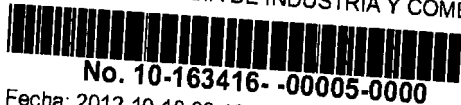


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
DILIA MARIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
notificaciones@clarkemodet.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-163416-00005-0000
Fecha: 2012-10-18 08:49:52 Dep. 2020 DIR.NUEVAS
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 22

ASUNTO	Radicación	10-163416
	Trámite	002
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	022
	Folios	022

18651

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☒	Cap.I	☐
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. II	☒

No. Solicitud Internacional PCT/US2009/048026
Fecha de Presentación Internacional 19 de junio de 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 18 a 47	15/Junio/2003
Reivindicaciones:	Folios 48 a 50	15/Junio/2003
Dibujos:	Folios 51 a 54	15/Junio/2003
Prioridad:	US 61/074,783	23 de junio 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

Título de la solicitud: "FORMA CRISTALINA DE (2S)-(-)-N-(6-CLORO-2,3-DIHIDRO-BENZO [1,4]DIOXIN-2-ILMETIL)-SULFAMIDA"

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos útiles para el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-

sulfamida.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 31/357

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

El objeto de las reivindicaciones 7 a 10 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 literal d).

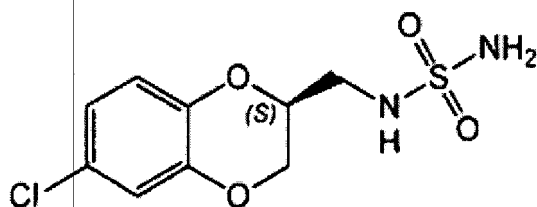
5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 11 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

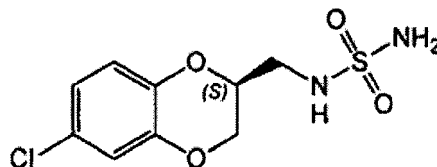
Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 encabeza con la expresión “forma cristalina”, sin embargo, la única característica esencial es un compuesto de fórmula (IS-VI)



(IS).

, se sugiere entonces al solicitante formular las características esenciales de la forma cristalina (IS-VI) de la siguiente manera:



(IS). ...

“Una forma cristalina (IS-VI) del compuesto
En la dicha forma cristalina se caracteriza por:

- a) y
- b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción ... (colocar aquí por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares $dhkl$ 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°). Aquí no solo pueden ir los ángulos 2θ sino también las intensidades. y
- c) Un espectro

Las reivindicaciones 2 y 3, no son claras porque si bien se definen de acuerdo a su patrón de difracción de rayos X de polvo, no cuentan con el número de picos mínimo para caracterizarlo adecuadamente.

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: 19 de junio de 2009

Y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2006007436	Sulfamate And Sulfamide Derivatives For The Treatment Of Epilepsy And Related Disorders	19 de enero de 2006
D2	WO2007092086	Use Of Benzo-Fused Heterocycle Sulfamide Derivatives For Lowering Lipids And Lowering Blood Glucose Levels	16 de agosto de 2007
D3	WO2007075751	Use Of Benzo-Fused Heterocycle Sulfamide Derivatives For The Treatment Of Depression	05 de julio de 2007
D4	Remington Farmacia , 19 Ed. Editorial Panamericana tomo I páginas 371-375 y tomo II páginas 2226 a 2241	Capítulo 20. Cinética de la formación de partículas. Capítulo 83. PREFORMULACIÓN . Polimorfismo. Capítulo 91. Polvos Precipitación y cristalización.	1998

D1
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006007436A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20060119&DB=&locale=en_EP
La presente invención se refiere a derivados de sulfamida y sulfamato, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de la epilepsia y trastornos relacionados.

D2
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007092086A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20070816&DB=&locale=en_EP
La presente invención divulga derivados de sulfonamidas, se dirige además a métodos de tratamiento que comprenden la co-terapia con un agente anti-diabético, y anti-lípido agente y / o un agente anti-obesidad.

D3
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007075751A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20070705&DB=&locale=en_EP
La presente invención es un método para el tratamiento de la depresión que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más novedosos benzo-fusionados derivados de sulfamida heterocíclicos de fórmula (I) y Fórmula (II). La presente invención está dirigida a un método para el tratamiento de la depresión, que incluye mono-terapia y, alternativamente, la co-terapia con al menos un antidepresivo.

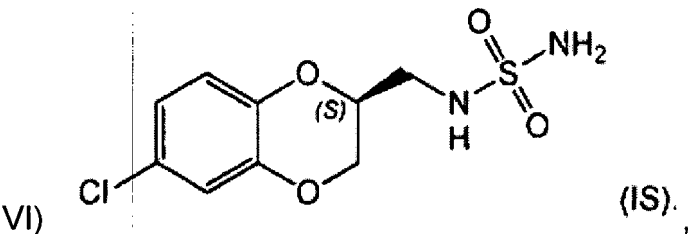
D3
(Folios 95 a 106, páginas 371-375 y páginas 2226 a 2241)
Enseña el estudio del polimorfismo (formas cristalinas) como una tarea rutinaria

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.

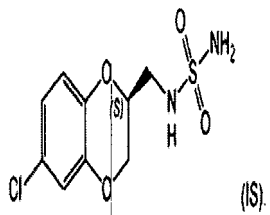
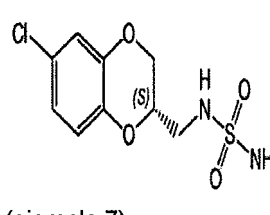
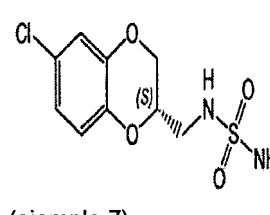
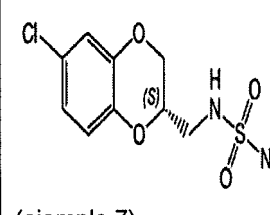
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en una forma cristalina de un compuesto de fórmula (IS-

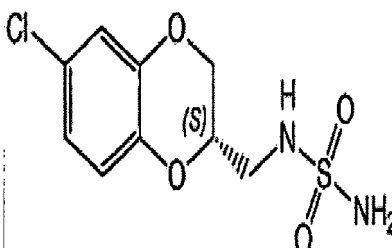


Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3
Un compuesto de fórmula (IS-VI)	Un compuesto de fórmula:	Suspensión	Suspensión
			

Novedad frente a D1 D2 y D3

Las características **esenciales** de la forma cristalina de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, D2 y D3, los cuales enseñan, un compuesto de



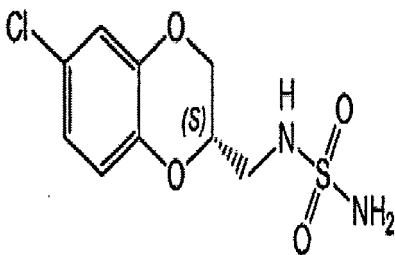
fórmula (ejemplo 7 en los tres documentos) el cual es un sólido blanco cristalino. Los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) con un vehículo farmacéuticamente aceptable (D1, página 12, párrafo 2; D2 página 30, líneas 6-29)

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en los documentos D1, D2 y D3.

Las reivindicaciones dependientes 4 y 5, por cuanto no adicionan características técnicas que hagan nueva o inventiva la reivindicación 1, tampoco se consideran nuevas desde la perspectiva de D1-D3.

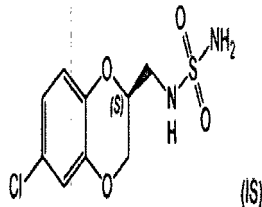
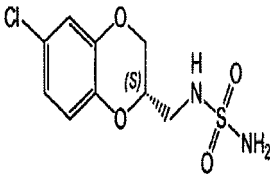
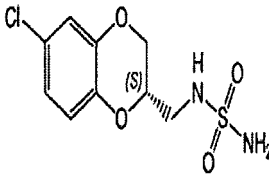
La reivindicación dependiente 6, tampoco adiciona características que hagan nueva o inventiva a la reivindicación 1, por lo que tampoco se considera nueva desde la perspectiva de D1 y D2.

Las reivindicaciones 2 y 3 consisten en una forma cristalina de la del compuesto de



fórmula (IS)

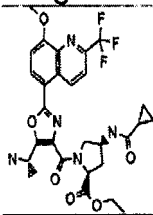
Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D3												
Una forma cristalina del compuesto de fórmula (IS-VI)	Una forma cristalina del compuesto de fórmula (IS-VI)	Una forma cristalina del compuesto de fórmula (IS-VI)												
 (IS)	 (ejemplo 7)	 (ejemplo 7)												
Reivindicación 2 Que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo	El alcance de la invención abarca las formas polimórficas (página 10 último párrafo) No se especifica el patrón de difracción de rayos X.	El alcance dela invención abarca las formas polimórficas (página 19 líneas 6-10) No se especifica el patrón de difracción de rayos X.												
<table><tr><th>Pos.[° 2θ.]</th><th>d-spacing[nm(Å)]</th></tr><tr><td>13,07</td><td>0,678 (6,78)</td></tr><tr><td>18,53</td><td>0,479 (4,79)</td></tr><tr><td>19,64</td><td>0,452 (4,52)</td></tr><tr><td>19,91</td><td>0,446 (4,46)</td></tr><tr><td>21,15</td><td>0,420 (4,20)</td></tr><tr><td>22,09</td><td>0,402 (4,02)</td></tr></table>			Pos.[° 2θ.]	d-spacing[nm(Å)]	13,07	0,678 (6,78)	18,53	0,479 (4,79)	19,64	0,452 (4,52)	19,91	0,446 (4,46)	21,15	0,420 (4,20)
Pos.[° 2θ.]	d-spacing[nm(Å)]													
13,07	0,678 (6,78)													
18,53	0,479 (4,79)													
19,64	0,452 (4,52)													
19,91	0,446 (4,46)													
21,15	0,420 (4,20)													
22,09	0,402 (4,02)													
Reivindicación 3 Que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo														

Pos.[° 2θ.]	d-spacing[nm (Å)]		
6,54	1,351 (13,51)		
13,07	0,678 (6,78)		
16,50	0,537 (5,37)		
18,53	0,479 (4,79)		
19,64	0,452 (4,52)		
19,91	0,446 (4,46)		
20,17	0,440 (4,40)		
21,15	0,420 (4,20)		
22,09	0,402 (4,02)		
22,52	0,395 (3,95)		
23,51	0,379 (3,79)		
26,28	0,339 (3,39)		
27,56	0,324 (3,24)		
28,20	3,17		
33,60	2,67		
D4			
Enseña que el fenómeno de polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y que para su caracterización es utilizado el patrón de difracción de rayos X, divulga que el polimorfismo es un método convencional			

a. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 o D2 el cual enseña el compuesto denominado (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, Sin embargo el mismo documento sugiere la formación de solvatos y



formas cristalinas (ejemplo 7 en ambos documentos)

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

La solicitud se diferencia con D1 o D2 en que se reclama de manera específica la forma cristalina VI del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida.

c. 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, el Efecto Técnico que logra la diferencia consiste en proporcionar una forma cristalina del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, que sea estable a la temperatura y la humedad y no higroscópica.

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

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en cómo obtener una forma cristalina compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, que cumpla con los requisitos de solubilidad, y estabilidad.

