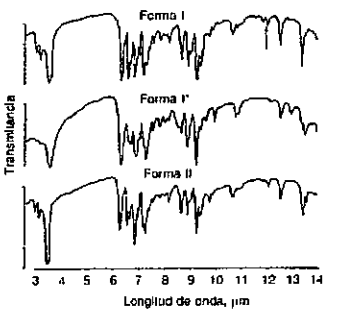


Fig. 83-10. Espectros infrarrojos de las Formas I, I' y II de SK&F 30097.

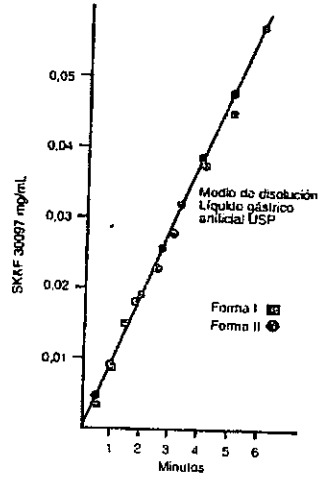


Fig. 83-11. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en el líquido gástrico artificial.

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

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

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_t y C_s representan la concentración del soluto en condiciones de saturación en el tiempo t, respectivamente. La ecuación se reduce a:

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

para las condiciones experimentales en donde $C_s >$ C_t. 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

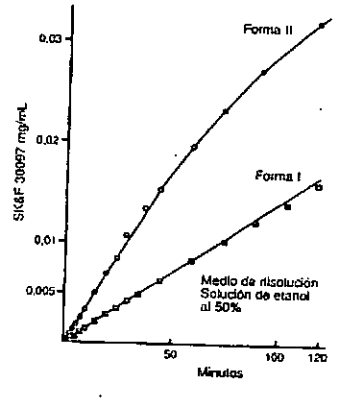


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en una solución de etanol al 50%.

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.[1]

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

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

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

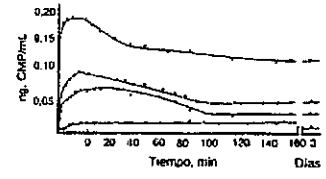


Fig. 83-13. Curvas de disolución del polimorfo C del palmitato de cloramfenicol en alcohol isobutílico al 35% y en agua a 30°C, 20°C, 15°C y 6°C. Símbolos: 30°C, ○—○; 20°C, ■—■; 15°C, △—△; 6°C, ●—●.

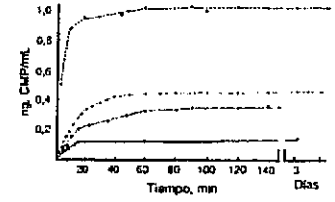


Fig. 83-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B del palmitato de cloramfenicol en alcohol isobutílico al 35% y en agua a 30° y 38°C. Símbolos: polimorfo A, 30°C, ○—○; polimorfo B, 30°C, △—△; polimorfo A, 38°C, +—+; polimorfo B, 38°C, ●—●.

las diferencias de energía libre, ΔG_t. 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:

$$\Delta S_t = \frac{\Delta H_{n-1} - \Delta G_t}{T} \qquad (6)$$

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

Polimorfo	*Temperatura de transición (°C) a la forma A*	*Calor de la solución, kcal/mol*	ΔG_t, *cal/mol*[a]	ΔS_{tr} *est*	ΔS_{tr} *exp*
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.

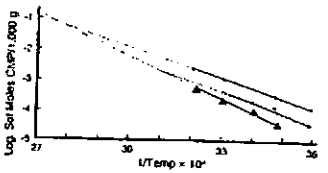


Fig. 83-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C del palmitato de cloramfenicol. Claves: polimorfos A ▲; B ●—●; y C □—□.

de droga se determina periódicamente mediante el análisis del líquido sobrenadante. El equilibrio no se logra hasta que se obtenga el mismo resultado en por lo menos dos muestras seguidas. La experiencia con las determinaciones de la solubilidad indicaría que el equilibrio generalmente se obtiene después de agitar el recipiente durante aproximadamente 24 horas. Las determinaciones de solubilidad pueden conducirse a diversas temperaturas, dado que los productos farmacéuticos resultantes en última instancia estarán sujetos a amplias variaciones de la temperatura.

