

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
clientes@cavelier.com;
cavelier@cavelier.com;

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-124417- -00004-0000

Fecha: 2012-11-08 15:19:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 23

ASUNTO	Radicación	10 124 417
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	5 - 20640
	Folios	23

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I
		☒ Capítulo II
No. Solicitud Internacional	PCT/JP2009/054970	
Fecha de Presentación Internacional	09/Marzo/2009	

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 64 a 93	07/Octubre/2010
	Folios 114 a 117	28/Diciembre/2010
Reivindicaciones:	Folios 94 a 95	07/Octubre/2010
	Folios 118 a 119	28/Diciembre/2010
Dibujos:	Folios 97 a 102	07/Octubre/2010
Prioridad:	JP 2008-059342	10/Marzo/2008

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez

(10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Título de la solicitud: "Fármaco antiúlceras estable superior en la capacidad de absorción" (modificado en el folio 110).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un cristal de un compuesto de bencimidazol que muestra una acción antiúlceras.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol caracterizado porque el patrón de análisis de difracción de rayos X de polvo tiene picos característicos en espacios interplanos (d) de $10,06 \pm 0,2$, $8,70 \pm 0,2$, $6,57 \pm 0,2$, $5,59 \pm 0,2$ y $4,00 \pm 0,2$ Angstrom.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 401/12.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la Reivindicación 4, que se refiere a un método de tratamiento, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 3 y 5 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

La Reivindicación 3, a pesar de que se encuentra encabezada como "el agente farmacéutico de la Reivindicación 2", no es patentable porque se refiere al uso que se le puede dar al producto reclamado.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La Reivindicación 1 no es clara porque no caracteriza apropiadamente el cristal reivindicado, debido a que no presentan por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanos d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° .

La Reivindicación 6 no es clara porque menciona método de producción de un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, pero este no se define mediante características como alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse. Se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales o eliminarla del pliego reivindicatorio.

La Reivindicación 2 no es concisa cuando menciona "un agente farmacéutico" ya que no especifica alguna característica técnica esencial que lo distinga del arte previo. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad 10 de marzo de 2008 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	EP1293507	Process for producing crystal	19/Marzo/2003
D2	Libro ¹	Farmacia Remington	1987

D1: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=1293507&KC=&FT=E&locale=en_EP, divulga (resumen) el método de producción de una cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol.

D2 (Folios 131 a 146) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol caracterizado porque el patrón de análisis de difracción de rayos X de polvo tiene picos característicos en espacios interplanos (d) de 10,06±0,2, 8,70±0,2, 6,57±0,2, 5,59±0,2 y 4,00±0,2 Angstrom.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol	(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (ejemplos 1 – 3)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
caracterizado porque el patrón de análisis de difracción de rayos X de polvo tiene picos característicos en espacios interplanos (d) de 10,06±0,2, 8,70±0,2, 6,57±0,2, 5,59±0,2 y 4,00±0,2 Angstrom	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan el compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (resumen y ejemplos 1 – 3).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al

¹ A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 17 ed. Ed. Médica Panamericana. 1987 (fl 131-146).

estado del estado de la técnica más cercano:

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1, consiste el patrón de análisis de difracción de rayos X de polvo, que tiene picos característicos en espacios interplanos (d) de $10,06 \pm 0,2$, $8,70 \pm 0,2$, $6,57 \pm 0,2$, $5,59 \pm 0,2$ y $4,00 \pm 0,2$ Angstrom.

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

Según la descripción de la solicitud (folio 64) el efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol con distintas propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad y solubilidad.

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

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener un cristal del compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol con distintas propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad y solubilidad.

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

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud en donde se detallan las características del cristal del compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, (folios 65 – 67, 70 – 75) se encuentra en forma resumida que:

Aunque el solicitante presenta formas de obtención por cristalización del cristal en mención, y señala en los párrafos [0042] – [0047] y en las figuras 1 – 11, un patrón de análisis de difracción de rayos X de polvo con picos característicos en espacios interplanos (d), no se evidencian propiedades fisicoquímicas ventajosas tales como, por ejemplo, velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica, higroscopicidad, solubilidad demostrada, entre otras, que indiquen que la forma cristalina pueda tener un efecto técnico superior respecto del compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, ya conocido en el estado de la técnica cercano.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas en las propiedades fisicoquímicas del cristal del compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol reclamado en la actual solicitud, con respecto al compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol divulgado en D1.

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

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución,

higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (fl 129, página 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (fl 141, página 1915 columna de la izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulga (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, y que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (ver folios 141 a 143). De tal manera, no es posible concluir que la identificación del cristal reclamado en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales del cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol con respecto al mismo compuesto conocido con anterioridad en D1 que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado con la estabilidad y la solubilidad.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D2, al compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol divulgado en D1, con el fin de determinar la existencia de una forma cristalina del (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, tal como la reivindicada.

De acuerdo con lo expuesto, la Reivindicaciones 1 y su dependiente 2 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 6 consiste en un método de producción de un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, caracterizado porque comprende calentar (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol amorfo o un cristal de solvato de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol a no menos que aproximadamente 71°C.

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque divulga el compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 6 y el documento D1, consiste en que menciona que el cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol se obtiene por calentamiento de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol amorfo o de un cristal de solvato del mismo a una temperatura de no menos que aproximadamente 71°C.

El efecto que logra incluir estas características es que proporcionan un método de obtención del cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar procedimientos de obtención del cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol.

Sin embargo, es de conocimiento común de la persona del oficio normalmente versada en la materia que entre múltiples formas de obtener polimorfos se encuentran, entre otras, el empleo de técnicas de cristalización y re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes (entre los más usados encuentran las mezclas agua/etanol) y/o en cambios de temperatura (por calentamiento y remoción del solvente donde la agitación es necesaria y es un factor que determina la obtención de las formas cristalinas)². Además, se sabe que el fundamento teórico para la obtención de cristales es la diferencia en solubilidad y que modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc.³, es razonable obtener un cristal como el reivindicado.

En consecuencia, la reivindicación 6 es obvia, porque la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de suministrar métodos de producción de cristales de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol utilizaría las técnicas de variación de temperatura por calentamiento de una estructura amorfa o de un cristal de solvato, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio, por lo que resulta obvio, que con el ánimo de obtener la forma cristalina deseada se modifique la temperatura de una forma que es susceptible a cambios por variación en el movimiento interparticular como lo es con la temperatura, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, con la expectativa razonable de encontrar el ordenamiento cristalino reivindicado.

Por lo anterior, la reivindicación 6 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

² Mersmann, A.; Crystallization technology handbook; second edition; Marcel Dekker, Inc.; 2001; pgs. 13, 516, 544-550

³ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág. 1103 a 1143.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP1293507	1, 2 y 6	Nivel Inventivo
D2	Libro	1, 2 y 6	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 13 NOV. 2012

Elaborado por: Nelson Ricardo Velasco
Revisado por: Jacqueline Alfonso Rozo *OKU*

n
es
-

Remington 2

FARMACIA

n
s
a
e
r

17^a edición

EDITORIAL MEDICA
panamericana

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

Título del original en inglés

REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17ª ed.

© 1985. The Philadelphia College of Pharmacy and Science.

Publicado en su 165º aniversario e impreso por

Mack Publishing Company - Easton - Pennsylvania

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

Traducción de

EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

efectuado por el

Dr. MARIO ARNALDO MARINO

y la Dra. LUCÍA BARCELONA DE GUERRERO

Supervisión a cargo del

Dr. RAÚL ALBERTO PORTA

Profesor adjunto interino de la Cátedra

de Farmacotecnia III de la

Facultad de Farmacia y Bioquímica

de la Universidad Nacional

de Buenos Aires

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USAN y el USP *Dictionary of Drug Names* se hace con autorización de la Convención USP.

La Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del extracto de partes del contexto original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopeia (USP) y/o de la National Formulary (NF), ni debe ser considerado como tal. En caso de que surja alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales corrientes de la USP o de la NF sobre fuerza, calidad, pureza, embalaje o rotulación de las drogas y sus representaciones aquí, prevalecerán el contexto y el propósito de los compendios oficiales.

ISBN 950-06-1845-1 (Tomo 1)

950-06-1846-X (Tomo 2)

950-06-5019-3 (Obra completa)

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.

Todos los derechos reservados.

Este libro o cualquiera de sus partes

no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,

ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,

ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras,

grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo

de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

Junín 831, 1º piso - Buenos Aires

Esta edición se terminó de imprimir

en el mes de julio de 1987

en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.

San José 831, Buenos Aires

Preformulación

ROBERTS J. RAVIN

La atención que se presta en la actualidad a los productos farmacéuticos de fuentes múltiples en cuanto a su equivalencia da mucho énfasis a la formulación de tales productos. En algunos casos la biodisponibilidad de una fórmula de una droga representa un parámetro de calidad de enormes proporciones. Es un hecho comprobado que en ciertas drogas, según su formulación, la celeridad con que la sustancia se torna disponible puede variar desde muy grande hasta cero. En consecuencia, la eficacia de estas fórmulas abarca desde la prevista hasta ninguna. Lamentablemente, la mayoría de los ejemplos son menos dramáticos y están en un término medio. La diferencia en la biodisponibilidad de estos productos farmacéuticos es menos considerable, pero no deja de ser real. Esto ha sembrado gran confusión, de modo que una información que el hombre de ciencia entiende, es poco clara y engorrosa para el médico práctico. Además, la información que se recibe ha sido interpretada de distintas maneras por diferentes personas o grupos, muchas veces según la motivación, el punto de vista y la actitud de quienes interpretan.

La verdad es que los productos de drogas son variables en cuanto a sus características de biodisponibilidad y que esta variación, en la mayoría de los casos, se relaciona de modo directo con consideraciones de

formulación. Para obtener un desempeño óptimo de las drogas es menester que se posea un conocimiento completo de las propiedades fisicoquímicas de estas sustancias antes de formularlas en productos farmacéuticos. Obtener una fórmula óptima no es fácil porque son muchos los factores que influyen con facilidad sobre las propiedades de la formulación. Es raro que las sustancias farmacológicas se administren como entidades químicas, porque casi siempre se las prescribe con alguna fórmula. Estas fórmulas pueden variar desde una solución simple hasta un complejo sistema para la entrega de la droga. La complejidad no suele ser intencional, sino que está dada por propiedades que se anticipan de la forma posológica o se introducen en ella y por la composición resultante que se requiere para conseguir estas cualidades.

El alto grado de uniformidad, la disponibilidad fisiológica y la calidad terapéutica que se exige de los modernos productos medicinales suelen ser el resultado de un considerable esfuerzo y pericia de parte del farmacéutico que hace la formulación. Estas cualidades se alcanzan mediante cuidadosa selección y control de la calidad de los diversos componentes empleados, mediante una elaboración apropiada acorde con procesos bien definidos y, lo más importante, prestando la debida consideración a las múltiples variables

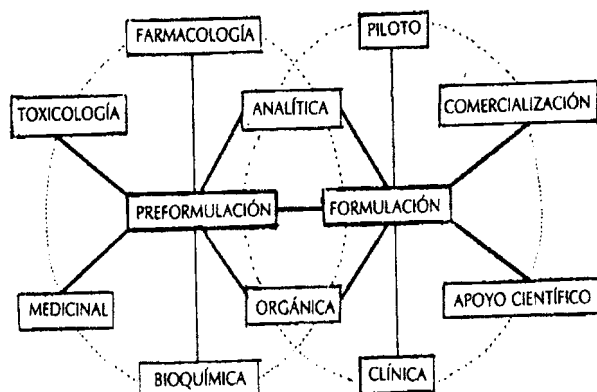


Fig. 76-1. Las ruedas del desarrollo de los productos.

que pueden influir sobre la composición, estabilidad y utilidad del producto. Al encarar la formulación de productos nuevos hubo que aplicar los mejores métodos y recursos de investigación a los efectos de desarrollar, producir y controlar las formas posológicas potentes, estables que constituyen nuestro moderno arsenal médico.

El formulador farmacéutico debe recurrir a áreas especializadas de la ciencia para adquirir información científica sobre la sustancia farmacéutica que hay que convertir en una forma posológica óptima. En la industria farmacéutica estamos en una era en que ya no nos podemos basar en la experiencia del pasado para hacer fórmulas. Debemos poseer un conocimiento cabal de las propiedades fisicoquímicas y del comportamiento farmacocinético y biofarmacéutico de cada droga que desarrollamos. En suma, tenemos que aprender todo lo que podamos sobre la droga al comienzo mismo de su desarrollo. Para esto se requiere un enfoque interdisciplinario en la etapa de preformulación del desarrollo. En la figura 76-1 diagramamos el enfoque multidisciplinario que requiere el desarrollo de todo producto farmacéutico, primero basado en ciencia básica durante la etapa previa a la formulación y después ciencia aplicada en la etapa de desarrollo.

En este capítulo hemos de ocuparnos de la evaluación fisicoquímica que tiene lugar en la etapa de preformulación y además prestaremos consideración a algunos componentes especiales de la formulación que pueden requerir discreción en su selección.

A la preformulación se la puede describir como una etapa del desarrollo en la cual el farmacéutico físico caracteriza las propiedades fisicoquímicas de la droga en cuestión y que se consideran importantes en la formulación de una forma posológica estable, eficaz e inocua. Se evalúan parámetros como tamaño y forma de los cristales, perfil pH-solubilidad, perfil pH-estabilidad, polimorfismo, efecto de partición, permeabilidad para la droga y comportamiento de disolución. En esta evaluación también se consideran las posibles interacciones con diversos componentes inertes destinados a usar en la forma posológica final. Los datos obtenidos de esta evaluación se integran con los datos obtenidos de los estudios farmacológicos y bioquímicos preliminares y proveen al farmacéutico formulador una información que le permite elegir la forma posológica óptima que contenga los componentes inertes más deseables para usar en su desarrollo.

El trabajo de preformulación suele iniciarse una vez que un compuesto ha exhibido suficiente actividad como para merecer ensayos adicionales en humanos. Al tomar esta decisión, las diversas disciplinas empiezan a generar datos esenciales para hacer una evaluación correcta del desempeño de la droga. Es muy importante el método de ensayo analítico para determinar la estabilidad. En vista de que a menudo esto insume un tiempo considerable, a veces hay que recurrir a procedimientos cromatográficos en capa delgada para saber si la molécula de una droga se está degradando. Para promover la degradación del compuesto ensayado se emplean procedimientos de prueba acelerados. Se procura aislar y caracterizar los productos de degrada-

ción para identificar el mecanismo por el cual se produce ésta. De este modo el farmacéutico de desarrollo se orienta en sus esfuerzos por formular el producto.

Durante el estudio de preformulación es imprescindible mantener cierto grado de flexibilidad. Los aspectos que pueden causar problemas se deben identificar tempranamente. Por ejemplo, la elección de una forma salina apropiada tiene una importancia crítica. Los estudios de toxicidad se suelen programar en forma temprana. En consecuencia, si la sal que se tiene en mente tiene algunas deficiencias, es necesario descubrirla para preparar otras y evaluarlas antes de que comiencen los estudios de toxicidad.