- e. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud en los folios 37 a 38 y 51 a 54 con el fin de soportar el objeto de la solicitud se observa que:

En cuanto a los datos calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la forma VI, se observa que funde a aproximadamente a 101.52°C (figura 2), de lo que se puede concluir que la forma VI no muestra una pérdida significativa hasta el punto de fusión, indicando la falta de solvente residual y/o agua retenida en los cristales,

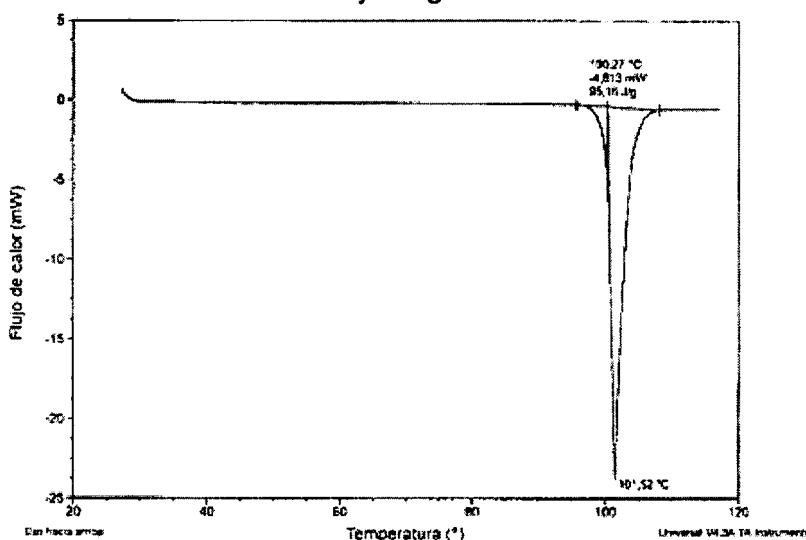


Figura 2: DSC para mezcla representativa de forma cristalina (IS-VI)

Los datos del de análisis termogravimétrico TGA de la forma cristalina (VI) que se esquematizan en la figura 3, muestran que no hay pérdida en el peso de la forma cristalina VI del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida de lo que se concluye que no presenta moléculas de agua retenida en los cristales.

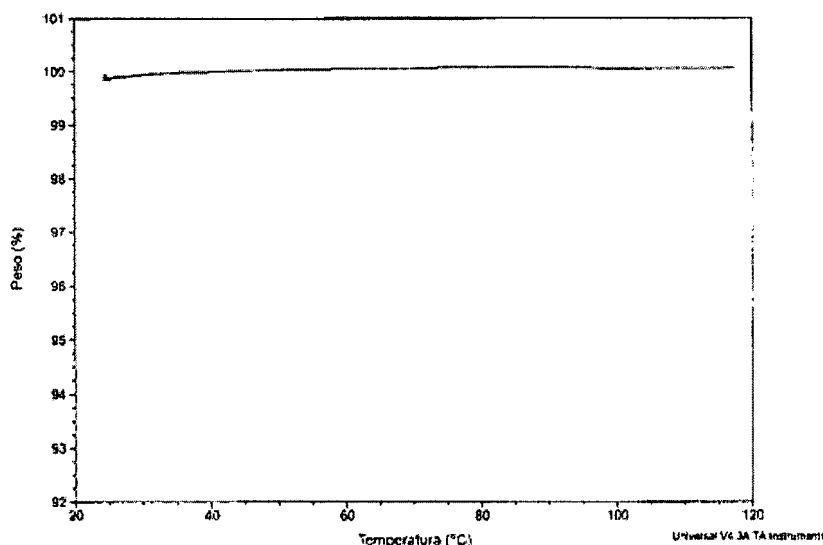


Figura 3: Escaneo TGA para mezcla representativa de forma cristalina (IS-VI)

Y por último de los datos de absorción dinámica de vapor (DVS) (figura 4), se evidencia que la forma cristalina VI no absorbió agua de acuerdo con el aumento de la humedad relativa, de lo que se concluye que la forma cristalina VI no es higroscópica.

Tal como se puede observar según lo expuesto anteriormente, se describe los puntos de fusión de forma cristalina VI del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, que no presenta moléculas de agua retenida en los cristales y que no es higroscópica, pero no existe una evidencia técnica que permita establecer que forma cristalina reivindicada en la actual solicitud presente mejores propiedades de estabilidad, higroscopicidad o de hábito cristalino, frente al compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida divulgados anteriormente en D1 o D3.

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

Extracto capítulo 83: preformulación, (Folios 95 a 106, páginas 371-375 y páginas 2226 a 2241)

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D4, ya divulga que las diferentes sales y 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 (Folio 98, página 2226, columna de la derecha, último párrafo-página 2227, columna izquierda, primer párrafo), (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos (Folio 99, página 2228, columna derecha, último párrafo), (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades (Folio 100, página 2231, columna derecha, último párrafo), (v) método de preparación de cada forma (Folio 99, página 2229,

columna izquierda, penúltimo párrafo), (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación, y que una vez establecido que el compuesto 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 (Folio 99, página 2229 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 o D3 ya se divulga de manera específica el compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida y sugiere la formación de la sal del ácido clorhídrico en forma cristalina (ejemplo 7), y que en D4 se conoce que las reacciones de neutralización y la subsiguiente obtención de nuevos polimorfos se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D4 para identificar las sales de interés y las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos. De tal manera, no es posible concluir que la formación de forma cristalina del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida en sus forma 6, tal como se reclama en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que el compuesto y su capacidad de formar sales en forma cristalina ya era conocida y sugerida con anterioridad; es decir, la identificación de la forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de difracción de rayos X de polvos, 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, como quiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida en su forma cristalina VI, frente al compuesto base o la sal clorhidrato ya conocidos con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado a una mayor estabilidad, menor higroscopicidad.

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 neutralización y polimorfismo revelados en D4 compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida divulgada en D1 o D3, con el fin de encontrar *una forma cristalina del agente terapéutico que no sea higroscópica y que sea estable* tal como la forma cristalina reivindicada, y adicionalmente utilizaría las técnicas de neutralización-cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio ⁽¹⁾ por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de neutralización-cristalización-recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, 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,

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

evaporación etc... , con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

Conclusión:

Las reivindicaciones 2 y 3 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006007436	1 y 4 a 6	Novedad
		2 y 3	Nivel Inventivo
D2	WO2007092086	1 y 4 a 6	Novedad
D3	WO2007075751	1 y 4 a 6	Novedad
		2 y 3	Nivel Inventivo
D4	Remington Farmacia , 19 Ed. Editorial Panamericana tomo I páginas 371-375 y tomo II páginas 2226 a 2241	2 y 3	Nivel Inventivo

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

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


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 23 OCT. 2012

Elaborado por: Harvey Alonso Jaramillo *o v lg*
Revisado Por: Jacqueline Alfonso

ca. Para evitarlo deben añadirse agentes estabilizantes durante o inmediatamente después del proceso de dispersión (véase más adelante). Por ejemplo, puede usarse lecitina para estabilizar las emulsiones de aceite de soja.

La *peptización* es el segundo método para preparar dispersiones coloidales. El término, creado por Graham, designa la división de agregados o partículas secundarias en agregados más pequeños o en partículas primarias del rango de tamaño coloidal. Las partículas que no están formadas por otras más pequeñas se denominan "primarias". La peptización, que es sinónimo de *defloculación*, puede llevarse a cabo por remoción de agentes floculantes, por lo general electrolitos, o por el añadido de agentes defloculantes o peptizantes, por lo común tensioactivos, polímeros solubles en agua o iones que se adsorben en la superficie de las partículas.^{4,5}

Los mecanismos de los ejemplos que se citan a continuación se explican en las secciones siguientes. Cuando se añade carbón activado a agua, bajo agitación, los granos agregados se dividen sólo en forma incompleta, y la suspensión resultante es gris y translúcida. El agregado de 0.1% o menos de lauril sulfato de sodio u octoxinol 9 desintegra los granos en partículas finamente dispersas, que forman una dispersión de color negro intenso y opaca. El hidróxido férrico o de aluminio recién precipitado con amoníaco puede ser peptizado con pequeñas cantidades de ácidos que reducen el pH por debajo de los puntos isoelectrónicos de los hidróxidos (véase más adelante). Aun el lavado del precipitado gelatinoso de $Al(OH)_3$ con agua tiende a peptizarlo. Por lo tanto, en análisis cuantitativo, el precipitado se lava con soluciones diluidas de sales de amonio, que actúan como agentes floculantes, y no con agua.

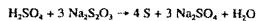
Métodos de condensación. La preparación de hidrosoles de azufre sirve para ilustrar los métodos de condensación o agregación. El azufre es insoluble en agua, pero es algo soluble en alcohol. Cuando se mezcla una solución alcohólica de azufre con agua, se obtiene una dispersión coloidal blanco azulado. En ausencia de agentes estabilizadores añadidos, las partículas tienden a aglomerarse y precipitarse. Esta técnica de disolver el material en un solvente miscible con agua, como alcohol o acetona, y producir un hidrosol por precipitación con agua, es aplicable a muchos compuestos orgánicos y ha sido usada para preparar hidrosoles de resinas naturales como la masilla, del ácido estérico y de polímeros (los denominados pseudolátex).

Para el azufre, otro método físico menos común es introducir una corriente de vapor de azufre en el agua. La condensación produce partículas coloidales. Alternativamente, el polvo muy fino, producido por condensación de vapor de azufre sobre superficies sólidas frías (azufre sublimado o flores de azufre) puede dispersarse en agua por el agregado de un tensioactivo apropiado, para producir un hidrosol.

Los métodos químicos incluyen la reacción entre el sulfuro de hidrógeno y el dióxido de azufre, por ejemplo, haciendo burbujear H_2S en una solución acuosa de SO_2 :

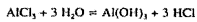


La misma reacción tiene lugar cuando soluciones acuosas que contienen sulfuro y sulfito de sodio se acidifican con un exceso de ácido sulfúrico o clorhídrico. Otra reacción es la descomposición del tiosulfato de sodio por el ácido sulfúrico, usando soluciones ya sea o muy diluidas o muy concentradas, para obtener azufre en dispersión coloidal:



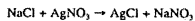
Ambas reacciones también producen ácido pentatónico, $H_5S_3O_8$, como subproducto. La adsorción preferencial del anión pentationato a la superficie de las partículas de azufre les confiere una carga eléctrica negativa, lo que estabiliza el sol (véase más adelante).^{4,5} Cuando el azufre en polvo se hierve en una suspensión de cal, se disuelve con formación de pentasulfuro y tiosulfato de calcio. La acidificación posterior produce la "leche de azufre" coloidal, que por lavado y secado da el Azufre Precipitado USP (véase cap. 39).

Soles de hidróxido férrico, de aluminio, crómico, estánico y de titanio o de sus óxidos hidratados se producen por hidrólisis de los correspondientes cloruros o nitratos:



La hidrólisis se favorece haciendo hervir la solución o añadiendo una base para neutralizar el ácido formado.¹⁴

Las descomposiciones dobles que producen sales insolubles pueden dar origen a dispersiones coloidales. Un ejemplo es el cloruro de plata:



Compare también la preparación de Agua Blanca, que contiene sulfuro de cinc y azufre precipitados (cap. 77). La reducción de sales de oro, plata, cobre, mercurio, platino, rodio y paladio con formaldehído, hidrazina, hidroxilamina, hidroquinona o cloruro estannoso produce hidrosoles de estos metales, los cuales son fuertemente coloreados, por ejemplo rojo o azul.^{1,2,5,6}

Coloides radiactivos. Las dispersiones coloidales que contienen isótopos radiactivos están encontrando aplicaciones de diagnóstico y terapéutica cada vez mayores en medicina nuclear. Los coloides radiactivos que se acumulan en los tumores y lesiones, o en los émbolos, indicando así su localización y tamaño, pueden emplearse como auxiliares de diagnóstico. Aquellos con un tamaño de partícula de alrede-

dor de 300 Å, inyectados por vía intravenosa, se localizan primordialmente en el sistema reticuloendotelial del hígado, el bazo y otros órganos, y se utilizan en el diagnóstico por imágenes centellográfico. La radiación emitida por los coloides se visualiza por medio de dispositivos estáticos o de rastreo que muestran la localización, tamaño y forma del órgano investigado, así como cualquier tumor que pueda estar en su interior. Los radiocoloides son útiles en la radioterapia anticancerosa debido a su baja solubilidad, características de radiación y capacidad para acumularse y permanecer localizados en ciertos órganos blanco o tumores.¹²

El oro coloidal, Au 198, se obtiene por reducción de una solución de cloruro de oro (^{198}Au), ya sea por tratamiento con ácido ascórbico o por calentamiento con una solución alcalina de glucosa. Se añade gelatina como colóide protector (véase más adelante). El tamaño de las partículas varía entre 5 a 50 nm, con una media de 30 nm. El color del sol es rojo cereza a la luz transmitida. Los soles violetas o azules contienen partículas excesivamente grandes y deben ser descartados. El oro coloidal se utiliza como auxiliar de diagnóstico y terapéutica (véase cap. 51). La vida media del ^{198}Au es de 2.7 días.