Si la solubilidad de la droga es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada deben adoptarse medidas para aumentar su solubilidad. El enfoque adoptado generalmente dependerá de la naturaleza química de la droga y del tipo de producto deseado. Si la droga es ácida o básica su solubilidad puede ser afectada por el pH. Mediante la aplicación de la Ley de Acción de Masas es posible predecir la solubilidad de las drogas ácidas y básicas débiles en función del pH con un grado considerable de precisión utilizando las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles:

Ácido débil

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

Base débil

$$S_s = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a}\right) \quad (7)$$

Existen muchas drogas para las cuales el ajuste de pH no representa un medio apropiado para lograr la solución. Las drogas muy débilmente ácidas o básicas pueden requerir un pH que se encuentre por fuera del espectro fisiológico tolerable aceptado lo que suele proveer problemas de estabilidad con los componentes de la formulación. Por ejemplo, un indol experimental se asoció con una solubilidad de equilibrio a un pH 1,2 de aproximadamente 50 mg/mL. Sin embargo, cuando el pH de este sistema se aumentó a 2, la solubilidad disminuyó a menos de 0,1 mg/mL. En casos como éste, o con no electrólitos, es necesario recurrir a otros medios para lograr una mejor solubilidad.

Se utilizaron sistemas de codisolventes con eficiencia considerable para lograr solubilidad en el caso de drogas poco solubles en estudio. En este aspecto se obtuvieron resultados ampliamente exitosos con propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles. Estas sustancias resultaron muy útiles y por lo general aceptables para mejorar la solubilidad. En un artículo de revisión publicado por Spiegel y Noseworthy se citaron otros solventes, tales como el gliceril formal, el glucofurol, el carbonato de etilo, el lactato de etilo y la dimetilacetamida;[4] sin embargo, cabe señalar que, salvo la posible excepción de la dimetilacetamida, estos solventes no fueron utilizados en productos orales y su aceptabilidad es dudosa. La cantidad de excipientes disponibles para mejorar la solubilidad es limitada, pero la frecuencia de su uso es relativamente elevada. La solubilización de una nueva droga puede aumentar su disponibilidad. Por ejemplo, la administración de un triacinoindol en una solución al 0,02% se asoció con una respuesta de actividad antiviral equivalente a la de una suspensión al 2,5%. La información obtenida en una fase temprana de la etapa de preformulación puede conducir a una mejoría del régimen posológico y permitir una estimación más precisa de la dosis efectiva.

Los codisolventes generalmente cumplen un doble propósito en numerosos productos farmacéuticos líquidos. Estas sustancias no solamente favorecen la solubilidad de la droga sino que inhiben aumentan la solubilidad de los componentes agregados al producto para mejorar el sabor. En condiciones ideales, cuando se determina la proporción adecuada de codisolventes para lograr la concentración deseada se recomienda efectivizar la solución en la concentración deseada y luego colocarla a una temperatura de 5°C hasta que alcance el equilibrio. Si en estas condiciones se produce la precipitación puede ser necesario alterar la proporción de codisolventes.

Se generalizó el uso de surfactantes de diversos tipos (no iónicos, catiónicos o aniónicos) como agentes solubilizantes para sustancias medicinales (véase el capítulo 19 para ejemplos de usos específicos). La figura 83-16 ilustra el efecto del Tritón WR-1339 en la solubilización de diversos esteroides.[9] En la figura 83-17 se observan los efectos de un surfactante aniónico, un surfactante catiónico y un surfactante no iónico sobre la solubilidad de un compuesto antianginoso evaluado para posibles ensayos clínicos. Estos datos pueden guiar a los investigadores en la selección de agentes solubilizantes para su uso en preparaciones a estudiar en seres humanos, pero debe subrayarse que la aceptabilidad de un agente solubilizante dado depende también de otros factores que determinan su idoneidad para el uso previsto. Por ejemplo, se sabe que los surfactantes interactúan con algunos conservadores y en consecuencia reducen la acción preservadora; por este motivo, el científico que hace la preformulación invariablemente debe recomendar algún tipo de prueba biológica para demostrar que la actividad de la droga en estudio no disminuye cuando se la solubiliza con un surfactante.