Cuando se inician los estudios de preformulación la sustancia química suele escasear. Aunque 25 gramos de la sustancia es suficiente, muchas evaluaciones preliminares se han hecho con menos. La cantidad original suele producirse como exceso de los lotes que preparan los químicos medicinales. Por lo general ellos tienen datos preliminares como punto de fusión, valores espectrales y estructura del compuesto. La dirección que siga la evaluación depende de la estructura y de las formas posológicas que se piensa desarrollar. Por ejemplo, no se pierde tiempo determinando la estabilidad de una solución de un compuesto si no hay interés en una forma posológica líquida. Para cada compuesto se debe hacer una evaluación crítica de muchos aspectos y es fundamental anticipar pronto los posibles problemas porque, de lo contrario, se producen demoras y aflora un problema durante la fase de desarrollo del compuesto. Entre las consecuencias de un mal trabajo de preformulación figuran: 1) posible uso de una sal insatisfactoria, 2) mala estabilidad del componente activo, 3) compuesto para ensayos que tiene una actividad marginal, 4) mayores costos de desarrollo y 5) prolongación del tiempo de desarrollo. Una vez completados los estudios de preformulación se recopilan los datos y se los pasa al farmacéutico de desarrollo, quien, a su vez, emplea esta información para planear su trabajo de desarrollo sobre las formas posológicas terminadas.

Propiedades físicas

Descripción

Como al comienzo de la mayoría de las evaluaciones preliminares la sustancia química escasea, es de extraordinaria importancia notar el aspecto general, color y olor del compuesto porque estas características son la base para comparar con futuros lotes. Durante la preparación de lotes en mayor escala el químico suele refinar o alterar la vía sintética química original, de modo que a veces se modifican algunas de las propiedades físicas. Cuando sucede esto, se pueden hacer comparaciones con lotes anteriores y tomar decisiones sobre los disolventes para recristalización.

El sabor suele merecer alguna consideración, especial si se piensa usar la droga por vía oral en formas posológicas pediátricas. En estos casos hay

que tener en cuenta la preparación de otras sales o la posible evaluación de excipientes que enmascaren el sabor indeseable.

Examen microscópico

Cada lote de una sustancia química, cualquiera que sea su tamaño, se examina con el microscopio y se toma una microfotografía. El examen microscópico ofrece una indicación somera del tamaño de las partículas y de las propiedades características de los cristales. Estas microfotografías son útiles para determinar la constancia del tamaño de las partículas y del modo de cristalización de lote en lote, en particular en los períodos iniciales de la síntesis química. Si se modifica un paso de la síntesis, las microfotografías también reflejan todo cambio que la modificación pudo haber introducido en el modo de cristalización. Téngase en cuenta que la microfotografía sólo ofrece una indicación cualitativa de la distribución del tamaño de las partículas y siempre se debe hacer un análisis del tamaño de las partículas para obtener una noción más exacta de la distribución de las partículas en cada lote de la sustancia química en particular.

Tamaño de las partículas

Los usos de los productos farmacéuticos que vienen en forma finamente dividida son diversos. Merced al conocimiento del tamaño de sus partículas, drogas como griseofulvina, nitrofurantoína, espironolactona, penicilina procaína y fenobarbital han sido formuladas de una manera que se obtiene una actividad óptima. Otras drogas, formuladas en suspensión o en sistemas de emulsiones, en aerosoles inhalatorios y en formas posológicas orales, pueden contener como componentes un material finamente dividido. Una de las propiedades comunes a todas estas sustancias finamente divididas es la distribución del tamaño de las partículas, es decir, la frecuencia con que ocurren partículas de cada tamaño. Lo que reviste interés práctico no suelen ser las características de partículas únicas sino las características promedio de una gran cantidad de ellas. Sin embargo, debemos señalar que el conocimiento de las características de tamaño no es suficiente si no se establece una correlación adecuada con las propiedades funcionales que interesan en particular en la formulación de la droga. En la bibliografía existen muchas investigaciones que demuestran la importancia del tamaño de las partículas. Se comprobó que el tiempo de disolución, el tiempo de absorción, la uniformidad del contenido, el color, sabor, textura y estabilidad, dependen en grados variables del tamaño y distribución de las partículas. En trabajos de preformulación es importante establecer tempranamente la significación del tamaño de las partículas en relación con la formulación. A veces las observaciones físicas preliminares permiten detectar sutiles diferencias de color. Si esto se puede atribuir a diferencias en la distribución del tamaño de las partículas, es importante definir esta distribución y recomendar que se preste más atención al tamaño de éstas al preparar los

futuros lotes de la sustancia química. Este efecto también se pone en evidencia al preparar suspensiones de materiales poco solubles, pues se notan diferencias de un lote a otro en el color de una suspensión que se pueden relacionar con diferencias en el tamaño de las partículas. En ocasiones, cuando las partículas pequeñas tienden a aglomerarse, puede evidenciarse un cambio sutil en el color o en la textura.

Los tiempos de sedimentación y floculación de las suspensiones son regidos en parte por el tamaño de las partículas. En las soluciones desfloculadas concentradas las más grandes sedimentan con dificultad y la más pequeñas lo hacen más pronto. En las suspensiones floculadas las partículas se unen entre sí en flóculos que sedimentan de acuerdo con el tamaño del flóculo y la porosidad de la masa aglomerada. Se prefieren las suspensiones floculadas porque tienden menos a apelmazarse y se las puede dispersar con mayor rapidez. Así, es evidente que la altura final, H_u , del sedimento a medida que la suspensión se deposita en el fondo, depende del tamaño de las partículas. La relación H_u/H_o , es decir, el grado de suspendibilidad en función del tamaño de las partículas, es una información valiosa para el formulador porque le permite preparar una forma posológica satisfactoria.

La velocidad de disolución de las partículas pequeñas suele ser más rápida que la de las partículas más grandes porque el tiempo de disolución depende de la superficie específica que está en contacto con el medio líquido. Esto se suele describir con la ecuación de Noyes-Whitney modificada para la velocidad de disolución dA/dt .

$$\frac{dA}{dt} = KS(C_s - C)$$

donde A es la cantidad de droga en solución, K la constante de disolución intrínseca, S la superficie, C_s la concentración de una solución saturada de la droga y C la concentración de la droga en el momento t . La superficie de un objeto, cualquiera que sea su forma, es inversamente proporcional a su diámetro y confirma el efecto precedente del tamaño de las partículas sobre la velocidad de disolución. También se observó que la solubilidad depende del tamaño de las partículas. Dittert y col.¹ publicaron datos para la droga experimental carbonato de 4-acetamidofenil 2,2,2-tricloroetilo, que demuestran que el tiempo de disolución y, a su vez la biodisponibilidad, son influidos por el tamaño de las partículas. Aunque la cantidad final de droga disuelta no sea importante en relación con la dosis administrada, el formulador debe tener en cuenta este potencial. En las drogas poco solubles es de una importancia extraordinaria que se consideren estos factores al proyectar la forma posológica.

Las propiedades de escurrimiento de las drogas pueden ser influidas por el tamaño de las partículas y la reducción de éstas a dimensiones muy pequeñas (menos de 10μ) puede ser contraproducente para algunas drogas. A veces el aire adsorbido a la superficie de las partículas y/o las cargas eléctricas superficiales imparten propiedades indeseables a la droga. Por ejemplo,

el aire adsorbido en la superficie de las partículas de la droga puede impedir que ésta sea mojada por el líquido circundante y la aglomeración de partículas finas inducida eléctricamente puede reducir la exposición de la superficie de la droga al medio disolvente circundante. Estos efectos son pasos que limitan la velocidad de disolución porque reducen a un mínimo el contacto entre la superficie de la droga y el líquido.

El crecimiento de los cristales también está en función del tamaño de las partículas. Las más finas tienden a disolverse primero y a recristalizar y adherirse a las más grandes después. Este fenómeno se conoce como *maduración de Ostwald*. Para suprimir esta nucleación pueden emplearse sistemas coloidales protectores. Los preformuladores pueden generar una información sobre la eficacia de los distintos coloides que reviste una importancia extraordinaria para el formulador cuando se le encomienda preparar una forma posológica en suspensión.