El colóide de sulfuro de tecnecio 99m se prepara por reducción de pertechnetato de sodio ^{99m}Tc con tiosulfato de sodio. El producto, una mezcla de sulfuro de tecnecio y azufre de partículas de tamaño coloidal, se estabiliza con gelatina. Se utiliza principalmente en exploración de hígado, bazo y huesos. Su vida media es de 6.0 horas.

Las *microesferas* de gelatina o de albúmina sérica humana se pueden preparar en un rango de tamaño de partículas bastante estrecho, desde 100-200 Å a 45-55 µm. Una variedad de radionúclidos emisores β y γ, como ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{113}In o ^{51}Cr pueden incorporarse para marcar las microesferas. Estos productos se han utilizado en exploración de corazón, cerebro, tracto urogenital y gastrointestinal, hígado y en estudios de perfusión e inhalación pulmonar.¹²

Para una discusión en profundidad de los radiocoloides, consultar los capítulos 25 y 51.

Los compuestos orgánicos que son bases débiles, como los alcaloides, son en general mucho más solubles a valores bajos de pH, donde se ionizan, que a valores mayores de pH donde se encuentran como bases libres. Aumentando el pH de sus soluciones acuosas por encima de su pKa puede producirse la precipitación de la base libre. Los compuestos orgánicos que son ácidos débiles, como los barbitúricos, son por lo común mucho más solubles a valores de pH más altos, donde se ionizan, que a valores menores de pH donde se encuentran en forma de ácidos no ionizados. Bajando el pH de sus soluciones bien por debajo de su pKa se puede provocar la precipitación del ácido no ionizado. Dependiendo de la sobresaturación de los ácidos o bases no ionizados y de la presencia de agentes estabilizantes, las dispersiones resultantes pueden encontrarse dentro del límite coloidal.

Cinética de la formación de partículas. Cuando la disolución de un compuesto en agua se sobrepasa, la solución se hace sobresaturada y el compuesto puede precipitar o cristalizar. La velocidad de precipitación, el tamaño de las partículas (coloidales o gruesas) y la uniformidad en el tamaño de las partículas o la distribución de éstas (distribución estrecha y partículas casi monodispersas o homodispersas, o una distribución amplia y partículas polidispersas o heterodispersas) dependen de dos procesos sucesivos y prácticamente independientes, la nucleación y el crecimiento de los núcleos.

— Cuando una solución de una sal o de sacarosa se superenfía, o cuando una reacción química produce una sal en una concentración que excede a su producto de disolución, la separación del exceso de sólido de la solución sobresaturada dista mucho de ser instantánea. Los grupos de iones o moléculas denominados núcleos deben sobrepasar un tamaño crítico antes de que se hagan estables y capaces de crecer formando cristales de tamaño coloidal. Estas partículas embrionarias tienen una superficie mucho mayor para un peso dado de material que los cristales grandes y estables, lo que da como resultado energía libre de superficie y solubilidad mayores.

La formación de núcleos depende de la *sobresaturación relativa*. Si C es la concentración real del soluto antes de que se inicie la cristalización y C_s es su límite de disolución, $C - C_s$ es la sobresaturación y $(C - C_s)/C_s$ es la sobresaturación relativa. Von Weimann reconoció que la tasa o velocidad de nucleación (número de núcleos formados por litro por segundo) es proporcional a la sobresaturación relativa. La nucleación se observa numéricamente a sobresaturaciones relativas por debajo de 3. El principio anterior se refiere a la nucleación homogénea, en la cual los núcleos son grupos de la misma composición química que la fase cristalizante. Si la solución contiene impurezas sólidas, como partículas de polvo en suspensión, éstas pueden actuar como núcleos o centros de cristalización (nucleación heterogénea).

Una vez formados los núcleos, comienza el segundo proceso, la *cristalización*. Los núcleos crecen por el agregado de iones o moléculas de la solución que forman partículas coloidales o más gruesas hasta que se equilibra la sobresaturación, es decir hasta que $C = C_s$. La velocidad de cristalización o crecimiento de los núcleos es proporcional a la sobresaturación. La ecuación correspondiente,

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A_s D}{\delta} (C - C_s)$$

es similar a la ecuación de Noyes-Whitney que rige la disolución de partículas (véase cap. 34), excepto porque $C < C_s$ para el último proceso, lo que hace que dm/dt sea negativa. En ambas ecuaciones, m es la masa que cristaliza en tiempo t , D es el coeficiente de difusión de las moléculas o iones del soluto, δ es la

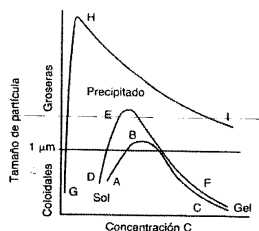


Fig. 20-1. Efecto de la concentración del material precipitante y del envejecimiento en el tamaño de las partículas.^{10,11} Las curvas A, D, E, F y GHI corresponden al envejecimiento creciente. Ambos ejes están en escala logarítmica.

longitud de la vía de difusión o el espesor de la capa líquida adherida a las partículas en crecimiento, y A_p es su superficie específica. La presencia de impurezas disueltas puede afectar la velocidad de cristalización e incluso alterar el carácter de los cristales, siempre que esas impurezas sean tensioactivas y se adsorban a los núcleos o cristales en crecimiento.²⁴ Por ejemplo, 0,005% de polisorbato 80 u octoxinol 9 retarda significativamente el crecimiento de cristales de metilprednisolona en medio acuoso. Gelatina o povidona, en concentraciones < 0,10%, retardan el crecimiento de cristales de sulfatozól en agua.

Von Weimann encontró que el tamaño de las partículas cristalinas depende fuertemente de la concentración de la sustancia precipitante. A concentraciones muy bajas y sobresaturaciones relativamente leves, la difusión es muy lenta, debido a que el gradiente de concentración es muy pequeño. Por lo general se forman los núcleos suficientes como para mejorar localmente la leve sobresaturación. El crecimiento de los cristales está limitado por la pequeña cantidad de material disuelto en exceso disponible para cada partícula. Por lo tanto, las partículas no pueden superarse las dimensiones coloidales en su crecimiento. Esta situación está representada por los puntos A, D y G del gráfico esquemático de von Weimann (fig. 20-1). A concentraciones intermedias, la magnitud de la nucleación es un poco mayor, porque se dispone de mucho más material para el crecimiento de cristales. El resultado es que se forman cristales gruesos y no partículas coloidales (puntos B, E o H).

A altas concentraciones, los núcleos aparecen tan rápido y en cantidades tan elevadas que la sobresaturación se equilibra prácticamente de inmediato, antes de que se produzca difusión apreciable. La alta viscosidad del medio también limita la difusión del exceso de iones o moléculas disueltos, lo cual retarda el

crecimiento de los cristales sin afectar demasiado la velocidad de nucleación. El resultado es un gran número de partículas muy pequeñas, que debido a su proximidad tienden a unirse para producir un gel traslucido (puntos C y F). Por dilución posterior con agua estos gels dan por lo común dispersiones coloidales.

Así, los sistemas coloidales se producen casi siempre a sobresaturaciones muy bajas o muy altas. Los valores intermedios de sobresaturación tienden a producir cristales gruesos. La baja solubilidad es una condición necesaria para producir dispersiones coloidales. Si se aumenta la solubilidad del precipitado, por ejemplo, por calentamiento de la dispersión, se obtiene una nueva familia de curvas, de forma similar a ABC, DEF y GHI de la figura 20-1, pero desplazadas hacia arriba (tamaños de partícula mayores) y hacia la derecha (concentraciones mayores).^{2,7,8}

Los métodos de condensación producen casi siempre soles polidispersos, debido a que la nucleación continúa mientras los núcleos establecidos crecen. Las partículas de la dispersión resultante crecieron a partir de núcleos formados en momentos distintos y tuvieron diferentes períodos de crecimiento.

Una técnica útil para la preparación de soles monodispersos en el rango coloidal por precipitación consiste en formar todos los núcleos en un proceso único y breve: cuando en el curso del proceso de precipitación se hace apreciable la velocidad de formación homogénea de núcleos, un breve período de formación de núcleos equilibra en parte la sobresaturación hasta un punto en el que no se forman nuevos núcleos. Controlando el proceso de precipitación, se lo identifica de tal forma que la sobresaturación se mantiene demasiado baja como para que haya más nucleación. Por lo tanto, los núcleos formados en el proceso inicial crecen uniformemente por difusión del material precipitante a medida que el proceso de precipitación transcurre lentamente. Durante todo el resto de la precipitación, la sobresaturación nunca alcanza valores lo suficientemente elevados como para formar nuevos núcleos. La sobresaturación es equilibrada por el crecimiento continuo de los núcleos existentes.^{4,23,24}

La hidrólisis controlada de sales de cationes divalentes y trivalentes en solución acuosa, a temperaturas elevadas, se ha usado para producir dispersiones coloidales de óxidos (hidratados) metálicos de tamaño y forma uniformes, en una variedad de formas bien definidas (p. ej., esféricas, en placas, cúbicos, discoidales, hexagonales). La acomplejación de los cationes, la concentración y la temperatura controlan la velocidad de la hidrólisis y, por lo tanto, la composición química, la cristalinidad, la forma y el tamaño de la fase dispersa.^{13,21}

Una característica de la figura 20-1 es que el envejecimiento aumenta el tamaño de las partículas. Las curvas ABC, DEF y GHI corresponden a tiempos mayores después de mezclar los reactivos. Los tiempos típicos son 10-30 minutos, varias horas y sema-

nas o años, respectivamente. Este aumento gradual del tamaño de las partículas de los cristales en su licor madre es un proceso de recristalización denominado *maduración de Ostwald*. Las partículas muy pequeñas son más solubles que las grandes de la misma sustancia debido a que su superficie específica y su energía libre superficial son mayores. En una solución saturada que contiene partículas precipitadas del soluto en un amplio rango de tamaño, las muy pequeñas se disuelven en forma espontánea y el material se deposita sobre las grandes. El crecimiento de los cristales grandes a expensas de los muy pequeños tiene lugar porque este proceso disminuye la energía libre de la dispersión. Como se mencionó antes, el sistema más estable es la suspensión de unos pocos cristales gruesos, mientras que la dispersión coloidal de muchas partículas finas de la misma sustancia es, intrínsecamente, menos estable.

La formación espontánea de las dispersiones coloidales por envejecimiento se acelera con una solubilidad relativamente elevada del precipitado y puede retardarse disminuyendo esta última o agregando trazas de compuestos tensioactivos que se adsorben a la superficie de las partículas. Por ejemplo, el sulfato de bario precipitado mezclando soluciones concentradas de sulfato de sodio y cloruro de bario está en gran parte en los límites coloidales y pasa a través del papel de filtro. Las partículas coloidales crecen gradualmente por maduración de Ostwald y forman grandes cristales que se pueden extraer cuantitativamente por filtración. El calentamiento de la dispersión acuosa acelera esta recristalización al aumentar la solubilidad del sulfato de bario en agua. El agregado de alcohol etílico disminuye la solubilidad, lo que retarda la maduración de Ostwald de tal manera que la dispersión permanece en estado coloidal durante años.

La relación entre tamaño de partículas y solubilidad está dada por la ecuación de Ostwald-Freundlich o de Kelvin, que para solutos no iónicos es^{2,8,10}

$$\ln \frac{S}{S_\infty} = \frac{2\gamma M}{r d R T}$$

donde S y S_∞ son la solubilidad de las partículas coloidales con un radio r y de las partículas grandes, planas ($r = \infty$), respectivamente. Para el caso de los electrolitos, se incluye la actividad iónica media. La energía libre de interfase sólido/solvente, γ , se determina en forma indirecta (p. ej., por medio de esta ecuación). La relación del peso molecular del soluto con su densidad, M/d , es igual al volumen molar.

