

Remington: Ciega Farmacia
...es un tratado de la teoría y la farmacología,
que contiene información esencial acerca de los medicamentos;
constituye además una guía de la responsabilidad farmacéutica;
en su calidad de especialista en información sobre tipo sanitario.
Es un texto y obra de consulta para farmacéuticos, profesionales
de las ciencias y médicas.

DIRECTORES

Alfonso R. Gennaro, President
Grafton D. Chase
Ara Der Marderosian
Glen R. Hanson
Daniel A. Hussar
Rippie
Schwartz
White
Link

AUTORES

Los 112 capítulos de esta edición fueron
escritos por los directores, por comité editorial
y por otros autores enumerados VII a I.

Gerente de edición

Asistente editorial

Coordinador

John E. Hoover, BSc (Pharm)

Bonnie Brigham Packer, RNC, B

Allen Misher 1985-1995

19ª edición

Publicado en el 175º año del
PHILADELPHIA COLLEGE OF PHARMACY AND SCIENCE

Remington

FARMACIA

TOMO 2

19ª edición

Alfonso R. Gennaro

Presidente del Comité Editorial y Director
Profesor de Química del Philadelphia College of Pharmacy and Science



EDITORIAL MEDICA
panamericana

MARCELO T. DE ALVEAR 2145 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO

características de los cristales. Es importante tener presente que la microfotografía solamente ofrece una indicación cualitativa de la distribución del tamaño de las partículas; siempre es necesario efectuar un análisis del tamaño de las partículas para obtener un cuadro más preciso de su distribución en cada lote de la sustancia química en particular.

Tamaño de las partículas

Los usos de los productos farmacéuticos en la forma de un compuesto finamente dividido son diversos. A partir del conocimiento del tamaño de las partículas, algunas drogas como la griseofulvina, la nitrofurantoina, la espironolactona, la penicilina-procaína y el fenobarbital, fueron formulados para optimizar su actividad. Otras drogas, formuladas en suspensión o sistemas de emulsión, en aerosoles para inhalación o formas farmacéuticas orales, pueden contener material finamente dividido como un componente esencial. Una de las propiedades físicas básicas comunes a todas estas sustancias finamente divididas es la distribución del tamaño de las partículas, es decir, la frecuencia con que ocurren partículas de diversos tamaños. Generalmente el fenómeno que reviste un mayor interés no es la característica de las partículas aisladas sino las características promedio de una gran cantidad de partículas. Sin embargo, es importante señalar que el conocimiento relacionado con el tamaño carece de valor a menos que se haya establecido una correlación adecuada con las propiedades funcionales de interés específico en la formulación de drogas. La bibliografía incluye numerosas investigaciones que demuestran la importancia del tamaño de las partículas. Se demostró que la velocidad de disolución, la velocidad de absorción, la uniformidad del contenido, el color, el sabor, la textura y la estabilidad dependen en mayor o menor grado del tamaño y la distribución de las partículas. En los trabajos de preformulación es importante establecer en una fase temprana el significado del tamaño de las partículas en relación con la formulación. Observaciones físicas preliminares a veces permiten detectar diferencias sutiles del color. Si éstas pueden atribuirse a diferencias de la distribución y al tamaño de las partículas es necesario definir esta distribución y recomendar que se preste más atención al tamaño de las partículas en la preparación de los futuros lotes de la droga. Este efecto también es evidente en la preparación de suspensiones de materiales de escasa solubilidad. A veces es posible observar diferencias entre los distintos lotes en el color de una suspensión posiblemente relacionadas con diferencias en el tamaño de las partículas. En ciertas ocasiones pueden aparecer cambios poco notables en el color o en la textura debido a la tendencia a la aglomeración de las partículas pequeñas.