La reducción del tamaño de las partículas puede ser nociva en el caso de algunas drogas. El aumento de la superficie total mediante molienda u otros métodos puede conducir a la rápida degradación de un compuesto y, además, durante el proceso de molienda las drogas pueden sufrir una transformación polimórfica. El preformulador siempre debe estar atento ante estos problemas potenciales y siempre que decide reducir el tamaño de las partículas debe controlar las condiciones y evaluar el perfil de estabilidad. Si se presenta un problema, el preformulador tiene la responsabilidad de detectarlo y de resolverlo antes de pasar la sustancia al farmacéutico formulador.

La absorción gastrointestinal de una droga poco soluble puede ser influida por la distribución del tamaño de las partículas. Si la velocidad de disolución de la droga es menor que la velocidad de difusión hasta el sitio de absorción y que la misma velocidad de absorción, el tamaño de las partículas de la droga es muy importante. Las partículas más pequeñas deben acelerar la disolución y producir así una absorción gastrointestinal más rápida. Una de las primeras observaciones de este fenómeno se hizo con la sulfadiazina. Al determinar los niveles sanguíneos se comprobó que la droga en suspensión que contenía partículas de 1 a 3 μ se absorbía más pronto y con mayor eficiencia que la suspensión que contenía partículas 7 veces más grandes. Los niveles sanguíneos máximos fueron un 40% más altos y ocurrieron 2 horas antes. También se observó una mayor biodisponibilidad con partículas más pequeñas en la griseofulvina. El grado de absorción de una dosis oral aumentó 2,5 veces al aumentar el área superficial unas 6 veces. La griseofulvina micronizada permite reducir la dosis en un 50% para obtener una respuesta clínica satisfactoria.

En cambio, se comprobó que con la nitrofurantoína existe un tamaño de partículas óptimo medio que reduce los efectos colaterales sin influir sobre la respuesta terapéutica. En efecto, existe un producto que contiene partículas grandes. En el cloranfenicol el tamaño de las partículas prácticamente no influye sobre la absorción total pero sí afecta mucho el tiempo de aparición de concentraciones sanguíneas máximas de

la droga. Tras la administración de partículas de 50 μ así como de partículas de 200 μ , ocurrieron niveles máximos en una hora, con partículas de 400 μ en 2 horas y con partículas de 800 μ en 3 horas. Los cuatro preparados tuvieron la misma disponibilidad fisiológica, lo cual significa que la absorción del cloranfenicol es uniforme en una gran porción del tracto intestinal.

La reducción del tamaño de las partículas también puede originar respuestas adversas. Por ejemplo, las partículas finas de la prodroga carbonato de tricloroetilato fueron más tóxicas en ratones que las partículas regulares y gruesas.² El aumento de la superficie total para las drogas hidrosolubles y quizá para las drogas básicas débiles sería de escasa utilidad. La absorción de las bases débiles suele ser limitada por el tiempo de vaciamiento gástrico y no por su disolución. Como mencionamos antes, el tamaño de las partículas sólo es importante cuando la velocidad de absorción es limitada por la velocidad de disolución en los líquidos gastrointestinales.

Nos hemos ocupado del efecto del tamaño de las partículas de la droga y su relación con la formulación. El tamaño de las partículas de los componentes inertes merece cierta atención. En los casos en que importa el tamaño de las partículas es necesario evaluar todos los componentes que se utilizan para preparar la forma posológica y formular alguna recomendación sobre su control antes de emprender el desarrollo en gran escala de una forma posológica. Es muy recomendable determinar, optimizar, monitorear y controlar el tamaño de las partículas y su distribución, siempre que sea posible, en particular durante los primeros estudios de preformulación al decidir la forma posológica apropiada. Los métodos más comunes para determinar el tamaño de las partículas de los polvos que se emplean en la industria farmacéutica comprenden tamizado, microscopia, sedimentación y rastreo de corriente.

Tamizado. El tamizado sería uno de los métodos más antiguos para medir partículas y todavía se emplea comúnmente para determinar la distribución de tamaño de los polvos del tamaño de la malla 325 (44 μ) y más. Estos datos suelen ser una guía aproximada para evaluar materiales nuevos en lo tocante a la necesidad de molerlos. Las desventajas básicas del análisis del tamizado son el gran tamaño que debe tener la muestra y la tendencia a que los tamices se bloqueen por cargas estáticas u oclusión mecánica. Las ventajas, en cambio, son simplicidad, bajo costo y poca pericia necesaria para hacerlo.

Microscopia. La microscopia es el método más aceptado y directo para determinar la distribución del tamaño de las partículas de los polvos de tamaño subtamizable. El método es tedioso e insume mucho tiempo. Es importante la preparación del portaobjeto para contar las partículas porque la muestra debe representar la distribución del tamaño de las partículas de la muestra a granel. Obrese con extrema precaución para conseguir una muestra representativa auténtica de la sustancia a granel. Con la técnica del cono y el fraccionamiento en cuartos se suele conseguir una muestra aceptable. La muestra debe suspenderse, dispersarse y mezclarse muy bien en un líquido que tenga

un índice de refracción distinto al de las partículas. Se monta una muestra representativa en un portaobjeto que tenga un retículo calibrado. El recuento se hace en campos elegidos al azar en el portaobjeto y las partículas se miden y se cuentan. Hay que contar 500 a 1000 partículas para que la estadística de los datos tenga significación.

Sedimentación. En las técnicas de sedimentación se juzga la velocidad de la caída de las partículas de acuerdo con su tamaño. Para esto se aplica la ecuación de Stokes (p. 441) que describe la relación entre la velocidad a la cual una partícula sedimenta en un medio líquido y el tamaño de la partícula. Aunque esta ecuación es para partículas esféricas, se la usa mucho para determinar la distribución peso-tamaño de partículas de forma irregular. Los datos obtenidos con este procedimiento suelen ser confiables, aunque a veces el resultado no concuerda con el obtenido con otros métodos por las limitaciones que impone el factor de la forma.

El método de la pipeta de Andreasen es el que más se usa para estudiar la sedimentación. Se toman volúmenes exactos en los momentos previstos y a una determinada profundidad en el líquido. Se evapora el líquido y se pesa el residuo de polvo. Los datos se utilizan en la ecuación de Stokes y se calcula la distribución del peso-tamaño. Este método requiere precauciones porque hay que conseguir una dispersión correcta, hacer un muestreo constante, controlar la temperatura del medio suspensor y alcanzar una concentración dada.

Rastreo de corriente. El rastreo de corriente es una técnica en la cual una suspensión en líquido pasa por una zona sensora donde las partículas son medidas, contadas y tabuladas electrónicamente. La gran ventaja de esta técnica radica en que se pueden generar datos en un tiempo relativamente breve con una exactitud razonable. Prácticamente se pueden contar millares de partículas en cuestión de segundos y las cifras sirven para determinar la curva de la distribución de tamaños. Los datos consisten en cantidad de partículas por intervalo de clases y se pueden expresar matemáticamente como el diámetro medio aritmético y graficar como corresponda. La figura 76-2 es un diagrama de los datos típicos obtenidos con el Material de Referencia Estandar NBS N° 1003.

El contador Coulter y el contador HIAC se usan mucho para analizar el tamaño de las partículas en la industria farmacéutica. Pueden servir para seguir muy bien el crecimiento de los cristales en las suspensiones. En la figura 76-3 tenemos el cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa en la forma I de una droga experimental. Parece ser que el crecimiento de las partículas disminuye de manera significativa después de las seis horas. La microfotografía de la figura 76-4 revela el aumento importante del tamaño de las partículas a las 6 horas. El tratamiento adicional de los datos, que se ilustra en la figura 76-5, permite establecer los índices de crecimiento de las partículas suspendidas. Basta leer las intersecciones en el sobretamaño del 1, 2 o 3% y diagramar este aumento del diámetro en función del

tiempo, para calcular la velocidad de crecimiento de las partículas en una suspensión. Esto se ilustra en la figura 76-6.