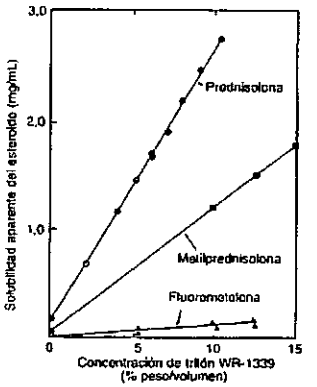


Fig. 83-16. Efecto de concentraciones variables de tritón WR-1339 en agua sobre la solubilidad de algunos esteroides antiinflamatorios.[9]

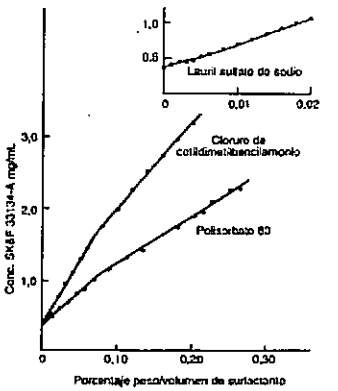


Fig. 83-17. Efectos de la concentración de surfactante sobre la solubilidad del SK&F 33-134-A.

En ocasiones puede recurrirse a los fenómenos de complejación para mejorar las características de solubilidad. Sin embargo, el grado de asociación y la magnitud de aumento de la solubilidad generalmente no son adecuados para su uso en productos farmacéuticos. Además, varios agentes formadores de complejos ejercen actividad fisiológica. El ejemplo más notable de la utilidad de los complejos para incrementar la solubilidad es el complejo PVP-yodo. A veces puede recurrirse a la hidrotropía para incrementar la solubilidad. En repetidas ocasiones se utilizaron con éxito altas concentraciones de urea, salicilatos y xantinas. También en estos casos el aumento de la solubilidad normalmente observado no es adecuado para su uso en productos farmacéuticos.

Formación de sales

Los agentes formadores de sales a menudo son seleccionados en forma empírica por el químico farmacéutico, principalmente sobre la base del costo de las materias primas, la facilidad de recristalización y el rendimiento porcentual. Lamentablemente no se cuenta con un método confiable para predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original en las formas farmacéuticas. Además, aun cuando se hayan preparado muchas sales del compuesto básico, no se cuenta con técnicas de selección efectivas que faciliten la tarea del farmacéutico de selección de una sal. Las principales consideraciones que afectan la selección de una sal son la estabilidad física y química, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad.

La cantidad de formas salinas disponibles para el químico es amplia. El cuadro 83-2 enumera los cationes y los aniones presentes en las sales de productos farmacéuticos aprobados por la FDA y disponibles en el mercado.[10] Los clorhidratos monopróticos representaron la elección más frecuente entre los radicales formadores de sales aniónicas disponibles, mientras que el catión predominante fue el sodio. Durante la evaluación de preformulación es sumamente importante establecer que la forma de sal seleccionada posea propiedades que minimicen los problemas durante el desarrollo de las formas farmacéuticas. Dado que los estudios de toxicidad por lo general comienzan poco tiempo después de que un compuesto haya sido designado para nuevos estudios en el ser humano, es importante que la forma de sal elegida haya sido debidamente evaluada para establecer si sus propiedades son las adecuadas.