Las velocidades de sedimentación y floculación en las suspensiones están supeditadas en parte al tamaño de las partículas. En las suspensiones desfloculadas concentradas las partículas de mayor tamaño se aso-

cian con un menor grado de sedimentación y las más pequeñas decantan con mayor rapidez. En las suspensiones floculadas las partículas se encuentran aglomeradas entre sí formando cúmulos que decantan según el tamaño del cúmulo y la porosidad de la masa agredada. Las suspensiones floculadas son las preferidas, dado que tienen una menor tendencia a formar conglomerados y se dispersan con mayor facilidad. En consecuencia, es evidente que la altura final del sedimento, H_s , asociada con la sedimentación de una suspensión depende del tamaño de las partículas. El cociente H/H_s , o el grado de suspensibilidad afectado por el tamaño de las partículas, representa una información valiosa para el formulador que contribuye a preparar una forma farmacéutica satisfactoria.

La velocidad de disolución de las partículas pequeñas por lo general es mayor que la de las partículas de mayor tamaño debido a que este parámetro depende del área de superficie en contacto con el medio líquido. Esta relación usualmente se describe con la ecuación de Noyes-Whitney modificada para la velocidad de disolución dA/dt :

$$\frac{dA}{dt} = \frac{KS(C_s - C)}{t} \quad (1)$$

en donde A es la cantidad de droga en solución, K es la constante de velocidad de disolución intrínseca, S es la superficie; C_s es la concentración de una solución saturada de la droga y C es la concentración en el momento t . La superficie de un objeto, independientemente de su forma, varía en relación inversamente proporcional a su diámetro y confirma el efecto mencionado anteriormente del tamaño de las partículas sobre la velocidad de disolución. Se observó que la solubilidad también depende del tamaño de las partículas. Hussain demostró la capacidad de una ecuación relacionada; la primera ley de Fick, para predecir las velocidades de disolución de polvos ligeramente hidrosolubles.¹ La primera ley de Fick puede formularse de la siguiente manera:

$$Q = (ASD)/h$$

en donde Q equivale a la cantidad de droga (en gramos) disuelta en el tiempo t , A es la superficie ocupada por el peso total de la muestra, S es la solubilidad de la droga (g/mL) en el medio de disolución, D es el coeficiente de difusión de la droga (cm^2/seg) y h es el espesor de la capa de difusión (cm).

Mediante el uso de valores determinados experimentalmente de $9 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{seg}$ y $50 \times 10^{-4} \text{ cm}$ para D y h , respectivamente, Hussain demostró una excelente correlación entre las velocidades de disolución calculadas en forma teórica y las determinadas en forma experimental. Dittert y col.² comunicaron datos para una droga experimental, el carbonato de 4-acetamidofenil 2,2,2-tricloroetil, que demuestran que la velocidad de disolución y, a su vez, la biodisponibilidad, eran afectadas por el tamaño de las par-

tículas. Aunque la cantidad final de la droga en solución puede no ser significativa con respecto a la dosis administrada, el formulador debe tener presente esta posibilidad. En el caso de drogas de escasa solubilidad es sumamente importante tomar en cuenta estos factores durante la planificación de la forma farmacéutica. Véase también el capítulo 34.

Las propiedades del flujo de drogas también pueden ser afectadas por el tamaño de las partículas, y la reducción del tamaño de las partículas hasta un grado extremo (menos de $10 \mu\text{m}$) puede ser desaconsejable en el caso de algunas sustancias químicas. El aire atrapado adsorbido en la superficie de estas partículas o las cargas eléctricas de superficie a veces confieren propiedades indeseables a la droga. Por ejemplo, el aire adsorbido a nivel de la superficie droga-partícula puede evitar la humidificación de la droga por el líquido circundante y la aglomeración de las partículas finas inducidas eléctricamente puede reducir la exposición de la superficie de la droga al medio de disolución circundante. Estos efectos actúan como pasos limitantes de la velocidad de disolución, dado que minimizan el contacto entre la superficie de la droga y el medio líquido.