Suponiendo que $M = 500 \text{ g/mol}$, $d = 1,60 \text{ g/mL}$, $\gamma = 30 \text{ erg/cm}^2$, y usando los valores de $8,314 \times 10^7 \text{ erg/mol}^\circ\text{K}$ para la constante de los gases, R , y 298°K para la temperatura absoluta, T , se obtienen relaciones S/S_∞ de 3,36, 1,13, 1,012, y 1,0012 para partículas con radios $1 \times 10^4 \text{ cm}$ (10 nm), $1 \times 10^3 \text{ cm}$ (0,1 μm), $1 \times 10^2 \text{ cm}$ (1 μm), y $1 \times 10^1 \text{ cm}$ (10 μm),

respectivamente. Así, mientras las partículas con tamaños que se encuentran en el extremo inferior del rango de partículas coloidales, son apreciablemente más solubles que las gruesas del mismo compuesto, la solubilidad de los polvos finamente molidos de drogas y excipientes (r en el rango de $1 - 10 \mu\text{m}$) se incrementa solamente en el por ciento.

Para incrementar la solubilidad de drogas muy poco solubles, y por lo tanto su velocidad de disolución in vivo, se utilizan dos técnicas. Muchos compuestos orgánicos se encuentran en varias modificaciones polimórficas. Por ejemplo, la corticosterona, la testosterona, la sulfaguanidina y el pentobarbital tienen cuatro formas polimórficas cada uno, con diferentes puntos de fusión y estructura cristalina. Los tres polimorfos metaestables tienen mayores solubilidades que las formas estables. Los solvatos de drogas sólidas, p. ej. los hidratos, tienen estructuras cristalinamente diferentes y solubilidades o más altas o más bajas que las formas anhidras. El monohidrato de teofilina es menos soluble que la forma anhidra, mientras que el succinilsulfatiazol es menos soluble que su solvato con 1-pentanol. La molienda y pulverización de cristales orgánicos puede producir proporciones importantes de material amorfo o cristalino tenso, más soluble que el material cristalino original.²⁵

Purificación de hidrosoles por diálisis y ultrafiltración

Muchos hidrosoles contienen impurezas de bajo peso molecular solubles en agua. Las dispersiones inorgánicas con frecuencia contienen sales formadas por la reacción que ha producido la fase dispersa. Las sales son especialmente objetables en el caso de las dispersiones hidrofóbicas debido a que tienden a coagularlas. Las soluciones de proteínas contienen frecuentemente sales añadidas como parte del procedimiento de separación. La sangre de pacientes con insuficiencia renal contiene concentraciones excesivas de urea y otros metabolitos de bajo peso molecular, además de sales. Estas impurezas disueltas, de bajo peso molecular, son eliminadas de las dispersiones coloidales por medio de membranas con abertura de poro menores que las partículas coloidales.

Membranas. Los papeles de filtro convencionales son permeables a las partículas coloidales así como a las moléculas pequeñas. Entre las primeras membranas capaces de retener partículas coloidales pero que son permeables a pequeñas moléculas de solutos, se encontraban las de vejiga de cerdo y pergamino. La mayoría de las membranas que se usan en la actualidad son de celulosa, nitrato de celulosa preparado con colodión, acetato de celulosa o polímeros sintéticos, y se encuentran en una gran variedad de tamaños, formas, calibres y diámetros de poro. La *membrana de celofán* es la más usada. Está constituida por láminas o tubos de celulosa fabricados por extrusión de soluciones de xantato de celulosa (viscosas) a través de ranuras o anillos en un baño de bisul-

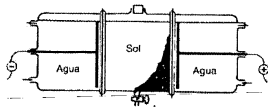


Fig. 20-2. Electrodiálizador que muestra electrodecatálisis.

fato de sodio/ácido sulfúrico que al descomponer el xantato hace que precipite la celulosa regenerada en un estado altamente hidratado o en gel. Si la película de celulosa se deja secar después de la purificación y de lavado con agua, cristaliza y se contrae excesivamente, pierde así la mayor parte de su estructura de microporos y se hace algo quebradiza; por lo tanto, antes del secado la película se impregna con glicerina. La glicerina permanece en la película y no se evapora como el agua, reduce la contracción y bloquea la cristalización. Esta acción previene el colapso de la estructura de microporos del gel y le otorga plasticidad a la película, que por ello se mantiene flexible. Un típico tubo de diálisis hecho con piel de origen animal incrementa alrededor de dos veces su espesor en agua y sus poros tienen un diámetro medio de 3-4 nm. Mientras que la estructura porosa de las películas de celofán usadas en diálisis y ultrafiltración retienen las partículas coloidales pero permiten el paso de moléculas pequeñas de soluto, las membranas osmóticas son permeables solamente al agua y retienen tanto las moléculas pequeñas de soluto como las partículas coloidales.

Diálisis. La dispersión coloidal se coloca dentro de una membrana de celofán sumergida en agua. Las pequeñas moléculas de soluto se difunden en el agua, mientras que el material coloidal queda atrapado en su interior por su tamaño. La velocidad de diálisis se incrementa aumentando la superficie de la membrana, también por agitación y manteniendo un alto gradiente de concentración a través de la membrana. Para lograr esto último, el agua se renueva continuamente o por lo menos con frecuencia. Una configuración de membrana que proporciona una superficie de transferencia particularmente extensa es la fibra hueca. Una fibra típica mide 175 μm de diámetro interno y 225 μm de diámetro externo. La dispersión a dializar circula dentro de un haz de fibras paralelas mientras el agua circula por fuera de las fibras a través del haz. La diálisis de las especies difusibles se produce a través de la delgada pared de la fibra. Este procedimiento se usa en el laboratorio para purificar sales y estudiar la unión de drogas a las proteínas, así como en ciertos procesos de fabricación.

Electrodiálisis. Si las impurezas de bajo peso molecular que se eliminan son electrólitos, la diálisis puede acelerarse por aplicación de un potencial eléctrico al sol, lo que produce electrodiálisis. Un electrodi-

lizador (fig. 20-2) está dividido en tres compartimientos por dos membranas de diálisis sostenidas por pantallas. Los dos compartimientos externos, donde se colocan los dos electrodos, se llenan con agua, mientras que el sol se coloca en el compartimiento central. Bajo la influencia del potencial aplicado, los aniones migran desde el sol hacia el compartimiento anódico (derecho), mientras que los cationes migran hacia el compartimiento catódico. Los solutos no electrólitos de bajo peso molecular se difunden en cualquier compartimiento.

Por lo general, las partículas coloidales están cargadas y por lo tanto tienden a migrar hacia la membrana que sella el compartimiento con el electrodo de carga opuesta. La combinación de electroforesis (véase más adelante) y sedimentación gravitacional produce la acumulación de partículas de sol cargadas negativamente que se muestra en la figura 20-2. Por lo tanto, el líquido sobrenadante puede cambiarse por decantación. Este proceso, que puede usarse para acelerar la electrodiálisis, se denomina *electrodecatálisis*.^{1,2,8}

Ultrafiltración. Cuando un sol se coloca en un compartimiento cerrado por una membrana de diálisis y se aplica presión, el líquido y las moléculas pequeñas de soluto deben atravesar la membrana, mientras que se retienen las partículas coloidales. Este proceso, llamado ultrafiltración, se basa en un mecanismo de tamización en el cual todos los componentes de tamaño menor que el poro de la membrana filtrante pasan a través de ella. La diferencia de presión necesaria para empujar el medio de dispersión a través del ultrafiltro se obtiene por aporte de la presión gaseosa aplicada del lado del sol o por succión del lado del filtrado. La membrana está apoyada generalmente en una pantalla de alambre fino.⁵⁻¹⁰

A medida que se renueva el ultrafiltrado, el sol se concentra debido a que una cantidad constante de partículas dispersas está limitada a un volumen decreciente de líquido. Algunas moléculas pequeñas o iones disueltos quedan en el sol, junto con el agua residual. Para evitar el aumento de concentración de las partículas coloidales, y eliminar completamente las impurezas disueltas, el ultrafiltrado extraído del sol se renueva continuamente o intermitentemente con un volumen igual de agua. Durante la ultrafiltración los sólidos tienden a acumularse sobre o cerca de la membrana. Para prevenir esta formación y mantener una composición uniforme en todo el sol, se lo agita.

Haces de fibras huecas se utilizan para ultrafiltración en el laboratorio y en gran escala. Para que resistan altas presiones, el espesor de la pared de estas fibras es por lo general mayor que el de las usadas exclusivamente para diálisis. Cuando las fibras huecas se contaminan por la acumulación excesiva de sólidos en la pared interna, se limpian haciendo pasar en sentido inverso un chorro de agua o ultrafiltrado.

Hemodiálisis. La sangre de pacientes urémicos se dializa periódicamente en dializadores tipo "riñón artificial" para eliminar urea, creatinina, ácido úrico,

fosfatos y otros metabolitos así como el exceso de cloruro de sodio y de potasio. El líquido dializante contiene iones de sodio, potasio, calcio, cloruro y acetato (los últimos son convertidos en el organismo a bicarbonato), dextrosa, y otros constituyentes en la misma concentración que en el plasma normal. Dado que no contiene urea, ácido úrico, creatinina, fosfatos ni ningún otro metabolito eliminado por los riñones, estos compuestos se difunden desde la sangre del paciente hacia el líquido dializante hasta que su concentración es la misma en ambos. El cloruro de sodio y el de potasio se difunden de la sangre al líquido, de nuevo a su mayor concentración inicial en la sangre, y continúan difundiendo hasta que la concentración se iguala. El volumen de líquido dializante es mucho mayor que el de sangre. La gran disparidad de volumen y la renovación de dializado por líquido fresco asegura que los metabolitos y el exceso de electrólitos sean eliminados prácticamente por completo de la sangre. La hemodiálisis también se emplea en casos de envenenamiento agudo.

Las proteínas plasmáticas y las células sanguíneas no pueden atravesar la membrana de diálisis debido a su tamaño. El edema resultante de la retención de agua se puede mejorar por ultrafiltración a través de la aplicación de una leve presión en el lado sanguíneo o de un vacío parcial del lado del líquido.

Las tres geometrías utilizadas para hacer circular la sangre y el líquido dializante en forma de contracorriente son: un espiral de tubos de celulosa aplanada, enrollada concéntricamente con una pantalla de malla de alambre como respaldo alrededor de un centro, una pila de láminas de celulosa plana separadas por placas con rebordes o surcos, y fibras huecas. La celulosa regenerada que se utiliza en los dos primeros dispositivos se precipita a partir de una solución de cuproamoniaco. Las fibras huecas de acetato de celulosa tienen un diámetro externo de alrededor de 270 μm y un espesor de pared de 30 μm .¹² La venta de las fibras huecas es que son muy compactas. Un haz de 10.000 fibras de 18 cm de longitud tiene una superficie de 1,4 m².

Forma de partículas, propiedades ópticas y de transporte de las dispersiones liofobas

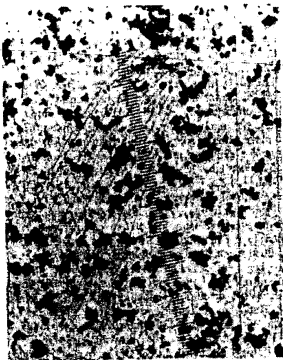
Los materiales hidrófobos en dispersión acuosa que manejan los farmacéuticos varían desde los conductores medicinales a los precipitados inorgánicos, y sólidos y líquidos orgánicos que son aislantes eléctricos. A pesar de la gran diversidad de la fase dispersa (hidrófoba), sus hidrosoles comparten ciertas características.

Forma y distribución del tamaño de las partículas. Estas dos propiedades dependen de la naturaleza física y química de la fase dispersa y del método empleado para preparar la dispersión. Las partículas primarias existen en una gran variedad de formas. Su agregación produce una variedad aun más grande de formas y estructuras. La precipitación y la trituración

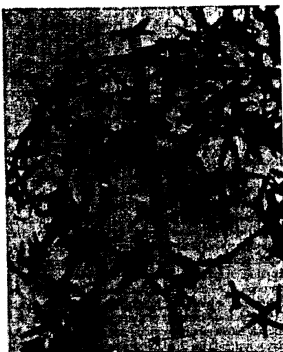
mecánica producen en general partículas de formas arbitrarias, a menos que los sólidos precipitantes posean pronunciados hábitos de cristalización o que los sólidos molidos posean planos de clivaje bien desarrollados. Los geles de hidróxido de aluminio precipitado y las partículas micronizadas de sulfonamidas y otros polvos orgánicos tienen típicas formas arbitrarias irregulares. Una excepción es el subnitrito de bismuto. Aun cuando sus partículas se precipitan en soluciones hidrolizantes de nitrato de bismuto con carbonato de sodio, sus partículas tienen forma de listón. Las partículas de cloruro de plata precipitado tienen una constitución cúbica, que es visible con el microscopio electrónico. Los sólidos laminares o en forma de placa, en los que la cohesión molecular entre capas es mucho más débil que dentro de ellas conservan frecuentemente su forma laminar durante la trituración mecánica, porque el molido y la micronización producen pilas de placas delgadas además de fragmentar placas en las dimensiones laterales. Los ejemplos son el grafito, la mica y el caolín (véase fig. 20-3). En forma similar, las fibras macroscópicas de asbesto y celulosa están constituidas por haces de fibrillas microscópicas y submicroscópicas. La trituración mecánica o la perCUSión divide estos haces en sus fibrillas componentes, de diámetros muy pequeños, además de acortarlos.