Dado que la estabilidad física y química son esenciales para cualquier producto farmacéutico, es imprescindible que el preformulador evalúe ambos parámetros. La determinación sistemática de la estabilidad térmica, de la estabilidad de la solución (en presencia de diversos valores de pH) y la sensibilidad a la luz de la droga proporcionan datos muy importantes para la selección del derivado más apropiado. Los estudios por lo general comienzan en una fase temprana para identificar problemas potenciales. Las muestras de las sales en cuestión por lo general se evalúan en condi-

Edited by Foxit Reader
Copyright(C) by Foxit Corporation,2005-2010
For Evaluation Only.

Cuadro 83-2. *Sales aprobadas por la FDA para su comercialización*

Anión	*Porcentaje*[a]	*Anión*	*Porcentaje*[a]
Acetato	1,26	Hidroxinaftoato	0,25
Bencenosulfonato	0,25	Isetionato[i]	0,88
Benzoato	0,51	Lactato	0,76
Bicarbonato	0,13	Lactobionato	0,13
Bitartrato	0,63	Malato	0,13
Bromhidrato	1,90	Maleato	3,03
Bromuro	4,68	Mandelato	0,38
Camsilato[b]	0,25	Mesilato	2,02
Carbonato	0,38	Metilbromuro	0,76
Citrato	3,03	Metilnitrato	0,38
Clorhidrato	42,98	Metilsulfato	0,88
Cloruro	4,17	Mucato	0,13
Diclorhidrato	0,51	Napsilato	0,25
Edetato	0,25	Nitrato	0,64
Edetato de calcio	0,25	Pamoato (embonato)	1,01
Edisilato[c]	0,38	Pantotenato	0,25
Esilato[e]	0,13	Poligalacturonato	0,13
Estearato	0,25	Salicilato	0,88
Estolato[d]	0,13	Subacetato	0,38
Fosfato/difosfato	3,16	Succinato	0,38
Fumarato	0,25	Sulfato	7,46
Gluceptato[f]	0,18	Tanato	0,88
Glicolilarsanilato[g]	0,13	Tartrato	3,54
Gluconato	0,51	Teoclato[j]	0,13
Glutamato	0,25	Trietyoduro	0,13
Hexilresorcinato	0,13	Yoduro	2,02
Hidrabamina[h]	0,25		

Catión	*Porcentaje*[a]	*Catión*	*Porcentaje*[a]
Orgánico:		Metálico:	
Benzatina[k]	0,66	Aluminio	0,66
Cloroprocaína	0,33	Calcio	10,49
Colina	0,33	Cinc	2,95
Dietanolamina	0,98	Litio	1,64
Etilendiamina	0,66	Magnesio	1,31
Meglumina[l]	2,29	Potasio	10,82
Procaína	0,66	Sodio	61,97

[a] El porcentaje se basa en la cantidad total de sales aniónicas o catiónicas en uso durante el año de 1974. [b] Canfosulfonato. [c] 1,2-Etanodisulfonato. [d] Laurilsulfato. [e] Etanosulfonato. [f] Glucoheptonato. [g] p-Glicolilamidofenilarsonato. [h] N,N'-Di(deshidroabietil)etilendiamina. [i] 2-Hidroxietanosulfonato. [j] 8-Cloroteofilinato. [k] N,N'-Dibenciletilendiamina. [l] N-Metilglucamina.

ciones exageradas de calor y luz en presencia y en ausencia de humedad, y ulteriormente se analizan para determinar el grado de descomposición. En muchos casos puede no disponerse de métodos analíticos que indiquen la estabilidad. En estos casos es necesario recurrir a la cromatografía en capa delgada para establecer una evaluación cualitativa de la estabilidad. Simultáneamente, las muestras se colocan en condiciones de elevada humedad y son pesadas en forma periódica para determinar el grado de higroscopicidad de los compuestos. Los compuestos con tendencia a absorber o adsorber humedad pueden presentar problemas de flujo durante la encapsulación.