El crecimiento de los cristales también depende del tamaño de las partículas. Las partículas más finas tienden a disolverse y, ulteriormente a recrystallizar y adherir a partículas de mayor tamaño. Este fenómeno se conoce con el nombre de *maduración de Ostwald*. Pueden utilizarse sistemas coloidales protectores para evitar esta nucleación. Los preformuladores pueden proporcionar información relacionada con la eficacia de los distintos coloides de suma importancia para el formulador que cumple la tarea de preparar una forma farmacéutica en suspensión.

La reducción del tamaño de las partículas puede ser deletérea para algunas sustancias químicas. El aumento de la superficie mediante el triturado u otros métodos puede conducir a la rápida degradación de un compuesto. Las sustancias químicas también pueden experimentar una transformación polimórfica durante el proceso de trituración. El preformulador debe tener presente de manera constante estos problemas potenciales, y siempre que se decida reducir el tamaño de las partículas se deben controlar las condiciones y evaluar el perfil de estabilidad. En caso que se presente un problema, el preformulador tiene la responsabilidad de tomar debida nota de él y tratar de resolverlo antes de que la sustancia química llegue al farmacéutico que hace formulación.

La absorción gastrointestinal de una droga de escasa solubilidad puede ser afectada por la distribución del tamaño de las partículas. Si la velocidad de disolución de la droga es menor que la velocidad de difusión hasta el sitio de absorción y que la velocidad de absorción propiamente dicha, el tamaño de las partículas de la droga reviste gran importancia. Las partículas de menor tamaño deberían aumentar la velocidad de disolución y de ese modo acrecentar la velocidad de absorción gastrointestinal. Una de

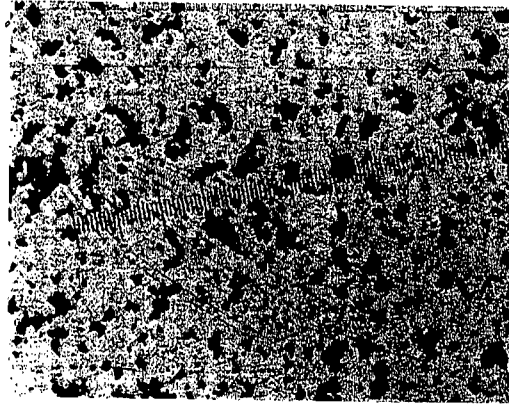
las primeras observaciones de este fenómeno se efectuó con la sulfadiazina. La determinación de los niveles sanguíneos demostraron que la droga en suspensión con partículas de 1 a $3 \mu\text{m}$ se absorbía en forma más rápida y eficiente que una suspensión que contuviese partículas siete veces más grandes. Los máximos niveles sanguíneos fueron aproximadamente un 40% más altos y se observaron dos horas antes. La mayor biodisponibilidad asociada con la reducción del tamaño de las partículas también se observó con la griseofulvina. El grado de absorción de una dosis oral aumentó 2,5 veces cuando la superficie aumentó aproximadamente 6 veces. La griseofulvina micronizada posibilita una reducción de la dosis en el orden del 50% para obtener una respuesta clínica satisfactoria.

Por otra parte, se observó que en el caso de la nitrofurantoina existía un tamaño óptimo de las partículas que minimizaba los efectos colaterales sin afectar la respuesta terapéutica. En realidad existe un producto comercial disponible que contiene partículas grandes. En el caso del cloramfenicol, el tamaño de las partículas virtualmente no ejerce ningún efecto sobre la absorción total pero afecta en forma significativa la velocidad de aparición de los niveles sanguíneos máximos del fármaco. Después de la administración de partículas de $50 \mu\text{m}$ así como de partículas de $200 \mu\text{m}$ se observaron niveles sanguíneos máximos en el curso de 1 hora; con partículas de $400 \mu\text{m}$ los niveles máximos se observaron en 2 horas; con partículas de $800 \mu\text{m}$ produjeron niveles máximos a las 3 horas. Las cuatro preparaciones se asociaron con la misma disponibilidad fisiológica, lo que implica que la absorción del cloramfenicol es uniforme en un segmento significativo del tracto intestinal.