Efecto de partición

Si se agrega un exceso de líquido o sólido a una mezcla de dos líquidos no miscibles, este exceso se distribuirá entre las dos fases, de modo que cada una se satura. Si la sustancia se agrega a los disolventes no miscibles en cantidad insuficiente para saturar las soluciones, la sustancia se distribuirá entre ambas capas en una relación de concentraciones definidas. Si C_1 y C_2 son las concentraciones de equilibrio de la sustancia en el disolvente 1 y el disolvente 2, la expresión del equilibrio es:

$$\frac{C_1}{C_2} = k$$

La constante de equilibrio k se conoce como relación de distribución o coeficiente de partición. Biológicamente, para que ocurra una respuesta farmacológica, es necesario que la molécula de la droga atraviese una membrana biológica. La membrana, que consiste en proteína y material lipídico, actúa como una barrera lipófila frente a la mayoría de las drogas. La resistencia de esta barrera a la transferencia de la droga se relaciona con la lipofilia de la molécula respectiva.

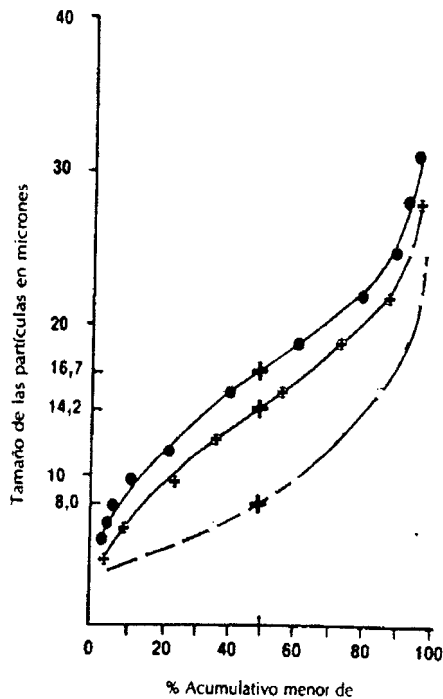


Fig. 76-2. Distribución del tamaño de partículas de cuentas de vidrio NBS expresada en términos de O = cantidad de partículas; ● = peso de las partículas; ⊗ = superficie de las partículas.

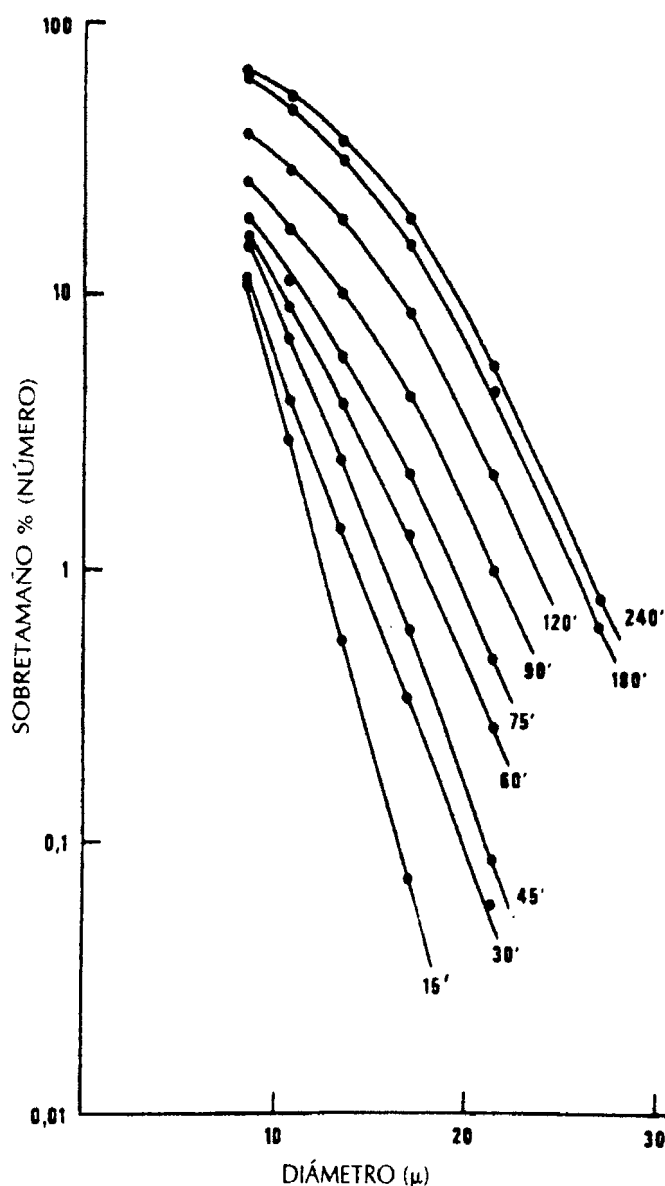


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

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

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

Polimorfismo

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

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

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

Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemen-

arti-
en-
cri-



FORMA I
SUSPENSIÓN INICIAL



FORMA I
SUSPENSIÓN A LAS 6 HORAS

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

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

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

El cometido inicial del preformulador es determinar si la droga que está evaluando existe en más de una forma cristalina. Por lo general para producir la cristalización de una forma metaestable se siguen los siguientes procedimientos:³

a) Fúndase por completo una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjeto y obsérvese la solidificación entre polares cruzados. Si luego de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o si se puede inducir ésta mediante sembrado o raspado, es probable que existan por lo menos dos formas polimórficas del compuesto. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. El superenfriamiento puede inducirse con una muestra pequeña, manteniendo el trozo fundido unos 30 segundos unos 10° por encima del punto de fusión, dejando cuidadosamente el compuesto de lado sin sacudidas físicas antes de observarlo y mediante enfriamiento rápido del compuesto.

b) Calientese una muestra del compuesto sobre una placa

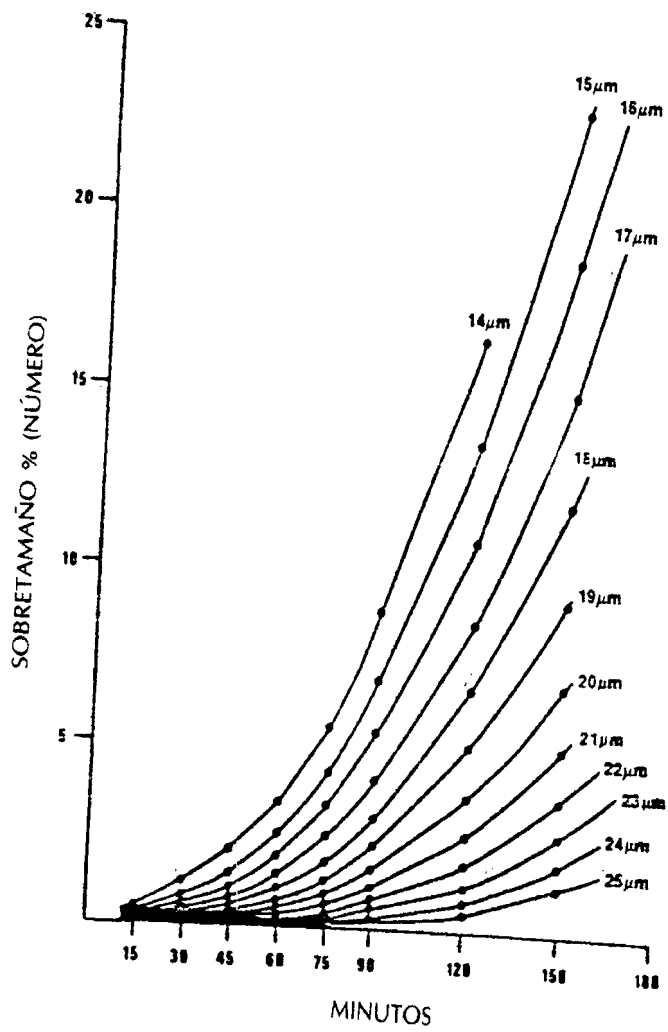


Fig. 76-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

caliente y obsérvese si ocurre una transformación sólido-sólido durante el calentamiento.