También se evalúan las características de solubilidad; cuando una forma dada de sal posee una muy buena solubilidad (mayor del 10%) a veces es difícil preparar un granulado apropiado con un líquido de granulación acuoso, sobre todo para las dosis altas. Los granulados preparados con estos métodos no secan en forma satisfactoria o no fluirán uniformemente del recipiente alimentador, lo que conducirá a amplias variaciones del peso durante la etapa de compresión. Una evaluación crítica de este tipo con diferentes formas de sales demostró ser considerablemente efectiva para permitir al preformulador adoptar la decisión acerca de la forma de sal elegida para el desarrollo ulterior.

Compresión y compactación

Los comprimidos siguen siendo la forma farmacéutica preferida, la información obtenida durante los estudios de preformulación acerca de las posibilidades de comprimir y compactar las drogas en polvo puede ser muy útil para los formuladores. Las posibilidades de compresión y compactación se relacionan directamente con la composición de los comprimidos. La compresión puede definirse como la posibilidad de que un polvo disminuya de volumen bajo presión, mientras que la compactación puede definirse como la posibilidad de que un polvo sea comprimido en un comprimido de una cierta fuerza o dureza. Aun cuando las drogas en polvo generalmente se combinan con excipientes para modificar las propiedades de compresión y compactación, las propiedades de la droga en polvo propiamente dichas pueden ser el principal determinante de su capacidad de ser manufacturado en un comprimido. A menudo pueden observarse diferencias significativas del grado de compresión y compactación en distintos lotes de la misma droga. Por ejemplo, cambios de los procedimientos de cristalización o trituración pueden conducir a diferencias del comportamiento de la droga.

La compresión y la compactación se evalúan con mayor frecuencia midiendo la fuerza tensional y la dureza de la droga compactada. La fuerza tensional comúnmente es medida por la compresión diametral de comprimidos redondos, en donde el análisis de la fuerza determina la dimensión del comprimido.[41] La compresión transversal de las drogas en compactos cuadrados entre placas más estrechas que la droga compactada arrojaría resultados más reproducibles con una variedad más amplia de polvos.

La dureza puede definirse como la resistencia de un sólido a la deformación local permanente. Las pruebas de dureza con deformación generalmente se basan en métodos de impresión estáticos o dinámicos. El método estático se basa en la formación de una muesca permanente sobre una superficie sólida mediante una carga de fuerza gradual y regularmente creciente. La dureza se determina por la carga aplicada y el tamaño de la muesca y se expresa como fuerza por unidad de superficie. En la prueba dinámica, la superficie sólida se expone a un impacto brusco, por ejemplo con un péndulo ondulante o un indentador que cae sobre la superficie por fuerza de gravedad. Luego se determina la dureza por la altura de rebote del péndulo o el volumen de la muesca resultante.

Hiestand utilizó adaptaciones de una prueba de compresión y una prueba de dureza para obtener indicadores que se utilizan para formular parámetros o índices no tridimensionales.[42] Los índices se usan para caracterizar el comportamiento relativo de los componentes individuales o las mezclas en los comprimidos. El *índice de tensión* es la relación entre la muesca dinámica y el módulo de Young reducido. El *índice de rebote* es la relación entre la fuerza tensional y la dureza de indentación. El *índice de fractura* se obtiene comparando las fuerzas tensionales de las drogas en compactos cuadrados con un orificio en sus centros y sin él. Los índices propiamente dichos no miden las propiedades intrínsecas de un compuesto químico sino los rasgos que afectan la formación de comprimidos con un lote específico de sustancia química. Es necesario conocer la magnitud de los tres índices para poder predecir la variedad de propiedades de formación posible de comprimidos. Esta información puede utilizarse como guía en la selección de excipientes a fin de contrarrestar problemas relacionados con las propiedades de un componente del producto farmacéutico.