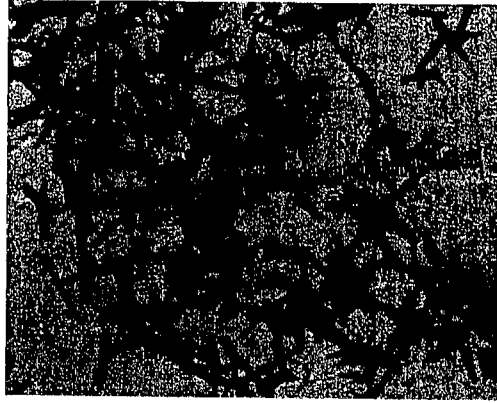
La reducción del tamaño de las partículas también puede originar respuestas adversas. Por ejemplo, las partículas finas de la prodrga carbonato tricloroetil resultaron más tóxicas en los ratones que las partículas regulares y grandes.³ El aumento de la superficie para las drogas hidrosolubles y posiblemente para las drogas básicas débiles aparentemente reviste escasa importancia. La absorción de bases débiles por lo general está limitada por la velocidad del tiempo de vaciamiento gástrico más que por la disolución. Como lo mencionamos antes, el tamaño de las partículas es importante solamente cuando el proceso de absorción es limitado por la velocidad de disolución en los líquidos gastrointestinales.

El comentario previo consideró el efecto del tamaño de las partículas de la droga y su relación con la formulación. El tamaño de las partículas de los componentes inertes merece cierta consideración. Cuando el interés se centra en el tamaño de las partículas deben evaluarse todos los componentes utilizados en la preparación de la forma farmacéutica y deben efectuarse algunas recomendaciones relativas a su control antes del desarrollo en gran escala de una forma farmacéutica. Se recomienda firmemente determinar, optimizar, monitorear y controlar el tamaño

379



Forma I
Suspensión inicial



Forma I
Suspensión después de las 6 horas

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

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

Polimorfismo

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

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

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

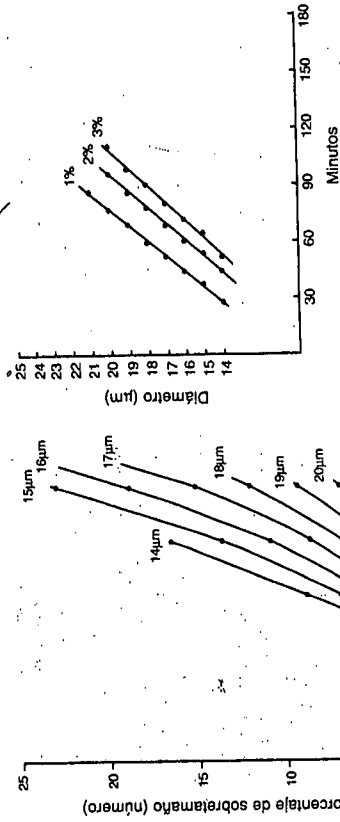


Fig. 83-6. Velocidad de crecimiento de la Forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

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

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

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

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

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

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

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

céuticos. Se llevaron a cabo estudios extensivos de polimorfismo con esteroides, barbitúricos, antibióticos 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 tabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vítreo, la estabilización de las formas metaestables, los rangos de estabilidad térmica para cada polimorfo, las solubilidades, el método de preparación de cada forma, los efectos de la micronización o la preparación de tabletas y la interacción con los componentes de la formulación.