c) Sublímbese una pequeña cantidad del compuesto y procúrese inducir una transformación entre el sublimado y la muestra original mezclando ambos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si los dos son polimorfos, el más estable será más insoluble y habrá de crecer a expensas de la

forma metaestable más soluble. Este proceso proseguirá hasta que la forma metaestable se haya transformado por completo en la forma estable. Si las muestras no son polimorfos, una puede disolverse pero la otra no crecerá. Si ambas son formas idénticas, no pasa nada.

d) Manténgase un exceso del compuesto en una pequeña cantidad de disolvente mantenido cerca del punto de fisión

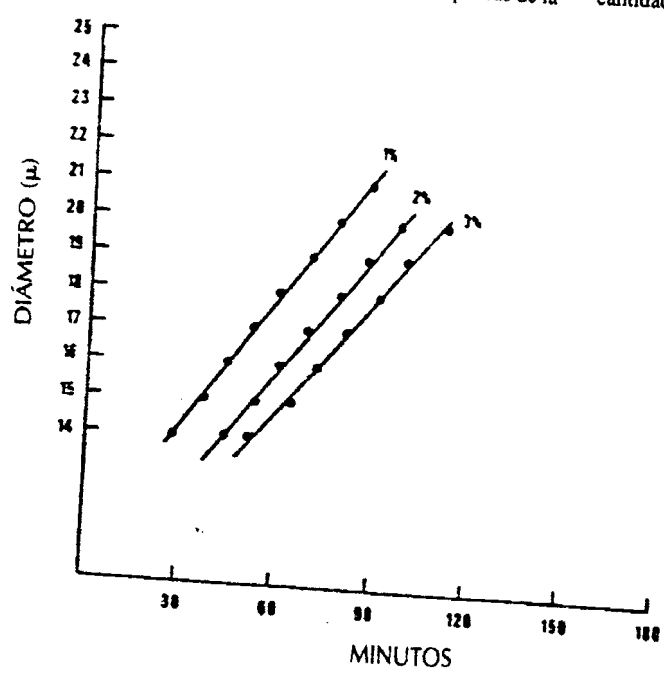


Fig. 76-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

del compuesto. Afsélese el sólido suspendido. Tómese la precaución de mantener la temperatura mientras se realiza este paso. Ensáyese el material aislado con una muestra original utilizando el procedimiento que se delinea en c).

e) Recrystalícese el compuesto a partir de la solución mediante enfriamiento rápido y obsérvese una porción del material precipitado suspendido en una gota del líquido madre. Luego se puede sembrar la gota con el compuesto original para verificar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo distinto, tiene que tener lugar una transformación de fase en la solución.

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

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

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

Microscopia. Para identificar polimorfos se usa la cristalografía óptica. En su reseña sobre cristalografía, Biles comenta esta aplicación. Los cristales existen en formas isotrópicas y anisotrópicas. En presencia de cristales isotrópicos la velocidad de la luz es la misma en todas direcciones, en tanto que los cristales anisotrópicos tienen dos o tres velocidades luminosas o índices de refracción. Este método requiere los servicios de un cristalógrafo avezado.

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

Difracción de rayos X en polvos. Los materiales cristali-

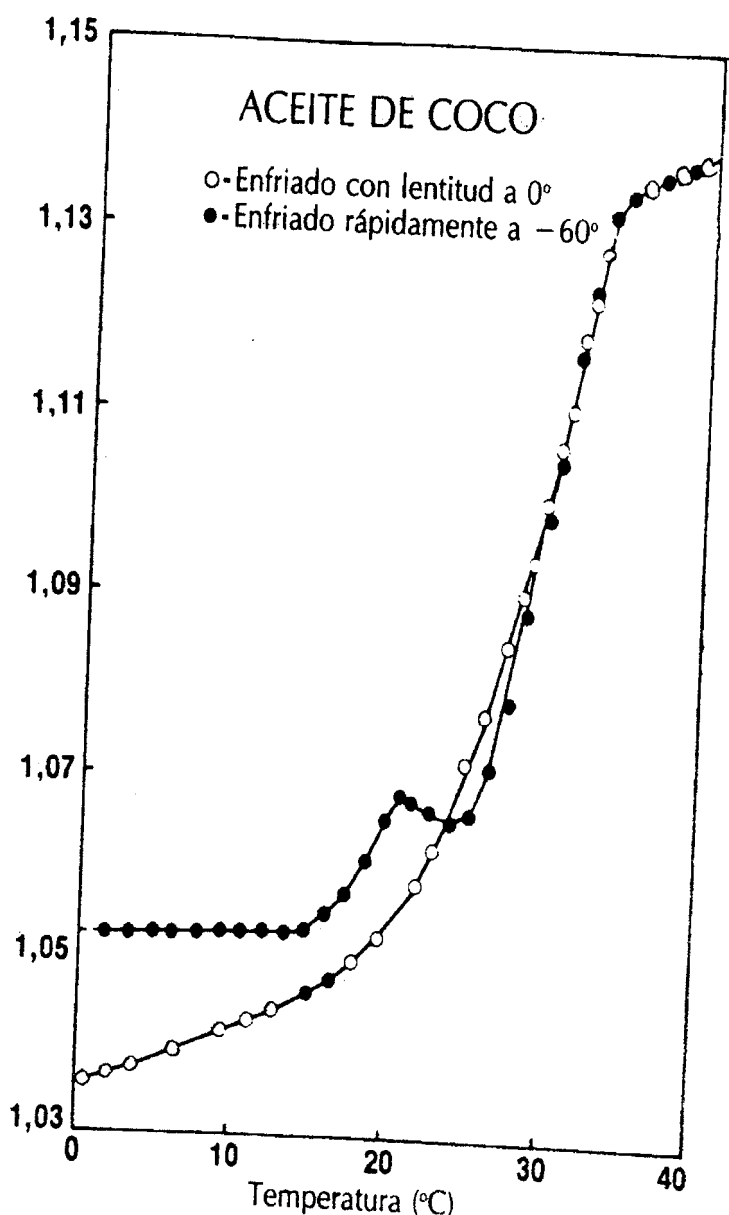


Fig. 76-7. Curvas dilatómetricas, aceite de coco (teobroma) enfriado con lentitud y con rapidez.

nos pulverizados producen imágenes de difracción de rayos X características que consisten en picos en determinadas posiciones y de intensidades variables. Cada trazado del retículo cristalino es característica de un determinado polimorfo. Este método tiene la ventaja, sobre otras técnicas de identificación, en que se examina la muestra tal como se presenta. Hay que poner cierto cuidado para reducir y mantener el control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el método no es destructivo. Varios investigadores han hecho difracción de rayos X para identificar polimorfos en productos farmacéuticos.

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

Métodos térmicos. La calorimetría de rastreo diferencial y el análisis térmico diferencial se han usado extensamente para identificar polimorfos. En ambos métodos la pérdida o ganancia calórica debida a los cambios físicos o químicos que ocurren en una muestra, se registra en función de la temperatura al calentar la sustancia a un ritmo uniforme. Las transiciones de fase producen cambios entálpicos endotérmicos y exotérmicos. Por ejemplo, la fusión, sublimación, transición sólido-sólido y la pérdida de agua suelen producir efectos endotérmicos, en tanto que la cristalización produce efectos exotérmicos. El análisis térmico permite calcular los parámetros termodinámicos para los sistemas que se evalúan. Guillory obtuvo el calor de fusión del sulfatiazol y de la metilprednisolona. Ravin y col. utilizaron la calorimetría de rastreo diferencial para seguir el índice de conversión de los polimorfos del sulfatiazol.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin e Higuchi⁴ emplearon dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de cacao midiendo el volumen específico de este aceite enfriado rápidamente y con lentitud en función del aumento de la temperatura. La presencia de una forma metaestable se manifestó por una contracción en la gama térmica de 20 a 24° (fig. 76-7). La dilatometría es de gran exactitud, pero es muy tediosa e insume mucho tiempo. No se la usa mucho.