Propiedades químicas

La evaluación de la estabilidad física y química de una nueva droga es una función importante del grupo de preformulación. El trabajo inicial debe tener por finalidad identificar aquellos factores que puedan conducir a una alteración de la droga en estudio. El farmacéutico físico puede anticipar el tipo posible de degradación al cual estará sujeto un compuesto mediante el análisis de su estructura química. Por ejemplo, los ésteres y las amidas son sensibles a la degradación hidrolítica, mientras que los acridanos y las catecolaminas son susceptibles a la degradación oxidativa. Con este conocimiento preliminar es posible planificar estudios más eficientes para identificar los problemas en una fase temprana. En este punto la preocupación principal no es la vía ni el mecanismo de degradación. Por lo general no se dispone de un método de análisis indicador de la estabilidad en una fase preliminar de la preformulación. Puede recurrirse a diversas técnicas, tales como la cromatografía en capa delgada, la reflectancia difusa y el análisis térmico, para obtener datos que permitan evaluar la estabilidad preliminar. A veces, la evaluación preliminar se complica por la presencia de impurezas. Es esencial que el droga en estudio sea puro antes de iniciar las pruebas de estabilidad. La presencia de impurezas puede conducir a conclusiones erróneas en la evaluación de preformulación.

Estabilidad de la droga. Es sumamente importante determinar la estabilidad de la sustancia química a granel con la mayor rapidez posible. No se puede preparar formas farmacéuticas estables con una sustancia química que no era estable en su estado puro. Las muestras de la sustancia química generalmente son expuestas a distintas condiciones de luz, calor y humedad en presencia y en ausencia de oxígeno. La sustancia química se coloca en frascos sellados con humedad y sin ella, y se la almacena a temperaturas elevadas diversas que pueden variar en cierto grado entre los distintos laboratorios. La sensibilidad a la luz se mide por exposición de la superficie del compuesto a la luz. A veces se utilizan lámparas solares para exagerar las condiciones lumínicas. La higroscopicidad se evalúa colocando la sustancia química en placas de Petri abiertas en condiciones de humedad relativa entre el 30 y el 100%. Las muestras se monitorean regularmente para detectar posibles cambios físicos, la captación de humedad y la degradación química.

La mayoría de las drogas son estables en todas las condiciones: estables bajo condiciones especiales de manipulación, inestables con condiciones especiales de manipulación o completamente inestables. Cuando se detectan problemas de estabilidad en una droga puede ser importante determinar la vía de degradación e iniciar estudios para estabilizar el compuesto con aditivos apropiados.

En este punto puede ser aconsejable considerar algunas de las reacciones principales responsables de la inestabilidad de nuevas drogas. Evidentemente, algunos compuestos no experimentarán descomposición apreciable si se mantienen secos y protegidos del aire en un recipiente hermético. Siempre debe presumirse que la nueva droga se encuentra en un medio ambiente de formulación que conduzca a problemas de inestabilidad.

Degradación hidrolítica. La hidrólisis probablemente represente el proceso de degradación observado con mayor frecuencia en la formulación de nuevas drogas. Puede presumirse que la mayoría de las drogas nuevas estarán expuestas al agua durante su procesamiento o su conservación, en consecuencia existe el riesgo de hidrólisis a menos que las condiciones sean óptimas. La hidrólisis tiene lugar con ésteres, amidas, sales de ácidos débiles y bases fuertes y tioésteres, entre otros compuestos. Algunas drogas que experimentan una degradación hidrolítica son la procaína, la penicilina, la aspirina y la clorotiazida.

Desde el punto de vista cinético, las reacciones hidrolíticas se consideran reacciones secundarias, dado que su velocidad es proporcional a la concentración de los dos reactivos. Sin embargo, en soluciones acuosas, considerando que el agua generalmente se encuentra presente en exceso y en una concentración relativamente constante, estas reacciones son consideradas experimentalmente como reacciones monomoleculares o de primer orden. Esta simplificación permite calcular el grado de descomposición en condiciones de experimentación precisas mediante métodos menos complicados. La extrapolación de las velocidades exageradas bajo condiciones de temperatura ambiente permite establecer con mayor rapidez la