La *celulosa microcristalina* es un agente fibroso espesante y un aditivo para comprimidos obtenido por hidrólisis selectiva de celulosa. Su fabricación se describe en Remington 16^a y 18^a edición, que también contiene una microfotografía electrónica de sus agregados porosos, esponjosos y compresibles de haces de fibrillas, que se usa en la fabricación de comprimidos. El corte separa los haces agregados en los cristales individuales de celulosa, con forma de agujas o bastones, que se muestran en la figura 20-4. Tienen un promedio de 0,3 μm de largo y 0,02 μm de espesor, es decir, son de dimensiones coloidales. Estas partículas primarias actúan como agentes suspensores en agua, produciendo vehículos estructurados tixotrópicos. A concentraciones mayores del 10%, por ejemplo 14 o 15%, los microcristales de celulosa gelifican agua hasta la consistencia de ungüento, al hincharse y producir una red continua de bastones que se extiende a través de todo el vehículo. La atracción entre las partículas elongadas se debe, presumiblemente, a la flocculación en el mínimo secundario (véase más adelante). El tratamiento de la masa microcristalina con carboximetilcelulosa de sodio facilita su desintegración en las partículas primarias en forma de aguja e incrementa su acción espesante.

Mientras que en los casos especiales de ciertas arcillas y de celulosa la trituración produce partículas laminares y fibrilares, respectivamente, en general las partículas de formas regulares se producen por los métodos de condensación y no por los de desintegración. El *dióxido de silicio coloidal* se denomina sílice ahumado o pirogénico debido a que se fabrica a altas temperaturas por hidrólisis en fase gaseosa de tetracloru-



Forma I
Suspensión inicial



Forma I
Suspensión después de las 6 horas

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

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

Polimorfismo

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

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

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

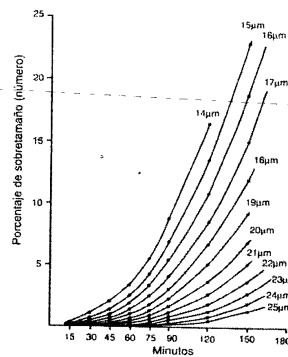


Fig. 83-5. Cambio en el recuento acumulado en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

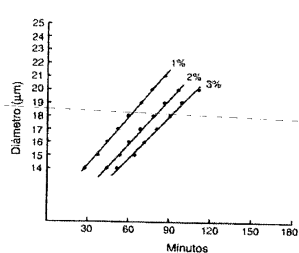


Fig. 83-6. Velocidad de crecimiento de la Forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

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

La tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. Por lo general se utilizan los siguientes procedimientos para inducir la cristalización en forma metaestable:³

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

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

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

3. Sublimar una pequeña cantidad del compuesto e intentar inducir la transformación entre el sublimado y la muestra original mezclando ambos compuestos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si ambos son polimorfos, el más estable de los dos será insoluble y creará 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 ambos 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. Rectificar el compuesto de la solución mediante enfriamiento rápido y observar una fracción del material precipitado suspendido en una gota del licor madre. La gota posteriormente 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.

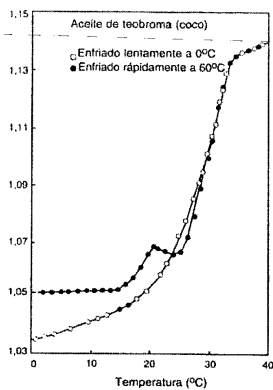


Fig. 83-7. Curvas dilatométricas, aceite de teobroma (coco) con enfriamiento lento y rápido.

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 luminosas o índices de refracción diferentes. Este método requiere el servicio de un cristalógrafo con experiencia. Los sistemas de registro con video posibilitaron grabar los eventos visualizados durante el calentamiento y el enfriamiento, lo que proporciona un registro permanente que puede ser examinado en forma repetida.

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

dor 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.

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

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

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin y Higuchi⁸ utilizaron la dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de teobroma (cacao) a través de la determinación de su volumen específico rápidamente calentado y enfriado en función del aumento de la temperatura. La presencia de la forma metaestable se expresó por una contracción en el rango de la temperatura de 20 a 24°C. Este fenómeno se ilustra en la figura 83-7. La dilatometría es un método sumamente impreciso, muy engorroso e insume mucho tiempo. La dilatometría no se utiliza en forma generalizada.

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

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

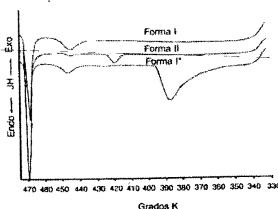


Fig. 83-8. Termogramas para las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

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

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

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

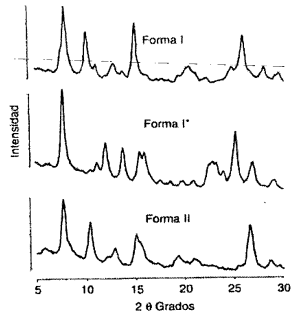


Fig. 83-9. Difractogramas de rayos X para las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

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

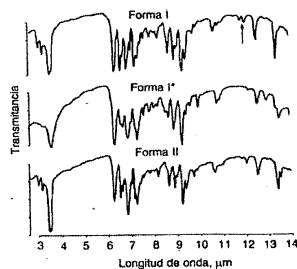


Fig. 83-10. Espectros infrarrojos de las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

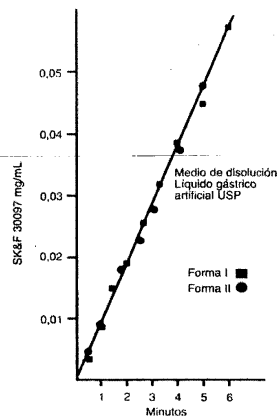


Fig. 83-11. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en el líquido gástrico artificial.

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:

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

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

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

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

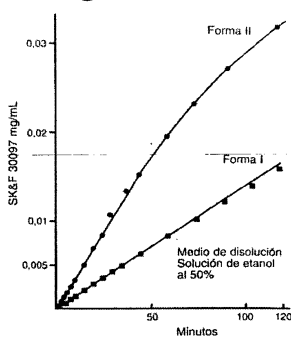


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en una solución de etanol al 50%.

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 83-1.⁷

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

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

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

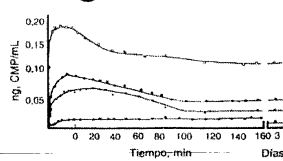


Fig. 83-13. Curvas de disolución del polimorfo C del palmitato de cloramfenicol en alcohol (bottico) al 35% y en agua a 30°C, 20°C, 15°C y 6°C. Símbolos: 30°C, ○; 20°C, ●; 15°C, △; 6°C, ●.

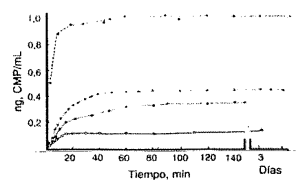


Fig. 83-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B del palmitato de cloramfenicol en alcohol (bottico) al 35% y en agua a 30°C y 38°C. Símbolos: polimorfo A, 30°C, ○; polimorfo B, 30°C, △; polimorfo A, 38°C, ●; polimorfo B, 38°C, ●.

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:

$$\Delta S_t = \frac{\Delta H_{s,ss} - \Delta G_t}{T} \quad (6)$$

Los valores calculados para las transiciones también se encuentran en el cuadro 83-1. En presencia de la temperatura de transición, ΔG_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 cloramfenicol⁷

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

* Calculado para la conversión al polimorfo A.

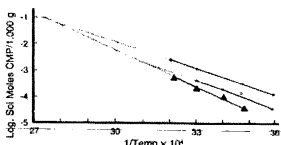


Fig. 83-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polímeros A, B y C del palmitato de clemfenicol. Claves: polímeros A, B, C y C—C.

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:

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

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 provocar 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 electrolitos, es necesario recurrir a otros medios para lograr una mejor solubilidad.

Se utilizaron sistemas de codisolventes con eficiencia considerable para lograr solubilidad en el ca-

so 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 glucufuro, 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 también 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.

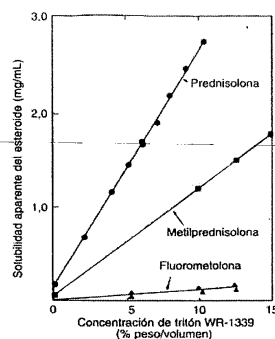


Fig. 83-16. Efecto de concentraciones variables de tritón WR-1339 en agua sobre la solubilidad de algunos esteroides antiinflamatorios.⁹

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 recrystalización 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 selec-

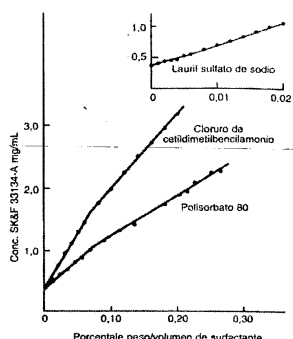


Fig. 83-17. Efectos de la concentración de surfactante sobre la solubilidad del SKF 33-134-A.

ción 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-

Cuadro R3-2. Sales aprobadas por la FDA para su comercialización

Anión	Porcentaje*	Anión	Porcentaje*
Acetato	1,26	Hidroxinaftoato	0,25
Bencenosulfonato	0,25	Isonato	0,88
Benzato	0,51	Lactato	0,76
Bicarbonato	0,13	Lactobionato	0,13
Bicitrato	0,63	Malato	0,13
Bromhidrato	1,90	Malato	1,03
Bromuro	4,68	Mandelato	0,38
Camsilato ¹	0,25	Metilato	2,02
Carbonato	0,38	Metilbromuro	0,78
Citrato	3,03	Metilurato	0,38
Clorhidrato	42,98	Metilsulfato	0,88
Cloruro	4,17	Mucato	0,13
Diclorhidrato	0,51	Napsilato	0,25
Falato	0,25	Nitrato	0,64
Falato de calcio	0,25	Pimono (embonato)	1,01
Edilato ²	0,38	Puroonato	0,25
Earlate ³	0,13	Polilactonato	0,13
Estearato	0,25	Salicilato	0,88
Falato ⁴	0,13	Subacetato	0,38
Polilactilidato	3,16	Succinato	0,38
Fumarato	0,25	Sulfato	7,46
Glucopato ⁵	0,18	Tanato	0,88
Glucosulfamato ⁶	0,13	Tartrato	3,54
Glucosato	0,51	Troscato ⁷	0,13
Glutamato	0,25	Triciclohexo	0,13
Hidroxocitrato	0,13	Yoduro	2,02
Hidroximato	0,25		

Catión	Porcentaje* Catión	Porcentaje*	
Orgánico:		Metálico:	
Benzina ⁸	0,66	Aluminio	0,66
Cloroprocaina ⁹	0,33	Calcio	10,49
Colina	0,33	Cinc	2,58
Dicetolamina	0,98	Litio	1,64
Etilendiamina	0,66	Magnesio	1,31
Meglimina ¹⁰	2,29	Potasio	10,62
Procaina	0,66	Sodio	61,97

* El porcentaje se basa en la cantidad total de sales acuosas o aniónicas en uso durante el año de 1974. ¹ Carboxilato. ² 1,2-Etanodisulfonato. ³ Lauril sulfato. ⁴ Bencenosulfonato. ⁵ (Dihydroxipropil) 2-hidroxiacetato. ⁶ N,N'-Dihidroxiacetilfenilendiamina. ⁷ Hidroxianilato. ⁸ N,N'-Dihidroxiacetilfenilendiamina. ⁹ N,N'-Dihidroxiacetilfenilendiamina. ¹⁰ N,N'-Dihidroxiacetilfenilendiamina.