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

Los polimorfos pueden clasificarse en dos tipos: 1) enantiotrópicos, en que una forma polimórfica puede convertirse de manera reversible en la otra modificando la temperatura o la presión, como el azufre, y 2) monotrópica, en que una forma polimórfica es inestable a todas las temperaturas y presiones, como los estearatos de glicerilo. A una temperatura y presión dadas sólo una forma polimórfica es termodinámicamente estable, pero pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables habrán de pasar a las formas de retículo estable con el correr del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacéutico se notó con la novobiocina. La droga amorfa se absorbía bien, pero al formularla en suspensión ocurría una reversión de la forma metaestable a otra cristalina más estable, de modo que se absorbía mal.

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

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

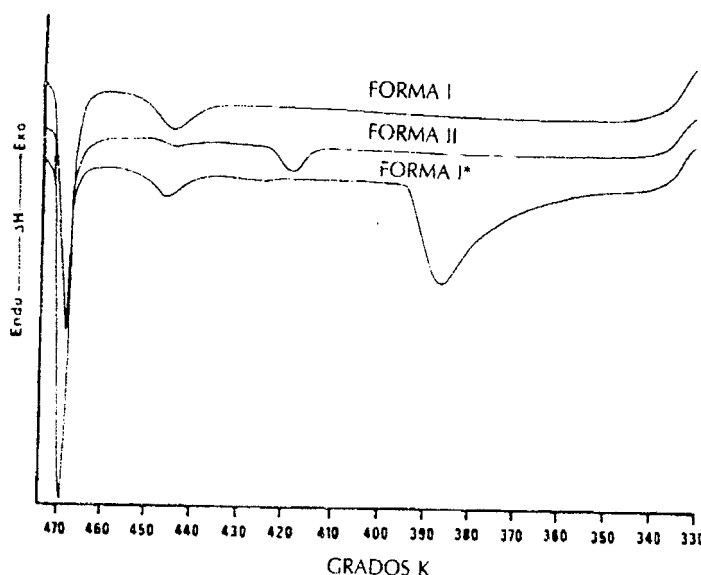
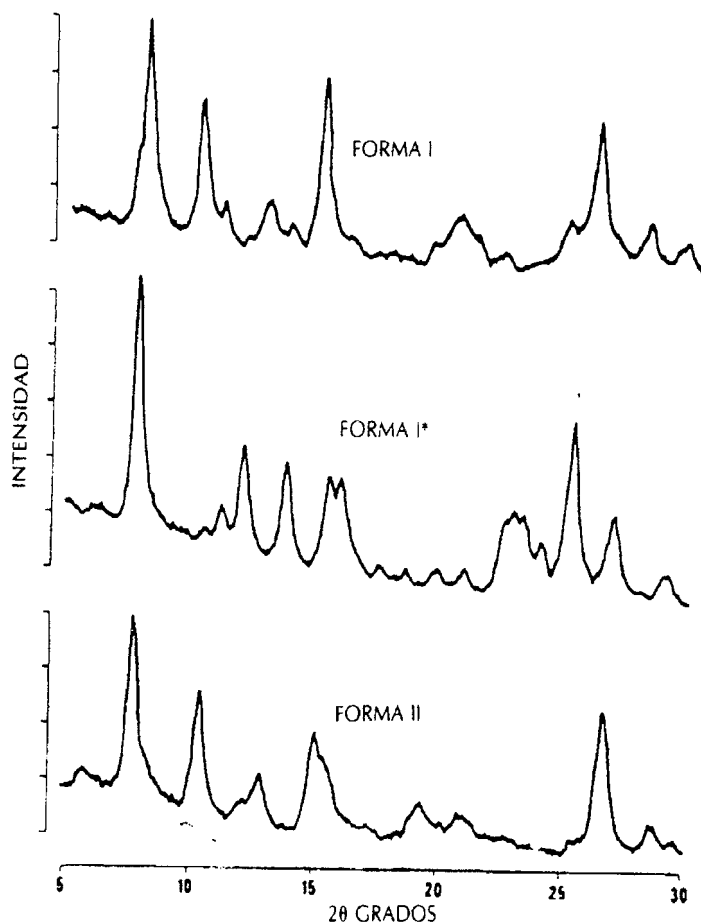


Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, I* y II de SK&F 30097.

Fig. 76-9. Difractogramas de rayos X de las formas I, I* y II de SK&F 30097.



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

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

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

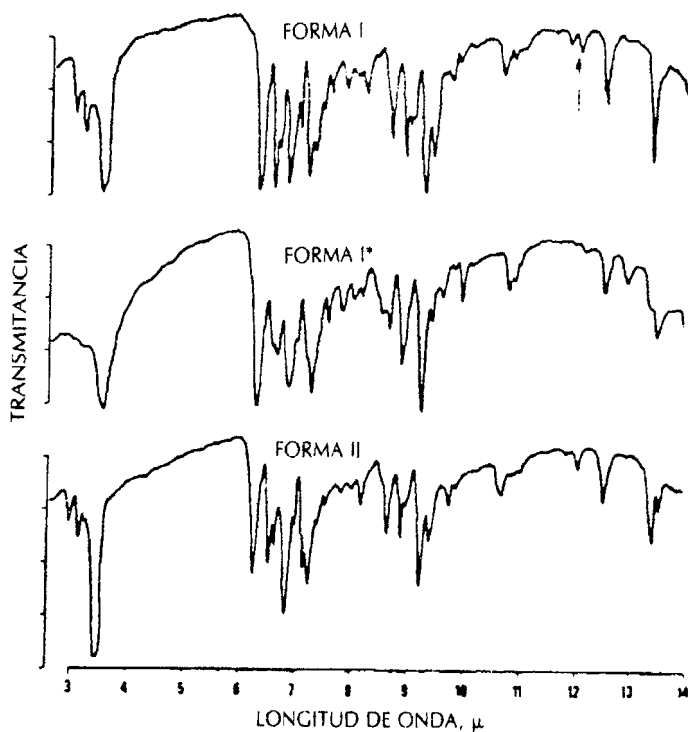


Fig. 76-10. Espectros infrarrojos de las formas I, I* y II de SK & F 30097.

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

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

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

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

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

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

Poli-morfo	Temp. de transición (°C) a la forma A	Calor de disolución kcal/mol	ΔG_T , cal/mol ^a	ΔS_{303} , e.s.u.	ΔS_{trans} , e.s.u. ^a
A	—	21,8	—	—	—
B	88	15,4	- 774	- 18	- 17
C	50	17,2	- 465	- 13	- 14

^a Calculado para la conversión al polimorfo A.

valores máximos obtenidos fueron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, obteniendo datos a varias temperaturas se podrían calcular las cantidades termodinámicas afectadas en la transición de la forma metaestable a la estable. En la figura 76-15 se han diagramado los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación rectilínea permite calcular los calores de solución para las diversas formas y también aproximar, mediante extrapolación, las temperaturas de transición para las diversas formas. Estos valores se consignan en el cuadro 76-1³.