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

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

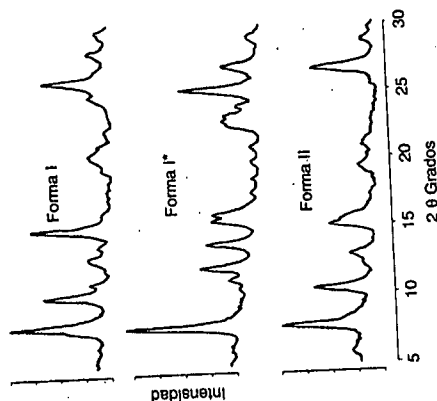


Fig. 83-9. Difractogramas de rayos X para las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

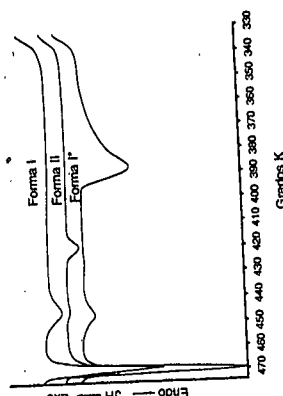


Fig. 83-8. Termogramas para las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

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 absorbió bien; sin embargo, cuando el compuesto era preparado en suspensión se observaba una reversión de la forma metaestable en una forma cristalina más estable que determinaba una absorción deficiente.

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

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

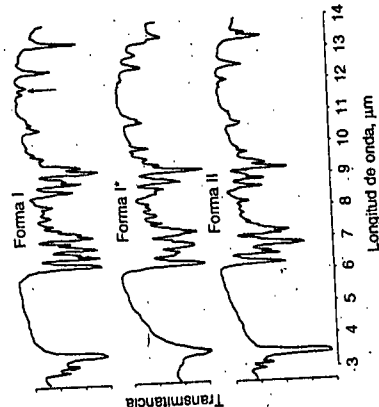


Fig. 83-10. Espectros infrarrojos de las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

donde 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 endotérmicos, exotérmicos 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 Hinchey⁶ 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) **enantiótopico**: una forma polimórfica puede convertirse reversible en otra a través de una modificación de la temperatura o la presión, por ejemplo, el azufre y 2) **monotrópico**: una forma polimórfica es inestable en cualquier condición de temperatura.

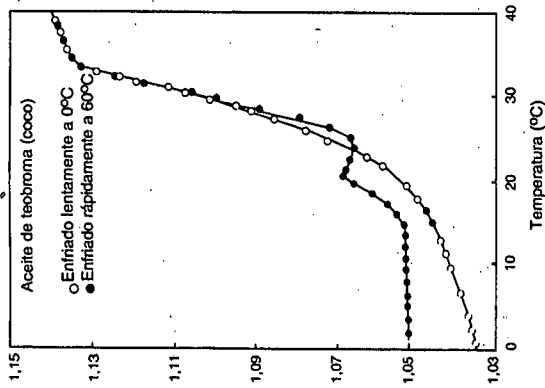


Fig. 83-7. Curvas dilatométricas; aceite de teobroma (coco) con enfriamiento lento y rápido.

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

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

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

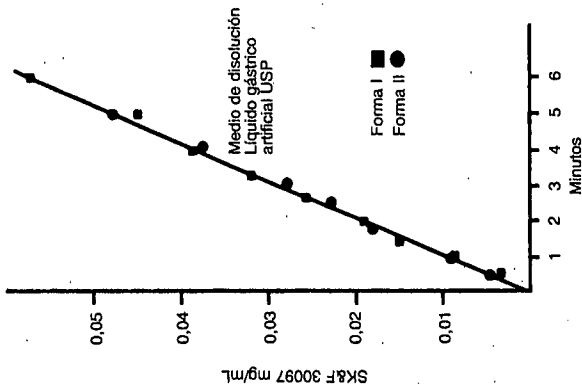


Fig. 83-11. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en el líquido gástrico artificial.

vía oral en una forma farmacéutica sólida. Pruebas ulteriores en animales de experimentación confirman 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:

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

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

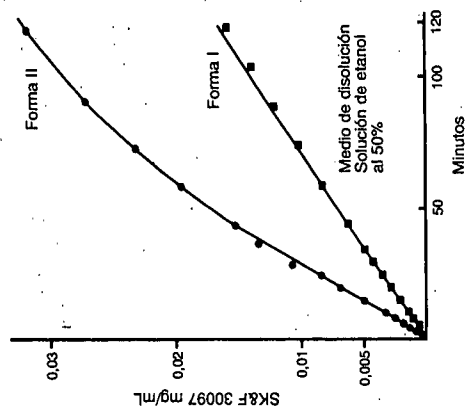


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en una solución de etanol al 50%.

velocidades de disolución de las distintas formas polimórficas. Entonces, la velocidad de disolución es directamente proporcional a C_s; la solubilidad de saturación y las diferencias en la solubilidad pueden relacionarse con sus energías libres.

Se determinó el comportamiento de solubilidad y disolución de varios polimorfos del palmitato de clorfenicol. 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 metastable 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 valores 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:

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

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

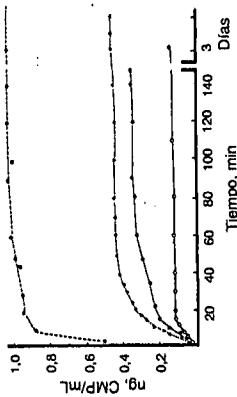


Fig. 83-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B del palmitato de clorfenicol en alcohol t-butílico al 35% y en agua a 30°C y 38°C. Símbolos: polimorfo A, 30°C, O—O; polimorfo B, 30°C, A—A; polimorfo A, 38°C, O—O; polimorfo B, 38°C, A—A.

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

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

Cuadro 83-1. Valores termodinámicos calculados para los polimorfos A, B y C del palmitato de clorfenicol⁷

Polimorfo	Temperatura de transición (°C) a la forma A	Calor de la solución, kcal/mol	ΔG _r , cal/mol*	ΔS ₃₀ , eu	ΔS ₃₈ , eu*
A	88	21.8	—	—	—
B	50	15.4	-774	-18	-17
C	50	17.2	-465	-13	-14

* Calculado para la conversión al polimorfo A.

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

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

las diferencias de energía libre, ΔG_r. El cuadro 83-1 también incluye las diferencias de energía libre calculadas para los polimorfos. Los cambios de entalpía también pueden determinarse para las diversas transiciones mediante la sustracción del calor de solución derivado de la forma estable del de la forma metastable. Además, en presencia de una temperatura dada T, la entropía para la transición de polimorfos puede evaluarse mediante la siguiente relación:

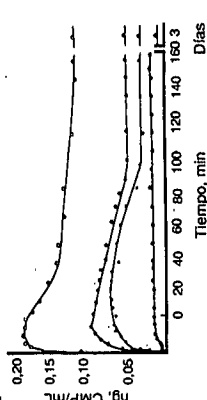


Fig. 83-13. Curvas de disolución del polimorfo C del palmitato de clorfenicol en alcohol t-butílico al 35% y en agua a 30°C, 20°C, 15°C y 6°C. Símbolos: 30°C, O—O; 20°C, A—A; 15°C, Δ—Δ; 6°C, Δ—Δ.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

2020

Bogotá D.C., Noviembre 24 de 2010

Abogado

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

REFERENCIA:	Radicación No.	2003-031209
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	7

TÍTULO "MONOHIDRATO CRISTALINO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN PARA LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO"

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 45-60, el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 149-150 y los argumentos del solicitante.

Objeto de la Invención

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un compuesto cristalino de bromuro de tiotropio estable, altamente puro y con tamaño de partícula uniforme.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina monohidratada de bromuro de tiotropio.

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

El solicitante presenta un documento radicado el 15-10-2010 para sustentar el recurso interpuesto el 28-07-2010. Esta Superintendencia aclara que el término para interponer recurso de reposición es de 5 día hábiles luego de recibida la notificación. En consecuencia los documentos radicados se encuentran fuera de los términos y no son aceptados.