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 acuosa, sobre todo para las dosis altas. Los granulados preparados con estos métodos no secan en forma satisfactoria o no fluyen 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.¹¹ 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 muestra 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.

Histand 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.¹² 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 fuerza 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 acrilatos 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 grand coa 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 se 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 procaina, la penicilina, la aspirina y la clorofenazida.

Desde el punto de vista clínico, 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

201

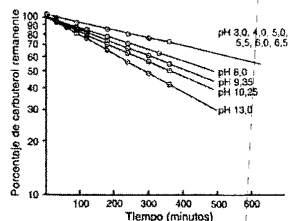


Fig. 83-18. Efecto de pH sobre la degradación de carbuterol a 85°C ($\mu = 0,5$).

estabilidad de conservación de nuevos productos farmacológicos potenciales.

La velocidad de hidrólisis puede estar afectada por la temperatura y por la concentración de iones hidrógeno o hidroxilo cuando el proceso de hidrólisis depende del pH. La figura 83-18 muestra el comportamiento de pseudoprimer orden en función de pH para el carbuterol en solución acuosa a una concentración iónica constante a 85°C. El efecto de la temperatura se ilustra en la figura 83-19 para el carbuterol a pH 4 y 10, respectivamente.¹² En el caso de los sólidos, la cantidad de humedad presente es mínima. Cuando se considera una droga que sufre una degradación hidrolítica se planifican estudios para establecer las condiciones de pH y la concentración de buffer asociadas con una mínima descomposición. A veces una droga puede tolerar un amplio rango de ajuste de pH mientras que otras veces el margen de tolerancia es estrecho. Por ejemplo, se observó que el CI-988, un dipeptido antagonista de los receptores de colecistoquinina B, demostró un máximo grado de estabilidad entre los valores de pH 6 y 6,5. En la figura 83-20 se ilustra el perfil de estabilidad de la droga según el pH, el cual demostró ser independiente de la forma salina.¹³ Este perfil se describe por dos vías de reacción: la degradación espontánea o catalizada por el agua de la forma no ionizada y la degradación específica catalizada por bases de la forma ionizada. La lactamización de la gabapentina se asoció con un perfil de la variación de pH de estabilidad similar, como lo ilustra la figura 83-21.¹³ En una solución acuosa, la gabapentina experimenta una aminólisis intramolecular que produce un producto láctámico ciclizado y estable dentro de un rango de pH que oscila entre 1,4 y 11,1, con un grado máximo de estabilidad a pH 6. El perfil de variación de pH independiente de los buffer se describió por dos vías de reacción: una lactamización específica de la especie sin carga catalizada por un ácido y una lactamización específica de la especie sin carga catalizada por una base. Otra droga, el carbuterol, hidrolizado mediante un proceso in-

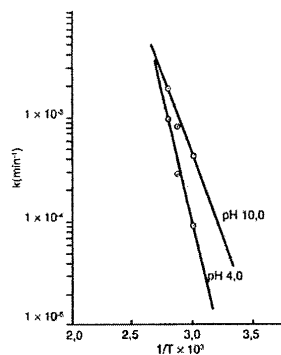


Fig. 83-19. Tipo gráfico de tipo Arrhenius que representa la dependencia de la temperatura de la hidrólisis del carbuterol a pH 4 y 10.

tramolecular, demostró una máxima estabilidad dentro de un amplio rango de pH. Aun cuando estos compuestos se asociaron con un amplio rango de pH para una estabilidad óptima en solución acuosa, no fue posible formularlos y lograr productos con vidas útiles satisfactorias sin el uso de sistemas de codisolventes especiales, condiciones de almacenamiento especiales o ambos factores. La amortiguación de soluciones acuosas con la finalidad de obtener un pH para la estabilidad óptima puede generar problemas de estabilidad. La estabilidad a veces es afectada por la concentración del buffer; por ejemplo, se demostró que la estabilidad del carbuterol era afectada por la concentración de buffer fosfato.

Otra forma en la que el científico de preformulación puede contrarrestar una inestabilidad debido a la hidrólisis consiste en recomendar la preparación de una forma de sal insoluble o preparar una forma farmacéutica sólida. La clorotiazida insoluble es estable en suspensiones acuosas neutras, pero las soluciones de la sal de sodio a un pH relativamente elevado se descomponen rápidamente. A menudo, el reemplazo del agua con algún otro solvente, por ejemplo, alcohol o los solventes polihidroxílicos, reduce la velocidad de degradación hidrolítica en algunos sistemas. Las suspensiones de ácido acetilsalicílico con altas concentraciones de sorbitol mejoraron la estabilidad. La ampicilina también demostró ser más estable cuando se aumentó la concentración de alcohol. La formación de complejos moleculares con ésteres aromáticos reduce en gran medida la velocidad de degradación hidrolítica.

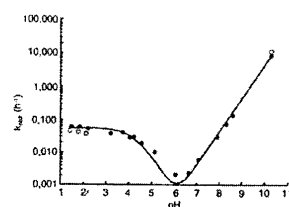


Fig. 83-20. Perfil de la variación de pH para la degradación de CI-988 meglumina (○) y CI-988 aodio (●) a 80°C y $\mu = 0,5M$ (con NaCl). La línea representa el perfil teórico derivado de la regresión no lineal de cuadrados mínimos de los datos experimentales (●).

También se demostró que la estabilidad de algunos compuestos puede variar según existan en el estado micelar o no micelar. Por ejemplo, existe una diferencia entre la estabilidad química de la penicilina en el estado micelar y la observada en el estado monomérico.

Oxidación. La degeneración oxidativa es tan importante como la hidrólisis en la evaluación preliminar de la estabilidad de nuevas drogas. Deben iniciarse estudios para establecer la vía oxidativa a los efectos de luego adoptarse medidas para minimizar la degradación. La degradación oxidativa es un proceso común a muchas drogas. El ácido ascórbico, la adrenalina, la vitamina A, la clorpromazina, el isoproterenol, la morfina, el resorcinol, y las grasas y los aceites insaturados están sujetos a la degradación oxidativa. La reacción oxidativa depende de varios factores, tales como la temperatura, la concentración de oxígeno en el líquido, las impurezas presentes y la concentración del compuesto oxidable. El efecto de la temperatura sobre las soluciones generalmente es mínimo; sin embargo, en el estado seco este efecto es más pronunciado, dado que otros factores, por ejemplo, la humedad, dictan su comportamiento de estabilidad.

Inicialmente es importante establecer que tenga lugar el proceso de oxidación. Las soluciones de la droga en estudio se exponen a diversas condiciones exageradas de iluminación y tensión de oxígeno en recipientes de vidrio color ámbar y transparente. Las muestras se analizan para determinar la degradación. Una vez establecido que la vía oxidativa es el mecanismo principal de degradación se utilizan los aditivos apropiados para determinar el efecto que puedan ejercer sobre la estabilidad. A veces el pH es un factor crítico, dado que una gran cantidad de procesos de oxidación-reducción dependen de la concentración de iones hidrógeno o hidroxilo. La luz generalmente acelera el proceso de degradación, por lo que la conservación de los productos en recipientes oscuros es una medida importante para preservar la estabilidad.

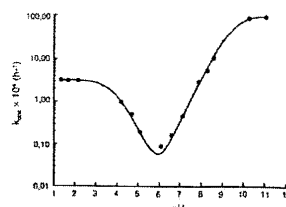


Fig. 83-21. Perfil de la variación de pH para la lactamización de la gabapentina a 80°C y $\mu = 0,5M$ (con NaCl). La línea representa el perfil teórico derivado de la regresión no lineal de cuadrados mínimos de los datos experimentales (●).

Las alteraciones fotoquímicas muchas veces se relacionan con la formación de otros compuestos o radicales libres que actúan para propagar la descomposición una vez instaurada. Puede producirse una autooxidación en ausencia de luz cuando materiales susceptibles, tales como las grasas y los aceites, se almacenan en presencia de aire. La autooxidación de los compuestos fenólicos reviste especial importancia, ya que ciertas sustancias, como la adrenalina y el isoproterenol, se degradan de esta manera. Los iones de metales pesados, por ejemplo, iones de cobre y hierro, aceleran la oxidación del ácido ascórbico y las fenotiazinas. Con frecuencia, una cantidad ínfima de estos iones, presentes en la forma de impurezas, puede ser suficiente para aumentar la velocidad de descomposición. Este problema puede revestir importancia, porque los llamados componentes inertes pueden estar contaminados con metales pesados.

La concentración de oxígeno en solución es un factor determinante en muchos casos y a menudo depende de la temperatura de almacenamiento o del solvente empleado. El oxígeno es más soluble en el agua a temperaturas bajas, de manera que las reacciones dependientes del oxígeno a veces pueden desarrollarse con mayor rapidez a bajas temperaturas. El ácido ascórbico es más estable en propilenglicol al 90% o en Jarabe USP que en el agua, presumiblemente debido a la menor concentración de oxígeno en estos vehículos. La degradación oxidativa es un proceso extremadamente complejo, dado que la velocidad global depende de varios factores. Las preparaciones sensibles a la oxidación a veces se estabilizan mediante el agregado de aditivos apropiados. Con ese objetivo se utilizó con éxito el lavado con nitrógeno. Se empleó una amplia variedad de agentes reductores y compuestos destinados al secuestro de metales e inhibir las reacciones en cadena para mejorar la estabilidad, pero sólo una cantidad relativamente escasa de éstos son aceptables para los productos parenterales. A menudo es necesario combinar componentes y corregir el pH para optimizar la velocidad. Se publica-

ron estudios químicos detallados para la descomposición oxidativa de la prednisolona.

El farmacéutico físico enfrenta una tarea difícil con la degradación oxidativa. Inicialmente deben planificarse los experimentos que abarquen muchas variables. La preparación de muestras en diversas concentraciones que contengan antioxidantes más agentes secuestrantes a varios niveles de pH y la colocación de ellas en recipientes de vidrio transparentes u opacos con el agregado de nitrógeno o sin él, es un procedimiento común. La evaluación ulterior de estos datos limitados es esencial. Los estudios de sensibilidad a la acción de la luz con diversas formulaciones de proclorperazina permitió la selección de una fórmula estable. En un estudio con idoxuridina se demostró que colocar la solución acuosa en un recipiente opaco fue suficiente para proteger el producto de la degradación oxidativa.

Interacción entre la droga y el excipiente. Los estudios de interacción entre la droga y el excipiente se diseñan con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse de manera sistemática en las formas farmacéuticas finales. La lactosa, la sucrosa, el sulfato de calcio, el fosfato dicálcico, el estearato de aluminio y magnesio son algunas de las sustancias evaluadas rutinariamente en combinaciones. Algunas observaciones básicas con la droga o su forma salina a veces pueden determinar qué tipo de excipientes deben utilizarse. Por ejemplo, no puede pensarse en el uso de sucrosa o lactosa si la droga considerada es una amina primaria. Este sistema puede interactuar y dar lugar a la formación de un compuesto de color fácilmente detectable por un viraje de color.

Se utilizaron diversos medios para la detección de interacciones e incompatibilidades potenciales. Se recurrió a técnicas de reflexión difusa para la detección de interacciones. Estos procedimientos se llevaron a cabo al comparar los espectros obtenidos inicialmente con aquellos obtenidos después de la conservación en condiciones exigidas. Una desviación de la absorción se interpretó como una interacción. También se recurrió a la cromatografía de capa delgada. Cuando se presentan los excipientes generalmente es recomendable colocar una mezcla de ellos en las mismas condiciones en las que fueron sometidas las muestras excipientes-droga. Este procedimiento permitirá una comparación de los cromatogramas de ambos sistemas. La presencia de nuevos productos de degradación permite determinar la fuente con mayor facilidad.