A temperatura y presión constantes se pueden calcular las diferencias de energía libre entre los polimorfos por:

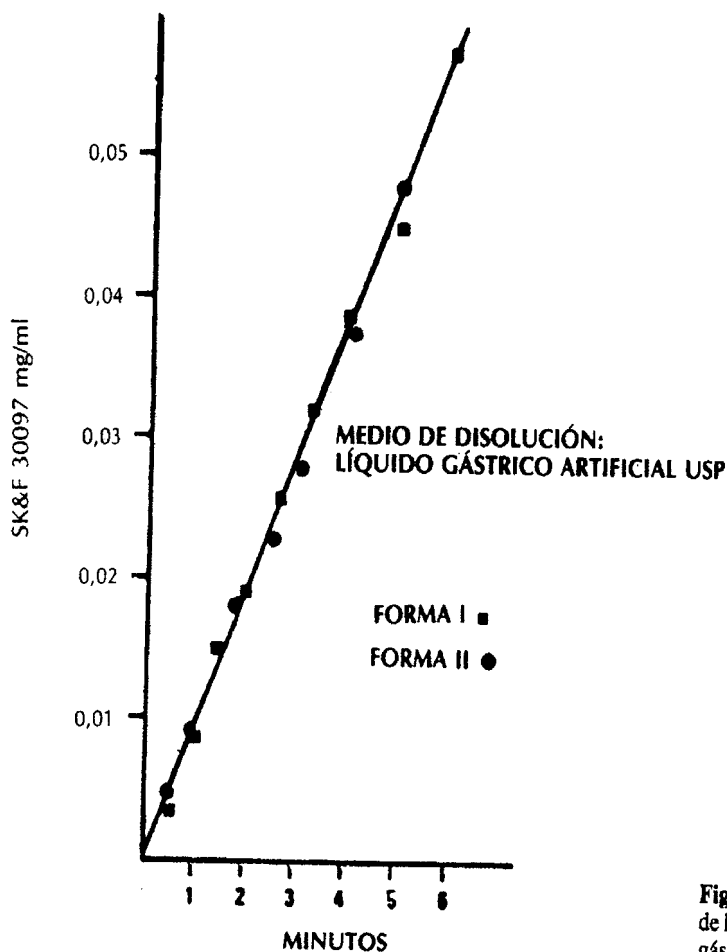


Fig. 76-11. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en líquido gástrico artificial.

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

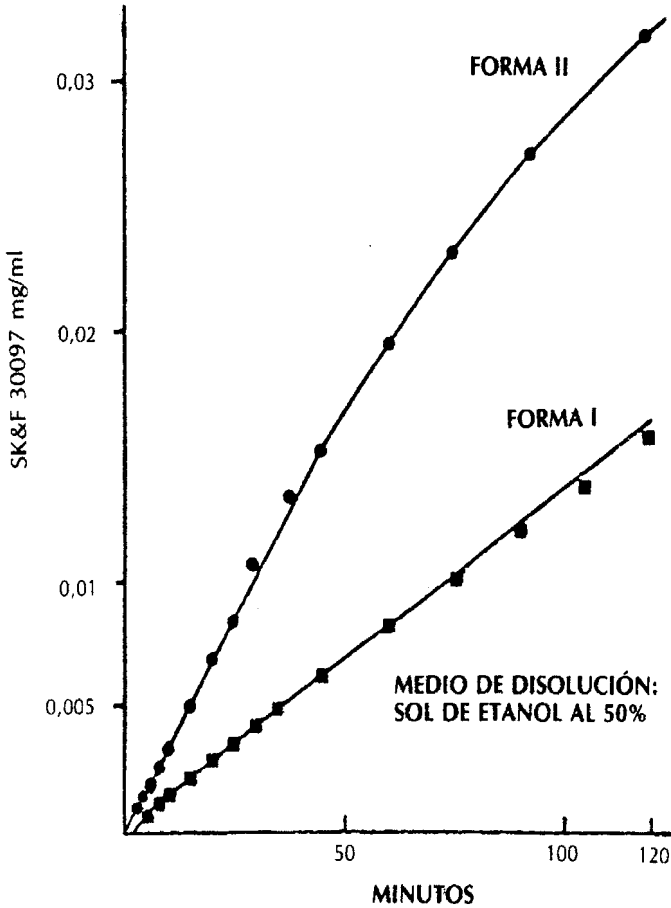


Fig. 76-13. Curvas de disolución del polimorfo C de palmitato de cloranfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y agua a 30, 20, 15 y 6°. Clave: 30°, ○—○; 20°, ■—■; 15°, △—△; 6°, ●—●.

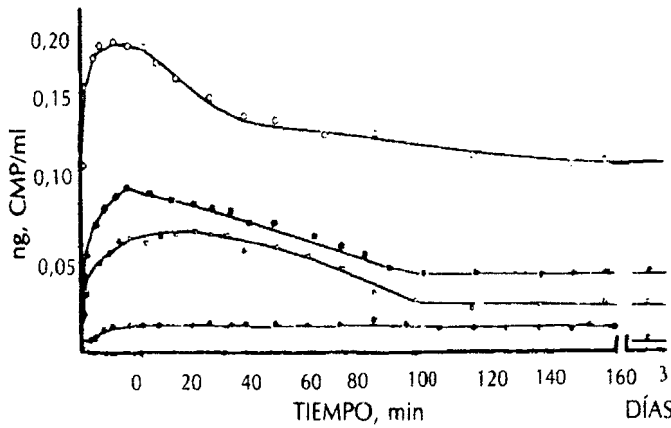
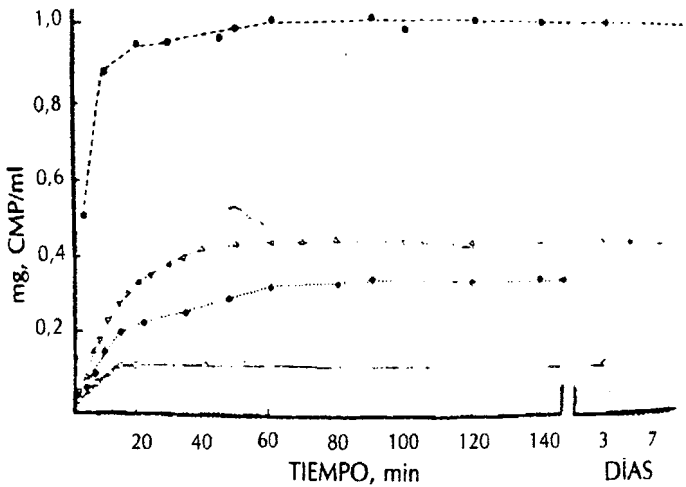


Fig. 76-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B de palmitato de cloranfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y agua 30 y 38°. Clave: Polimorfo A, 30°, ○—○; polimorfo B, 30°, △—△; polimorfo A, 38°, ◆—◆; polimorfo B, 38°, ●—●.



$$\Delta G_t = RT \ln \frac{C_s \text{ Polimorfo A}}{C_s \text{ Polimorfo B}}$$

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

$$\Delta S_t = \frac{\Delta H_{B \rightarrow A} - \Delta G_t}{T}$$

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

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

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

Solubilidad

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

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

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

<i>Ácido débil</i>	<i>Base débil</i>
$S_t = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right)$	$S_t = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_o} \right)$

Existen muchas drogas que no se disuelven aunque se ajuste el pH. Las drogas que son ácidos o bases muy débiles pueden requerir un pH que está fuera de los límites fisiológicos tolerables o causar problemas de estabilidad con los componentes de la fórmula. Por ejemplo, un indol experimental tiene una solubilidad de equilibrio de unos 50 mg/ml a pH 1,2 pero al aumentar el pH de este sistema a cerca de 2, la solubi-

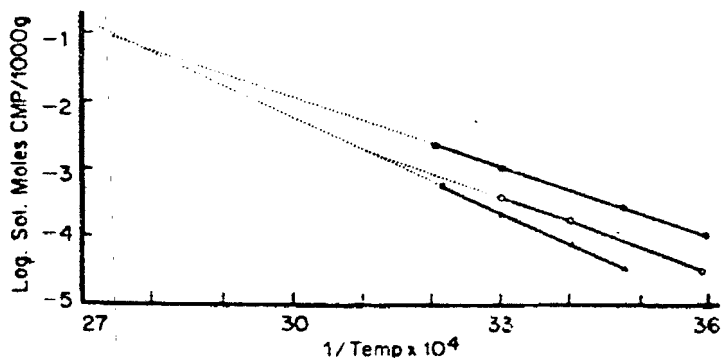


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C de palmitato de cloranfenicol. Clave: Polimorfos A → ; B ● y C ○.