Las mezclas que contienen como mínimo dos niveles de concentración de la droga con excipientes se colocan en frascos herméticos que contengan agua al 5%. Estos recipientes se conservan en condiciones exageradas de luz y calor durante períodos temporales diversos. Las muestras resultantes se observan físicamente y se analizan mediante una técnica apropiada para obtener una determinación cualitativa. En esta etapa de evaluación de la estabilidad, consisten-

te en un proceso de selección preliminar, no es necesario conocer con exactitud la cantidad de sustancia degradada. Esta evaluación se basa en un efecto del todo o nada. El objetivo consiste en identificar los excipientes que no ejerzan ningún efecto sobre la estabilidad del componente activo.

Aun un componente del tipo de la celulosa microcristalina, a menudo considerada químicamente inerte, puede ejercer interacciones físicas con una droga capaz de afectar el comportamiento y la evaluación analítica de una forma farmacéutica formulada. El C1-577, un agonista kappa-opiáceo de acción central, demostró adsorción sobre la celulosa microcristalina, la croscarmelosa y el glucolato de aluminio sódico.¹⁸ El grado de adsorción fue afectado por el pH, la fuerza iónica y la especie iónica. Los resultados mostraron que los cationes divalentes y, en menor grado, los cationes monovalentes, inhibían la adsorción a través de la reducción de la afinidad del adsorbente por el adsorbato y la capacidad adsorbativa de aquél.

Cuando se investigan interacciones en la solución y no se observan incompatibilidades manifiestas conviene recomendar un experimento *in vivo* para evaluar la disponibilidad. En ocasiones pueden producirse interacciones en solución que no son detectables con los procedimientos habituales. Por ejemplo, la clindamicina demostró interactuar con los ciclamatos, los cuales interfieren con la adsorción de la droga.

Otros cambios. Las sustancias ópticamente activas pueden perder su actividad óptica, por ejemplo, a través de la racemización. Si los compuestos enantioméricos poseen distintos grados de acción fisiológica, estos cambios pueden traer como consecuencia una reducción de los efectos terapéuticos. La FDA adopta pautas generales cada vez más estrictas para el desarrollo de drogas estereoisoméricas.^{19,20} Aun cuando los pares estereoisoméricos esencialmente posean las mismas propiedades físicas (salvo por la rotación óptica) y químicas (salvo en un medio quiral), a menudo pueden diferenciarse fácilmente mediante sistemas biológicos. El desarrollo de mezclas racémicas genera preocupaciones ligadas al control de fabricación aceptable de la síntesis y las impurezas, la evaluación farmacológica y toxicológica adecuada, la caracterización apropiada del metabolismo y la distribución y la evaluación clínica adecuada. En consecuencia, la interconversión entre un isómero y otro pueden generar distintas propiedades farmacodinámicas (absorción, distribución, biotransformación y excreción) y efectos farmacológicos o toxicológicos cuantitativamente o cualitativamente diferentes. La adrenalina demostró experimentar una racemización en diversas condiciones ácidas y básicas. Si bien es raro que estas transformaciones se pongan de manifiesto durante una evaluación de preformulación siempre debe tenerse presente esta posibilidad. La polimerización es también una posibilidad remota. El oscurecimiento de una solución de glucosa se atribuye a la polimerización de producto de degradación, el

5-(hidroximetil)furfural. También existe la posibilidad de una isomerización, es decir, el proceso relacionado con el cambio de una estructura en otra con la misma fórmula empírica pero con diferentes propiedades en uno o varios aspectos, pero esta posibilidad también es remota. En ocasiones pueden producirse la desaminación y la descarboxilación. Este tipo de modificaciones se detecta fácilmente, dado que los productos de degradación resultantes poseen propiedades completamente distintas.

Permeabilidad

La evaluación de preformulación debe incluir estudios para determinar el pasaje de moléculas de drogas a través de las membranas biológicas. Estas membranas actúan como barreras lipídicas frente a la mayoría de las drogas y permiten la absorción de sustancias liposolubles mediante la difusión pasiva. Las sustancias insolubles en lípidos atraviesan estas barreras con considerable dificultad. La teoría de la partición del pH explica la interrelación de la constante de disociación, la liposolubilidad, el pH en el sitio de absorción y las características de adsorción de las drogas a través de las membranas. Esta teoría evolucionó como resultado de una serie de investigaciones en animales de laboratorio y en seres humanos, y es la base de una gran parte de los conocimientos actuales acerca de la absorción de drogas.

Los datos derivados de los estudios fisicoquímicos básicos descriptos antes pueden proporcionar al científico preformulador indicios acerca de las posibles dificultades relacionadas con la absorción. Se dispone de técnicas experimentales que pueden utilizarse para obtener una evaluación más precisa de los problemas relacionados con la absorción. Un sistema *in vitro* que se ha empleado con frecuencia consiste en un sistema *ácidosolvente orgánico/acuoso* que posee la ventaja de su simplicidad y permite un control preciso del pH y la evaluación del espesor de la membrana y otras variables. Este sistema puede describirse matemáticamente en términos precisos. Sin embargo, la interpretación y la correlación de los datos son de valor limitado cuando se las aplica a sistemas biológicos.

Otro procedimiento *in vitro*, la técnica del saco invertido, es un método simple y reproducible para determinar las propiedades de absorción de las drogas. Este método se basa en la eversión de segmentos aislados de intestino delgado de rata, el llenado de estos segmentos con una solución de droga a evaluar y la determinación del pasaje de la droga a través de la membrana. Esta técnica se utilizó para medir la permeabilidad de una cantidad de drogas;²¹ también permite la evaluación del transporte pasivo y activo de las drogas. La desventaja del procedimiento consiste en el hecho de que la preparación es removida del animal y separada de su irrigación sanguínea normal.

La técnica *in situ* desarrollada por Dolan y col.²² para el estudio de la permeabilidad de las membranas contrarrestaría los desventajas de la técnica del saco invertido. Dado que en este método el intestino no es separado de su irrigación sanguínea, los resultados obtenidos deberían ser similares a los obtenidos en animales intactos. La desventaja de esta técnica consiste en que el procedimiento no tiene en cuenta las pérdidas de líquido de la solución por la absorción a nivel intestinal. Este problema puede resolverse agregando a la solución marcadores no absorbibles, como el rojo fenol.

Las técnicas descriptas pueden proporcionar al científico preformulador indicios acerca de posibles problemas relacionados con la absorción o indicar que las dificultades para el pasaje de una droga determinada a través de las membranas biológicas serán mínimas o nulas. Esta información, juntamente con posibles estudios en el hombre, sirve para establecer una posible correlación *in vitro/in vivo* para la distribución y la biodisponibilidad. Estos datos son importantes para determinar las especificaciones de control de calidad que garantizarán un comportamiento biológico reproducible en otros lotes de producto.

Proteínas y péptidos

Las proteínas y los péptidos producidos para la comercialización de la biotecnología enfrentan a los científicos preformuladores con nuevos desafíos. En general, las drogas proteicas y péptidos se asocian con un mayor costo de producción, son más potentes y más difíciles de analizar que las drogas no proteicas y no péptidas. Estas drogas a menudo se formulan como drogas parenterales en lugar de formas farmacéuticas orales debido a que no se absorben a nivel del tracto GI, son inestables en los líquidos GI o experimentan un metabolismo de primer paso rápido. La degradación de las proteínas y los péptidos no sólo tiene lugar mediante una reacción con uniones covalentes sino también por desnaturalización. En estos casos generalmente no es aplicable la predicción de la vida útil de almacenamiento mediante la ecuación de Arrhenius.

La degradación mediante una reacción con uniones covalentes puede asociarse con las siguientes reacciones: principales: hidrólisis, transpeptidación, racemización, oxidación, formación de dicetopirrazina, intercambio disulfúrico y fotodescomposición. La hidrólisis puede tener lugar a nivel de la unión peptídica (R-NH-CO-R), pero es más estable que la unión éster (R-O-CO-R), salvo que el clivaje sea asistido por un grupo vecino. En consecuencia, péptidos tales como la oxitocina y el captopril son suficientemente estables para formulaciones parenterales líquidas. La transpeptidación se produce cuando los residuos aminocidos se reciclan nuevamente sobre la cadena peptídica y el producto cíclico intermedio experimenta una hidrólisis. La racemización puede

1701

tener lugar en un medio ácido o alcalino, y si la prolina o la glicina se encuentran en la posición *N*-terminal se facilita la formación de dipeptidazinas. La cisteína, la metionina y el triptófano son susceptibles a la oxidación, y dado que el intercambio disulfúrico depende de la concentración, con frecuencia se forman oligómeros como consecuencia de la creación de uniones disulfúricas entre las cadenas peptídicas. La fotodescomposición de los residuos de triptófano puede conducir a cambios de color y la formación de fotoproductos de mayor peso molecular.

La degradación por desnaturalización se produce cuando se altera la estructura conformacional de una proteína o un péptido. Los factores potenciales capaces de desnaturalizar una molécula consisten en la fuerza iónica, la tensión superficial o condiciones de procesamiento que sometan la molécula a fuerzas tensionales o a la adsorción. La identificación de la conformación preferida y los mecanismos que puedan alterarla es un factor esencial en la formulación de la molécula como una droga estable. Las uniones de hidrógeno actúan estabilizando la estructura conformacional y la presencia de agua promueve las uniones de hidrógeno. Por lo tanto, agentes capaces de interferir con la interacción agua-proteína, como las sales y las moléculas con cadenas laterales iónicas, pueden conducir a una inestabilidad configuracional.

El aumento de tamaño de la molécula de proteína, en comparación con el tamaño de las moléculas farmacológicas orgánicas sintéticas más tradicionales, complica los métodos analíticos convencionales y determina que cualquier método considerado sea inadecuado para la cuantificación y la caracterización completas de la proteína. Por este motivo es necesario recurrir a una variedad de métodos analíticos y los estudios de estabilidad se convierten en un ejercicio complejo y engorroso. Por lo general, la caracterización de la proteína requiere la evaluación de cada rasgo estructural o funcional de la molécula. Los ensayos de caracterización pueden incluir la determinación de la secuencia de aminoácidos, el punto isoeléctrico, el tamaño molecular y el patrón de glucosilación. La técnica más comúnmente utilizada para la determinación del peso molecular es un método electrofóretico, la electroforesis con gel y polisacrilamida con sulfato dodecil sódico (SDS-PAGE). También se utiliza la cromatografía de permeación con gel y la ultracentrifugación para determinar el peso molecular y la distribución de tamaño molecular. Para la cuantificación de proteínas se están utilizando con frecuencia creciente las técnicas de cromatografía por HPLC, tales como la cromatografía con fase invertida, intercambio iónico y exclusión del tamaño.

Es posible recurrir a diversos métodos para el estudio de la desnaturalización de las proteínas. Estos métodos consisten en el análisis térmico, la determinación de la concentración crítica de micelas, la determinación del punto de turbidez, la dispersión de la luz y la espectrometría fluorescente. El análisis tér-

mico con un microcalorímetro de rastreo se utiliza para medir las energías de transición en solución y es un método adecuado para determinar el efecto de los excipientes estabilizadores sobre las proteínas en solución. También puede recurrirse a la determinación de la concentración crítica de micelas como una herramienta para estudiar la capacidad de un excipiente para estabilizar u obstaculizar las interacciones hidrofóbicas que promueven la formación de micelas. La determinación del punto de turbidez (la temperatura, durante el enfriamiento, a la que una solución devisue turbia) también se propuso como un instrumento para estudiar los efectos de los solventes o los excipientes sobre la desnaturalización. La espectrometría fluorescente puede utilizarse para medir la desnaturalización térmica mediante el uso de una sonda fluorescente cuya fluorescencia aumenta en presencia de una proteína desnaturalizada.

El último procedimiento analítico para las proteínas consiste en el bioensayo que evalúa la actividad biológica deseada. Aun cuando los bioensayos determinan la actividad biológica de la molécula, los resultados generalmente muestran grandes variaciones entre los distintos ensayos. Además, con frecuencia estos estudios no permiten establecer diferencias entre dos proteínas de actividad similar. A pesar de ello, los ensayos reguladores por lo común exigen un bioensayo como parte integral de cualquier protocolo de estabilidad.

Las proteínas y los péptidos pueden estabilizarse de diversas maneras, por lo general empleando procedimientos empíricos más que racionales. En el caso de las formulaciones parenterales se agregan excipientes para incrementar la estabilidad. La albúmina sérica, una proteína relativamente estable, es comúnmente utilizada como agente estabilizador de péptidos y proteínas. Esta sustancia puede inhibir la adsorción superficial y actuar como un crioprotector durante la liofilización. Ciertos aminoácidos, como los ácidos glutámico o aspártico, pueden quelar metales, por ejemplo, el cinc, que puede causar agregación; sin embargo, algunos iones metálicos (p. ej., el calcio) son esenciales para la estabilidad de ciertas amilasas y proteasas. Los fosfolípidos y los ácidos grasos también son estabilizadores potenciales. Aun cuando los surfactantes ejercen un importante efecto desnaturizante, estos agentes también pueden inhibir los efectos de otros factores desnaturizantes.

A diferencia de lo que ocurre con las drogas no proteicas, un medio acuoso diluido puede no ser favorable para las proteínas. En consecuencia debe intentarse crear un medio ambiente similar al hábitat natural de la proteína específica. Este medio deberá contener una abundante cantidad de proteínas y carbohidratos, una baja cantidad de oxígeno y un alto grado de agua inmóvil. Sin embargo, a medida que se definan con mayor precisión las metodologías para el estudio de la desnaturalización y la degradación, será posible limitar en forma selectiva la cantidad de excipientes requeridos para estabilizar una preparación dada.

Componentes de la formulación

Aunque la evaluación preliminar de los excipientes comúnmente empleados con las nuevas drogas se convirtió en un procedimiento de rutina en los estudios de preformulación, en ocasiones surgen problemas debido a la interacción con aditivos diversos, como los conservadores, estabilizadores, colorantes y, posiblemente, agentes aromáticos. Se justifica una discusión de algunos inconvenientes observados para alertar a los formuladores de la importancia de posibles interacciones siempre que se agregue otro componente a una formulación.

Conservadores. Siempre que se prepare una forma farmacéutica líquida o semisólida es necesario incluir un conservador. Durante muchos años se utilizó el benzoato de sodio, el ácido sórbico y los ésteres metílicos y propílicos del ácido *p*-hidroxibenzoico (parabenos) como conservadores. Algunos investigadores observaron que los parabenos se inactivan en presencia de diversos agentes tensioactivos y gomas vegetales. Esta pérdida de la actividad podría deberse a la formación de complejos entre el conservador y el surfactante. Se utilizó una técnica de dialisis para demostrar una interacción entre el polisorbato 80 y los parabenos. Esta observación adquiere una importancia fundamental si el nivel de conservador agregado se aproxima al umbral de actividad del conservador. Es posible que el efecto conservador deseado no se logre a menos que se agregue un exceso de conservador que compense la parte que forma complejos. También se demostró la formación de complejos moleculares cuando los parabenos se mezclan con polietilenglicol, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. El grado de fijación fue menor que el observado con el polisorbato 80. El ácido sórbico también interactúa con los polisorbatos, pero no interacciona con los polietilenglicoles. Los compuestos de amonio cuaternario también son fijados por el polisorbato 80 y así reduce su actividad conservadora. El alcohol bencilo también fue adsorbido por ciertos tipos de tapones de goma. Estudios ulteriores demostraron que la goma butílica no interacciona con el alcohol bencilo.

Antioxidantes. Durante la evolución de la preformulación de compuestos sensibles a la oxidación, a menudo se prueban varios niveles de concentraciones de antioxidantes agregados a sistemas acuosos a fin de establecer la eficacia relativa de los antioxidantes. El bisulfito de sodio y el ácido ascórbico son dos agentes antioxidantes utilizados con mucha frecuencia en los sistemas farmacéuticos. El bisulfito de sodio da lugar a la formación de una sal hidrosoluble e incolora cuando se oxida. Esta sal se une a las dobles ligaduras, reacciona con los aldehídos y ciertas cetonas, y contribuye a las reacciones de clivaje del bisulfito. Muchas de las reacciones observadas con el bisulfito son irreversibles, y los ácidos sulfónicos resultantes a menudo son biológicamente inactivos. La adrenalina demostró interactuar con el bisulfito para dar lugar a la formación de un producto de adición

bisulfito. Otras drogas simpaticomiméticas, sobre todo los derivados del alcohol *ortho*-*para*-hidroxibenzoico, también reaccionan en forma similar con el bisulfito. El alcohol *meta*-hidroxilo en cambio no reacciona con el bisulfito. A veces estas interacciones son reversibles, como ocurre con las moléculas de adrenocorticotrofos.

El ácido ascórbico es menos reactivo. Sin embargo, cuando esta droga se combina con compuestos que poseen un núcleo amino primario se observa una tendencia a la interacción con formación de una base Schiff intensamente coloreada. Debe tenerse presente esta posibilidad en la selección del antioxidante apropiado.

Agentes suspensores. En ocasiones será necesario considerar el uso de un agente suspensor para formular algunas preparaciones de suspensión preliminares para la evaluación de la estabilidad antes de comenzar las pruebas de toxicidad. El farmacéutico físico deberá tener presente la posibilidad de que estos aditivos reaccionen con la droga en estudio. Los compuestos hidrosolubles aniónicos, como la carboximetilcelulosa sódica, el ácido alginico, la carboxina (mugro de Irlanda) y otros hidrocoloides, al bien por lo general se consideran sustancias inertes, a menudo interaccionan con las drogas en solución. La carboximetilcelulosa y la carboxina forman complejos, o tal vez sales, con numerosos agentes medicinales, como la procaina, la clorpromazina, el benadril, la quinina, la clorfeniramina, la neomicina y la kanamicina. En algunos casos la formación del complejo confirió una mejor estabilidad al sistema. Si se sospecha este problema es necesario realizar estudios adecuados para garantizar la ausencia de interacciones en el sistema evaluado.

Colorantes. Si bien las pruebas de preformulación generalmente se llevan a cabo mucho antes de considerar la coloración de las formas farmacéuticas, este aspecto del proceso no debe ser ignorado. Los colorantes son sustancias químicas y contienen sitios reactivos capaces de generar incompatibilidades. Diversos estudios demostraron que los colorantes certificados reaccionan con las drogas. Ciertos azúcares, como la dextrosa, la lactosa y la sacarosa, demostraron incrementar el índice de decoloración del FD&C Azul #2. También se formaron complejos insolubles cuando se combinaron compuestos de amonio cuaternario con el FD&C Azul #1.

Resumen

La evaluación de preformulación de nuevas drogas se convirtió en una parte integrante del proceso de desarrollo. El conocimiento acabado de las propiedades fisicoquímicas de la nueva droga en estudio proporciona al farmacéutico encargado del desarrollo, los datos esenciales para la creación de formas farmacéuticas estables y eficaces. Muchos de los problemas comentados y de las soluciones propuestas en

501

este capítulo son el resultado de la aplicación de los actuales conocimientos científicos vigentes en la ciencia farmacéutica. Estas capacidades, la aptitud creativa y la iniciativa científica proporcionan a la industria farmacéutica los elementos esenciales para el desarrollo de nuevos productos de drogas que contribuyan a mantener el proceso del cuidado de la salud en un máximo nivel de excelencia.

REFERENCIAS

1. Hussain A. *J Pharm Sci* 61:811, 1972.
2. Dittet LW, et al: *Ibid* 57:1146, 1968.
3. Dittet LW, et al: *J Pharm Sci* 57:1359, 1968.
4. Zingeman JP, et al: *Int J Pharm* 88:303, 1992.
5. Halekhan H, McCrune W: *J Pharm Sci* 58:911, 1969.
6. Ravin LJ, Higuchi T: *J Pharm Sci* 46:732, 1957.
7. Aguir A, Zelmer JE: *J Pharm Sci* 58:983, 1969.
8. Spiegel AJ, Noseworthy MM: *Ibid* 52:917, 1963.
9. Guitman DE, et al: *Ibid* 50:305, 1961.
10. Berge SM, Bighley LD, Mockhouse DC: *Ibid* 66: 1, 1977.
11. Felt J, Newton J: *Ibid* 59:688, 1970.
12. Hestand H, Smith D: *Powder Tech* 36:145, 1984.
13. Ravin LJ, et al: *J Pharm Sci* 67:1523, 1978.
14. Kearney AS, Mehta SC, Radebaugh GW: *Pharm Res* 9:1892, 1992.

BIBLIOGRAFÍA

Cartesosen JT: *Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms*, Wiley, New York, 1977.
Fiese EF, Hagen TA: *Prefomulation*. In Lachman L, Lieberman HA, Kang J, eds: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger, Philadelphia, Chap 8, 1986.
Leunberger H, Rohrer BD: *Pharm Res* 3:12, 1986.
Paulman R, Nguyen TH: *Analysis of protein drugs*. In Lee VHL, ed: *Peptide and Protein Drug Delivery*, Dekker, New York, Chap 6, 1991.
Wang YI, Hanson M: *J Parenter Sci Technol* 42 (25): 53, 1988.
Wells H: *Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances*, Ellis Horwood Ltd, Chichester, England, 1988.
Zuo SW ed: *Pharmaceutical Biotechnology: A Programmed Text*, Technomic Publ, Lancaster, PA, 1992.

El objetivo de un proceso de esterilización consiste en destruir o eliminar microorganismos presentes en un objeto o en una preparación, asegurarse de que ese objetivo ha sido cumplido con un muy alto nivel de probabilidad y de que el objeto o la preparación se encuentran libres de riesgos de infección. En la actualidad, el objetivo aceptado para un proceso de esterilización consiste en que la probabilidad de hallar una unidad no estéril sea de menos de una en un millón. Es decir, que este proceso (incluyendo producción, conservación, despacho, etc.) proporcionará un Nivel de Garantía de Esterilidad (SAL) igual o mayor de 10⁻⁶.

La variedad y cantidad de productos estériles y envases relacionados con la salud pública aumentaron en forma continua y sufrieron modificaciones en los últimos años. En consecuencia, las técnicas de esterilización debieron adaptarse a esta realidad cambiante. Algunas de estas modificaciones también fueron consecuencia de la reformulación de los requerimientos y pautas generales establecidos por organismos reguladores y asesores.

Hasta hace relativamente poco tiempo, las pruebas de esterilidad de el producto terminado representaban el instrumento esencial para evaluar el éxito de un proceso de esterilización. Hoy en día, la calificación y la convalidación del equipo y el proceso realizado en ese equipo se consideran elementos esenciales. Este fenómeno deriva de las pautas generales de los sistemas de Calidad Total. Los estándares nacionales e internacionales que definen este sistema (ISO9000, EN29000, etc.) sostienen que "[...]la esterilización es un proceso especial en la medida en que su eficacia no puede verificarse mediante la simple inspección y evaluación del producto final [...]. Por este motivo, los procesos de esterilización deben crearse antes de ser utilizados, la eficacia debe ser controlada sistemáticamente y el equipo debe mantenerse en forma regular[...]".

El objetivo de este capítulo consiste en posibilitar una comprensión básica de los métodos de esterilización que se emplean actualmente en la industria farmacéutica y de los equipos con los cuales se implementan los siguientes métodos:

Método	Equipo
Esterilización con calor húmedo	Autoclaves con saturación de vapor Autoclaves con agua supercalentada Autoclaves con aire sobre vapor
Esterilización con calor seco	Esterilizadores de partículas Esterilizadores por túnel continuo
Esterilización química "en frío"	Oxido de etileno Peróxido de hidrógeno vaporizado Otros gases
Esterilización por radiaciones	Electromagnético Particulado
Filtración	Membranas

Definiciones

Las personas que llevan a cabo procesos de esterilización o manipulan productos estériles deben conocer los siguientes términos relacionados con la esterilización:

Antiséptico. Sustancia que detiene o evita el desarrollo de microorganismos inhibiendo su actividad sin necesidad de destruirlos.

Bactericida. Todo agente capaz de destruir microorganismos.

Bacteriostático. Todo agente que interrumpe o retarda el desarrollo de microorganismos.

Biocarga. Cantidad de microorganismos viables en un objeto o en una preparación que entra en un paso de la esterilización (generalmente se expresa en unidades formadoras de colonias por unidad de volumen).

Desinfección. Proceso que reduce la probabilidad de infección destruyendo los microorganismos vegetativos, pero por lo general sin destruir las esporas bacterianas. Este término suele aplicarse al uso de agentes químicos sobre objetos inanimados.

Darry Garfinkle
Marlin Henley