1. Dice el solicitante que: *"(...) la combinación de D1 con D2 es inadecuada, y no conduce a la invención reivindicada. Así mismo, se demuestra que el examinador está haciendo un análisis en retrospectiva de la solución propuesta por la presente invención, pues deriva de D1 y*

Exp 2003 031209

D2 una serie de elementos no explícitos y aislados que en realidad, aún combinados, no llevarían a la persona versada en la materia a la presente invención.

(...)se debe tener en cuenta que no había sugerencia alguna en el estado del arte en relación con que el bromuro de tiotropio conocido no resultaría el óptimo con respecto a la eficiencia terapéutica por vía inhalativa. Por consiguiente, este conocimiento no puede tenerse como obvio a partir de las enseñanzas de las anterioridades citadas.” (folio 233)

Se aclara al solicitante que esta Oficina no está haciendo un análisis retrospectivo como es su afirmación, ya que los documentos D1 y D2 corresponden al arte previo a la fecha de prioridad de la presente solicitud. Igualmente, se reitera que D1 y D2 reúnen información suficiente que le sugiere al experto en la materia el desarrollo de diversas estructuras cristalinas; ya que como se evaluó en el nivel inventivo D1 divulga en el ejemplo 4 la obtención de bromuro de tiotropio en forma de cristales por precipitación (folio 155, ejemplo 4). Igualmente D2 enseña que el bromuro de tiotropio puede estar contenido en una forma farmacéutica adecuada para inhalación pulmonar y el tamaño de partícula adecuado para dichas formulaciones (folio 162 línea 30 y folio 164 línea 17), con el fin de optimizar la actividad y la estabilidad del medicamento. En consecuencia D1 y D2 junto con el conocimiento técnico, permiten lograr la presente solicitud.

2. Afirma el solicitante que: *“(...) para obtener el monohidrato del producto reivindicado (el cual se encuentra actualmente en el mercado), le tomó al solicitante más de diez años a partir de la presentación de la primera patente relacionada con el bromuro de tiotropio. Por lo tanto, si el bromuro de tiotropio revelado en el estado del arte hubiera sido adecuado para el mismo desarrollo, dicho tiempo de trabajo necesariamente hubiera resultado mucho más corto.*

Aún más, deseamos poner de presente que aunque la persona versada en la materia estuviera consciente de la posibilidad teórica de que los polimorfos, hidratos y solvatos de cierto compuesto pudieran existir, dicha persona medianamente versada en la materia, no podría predecir fácilmente si una forma conocida cumpliría con los requerimientos de un producto terapéutico administrado por vía inhalativa”. (folio 234)

Se aclara al solicitante que esta Superintendencia no desconoce el tiempo invertido en el desarrollo de la presente composición. Sin embargo, es bien conocido por la persona versada en la materia que es una tarea rutinaria la identificación de los diversos polimorfos de un sólido y los solvatos o pseudopolimorfos del mismo al igual que la posterior determinación de las aplicaciones de estos productos. De hecho farmacia de Remington¹ que es un libro de texto reconocido en el ámbito farmacéutico afirma que 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”* (folio 380, pág. 2226). Este mismo texto argumenta que *“La tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina, y describe los procedimientos generales para inducir la cristalización en forma metaestable”*

¹ GENNARO A. “Remington Farmacia”. Editorial medica panamericana. 1995, Tomo 2. Pág. 2227-2231

(folio 380, pág. 2227). En consecuencia la develación de nuevas estructuras polimórficas es un trabajo rutinario del preformulador, al igual que la determinación de las propiedades físicas del cristal obtenido y su aplicación farmacéutica.

Finalmente se aclara al solicitante que es conocido que el crecimiento de los cristales también depende del tamaño de las partículas. Las partículas más finas tienden a disolverse y ulteriormente a recrystalizar y adherirse a partículas de mayor tamaño. Este fenómeno se conoce con el nombre de maduración de Ostwald (ver Remington folio 379, pág. 2223). En consecuencia, la elección del bromuro de tiotropio con un tamaño de partícula óptimo para administración por vía inhalativa es un proceso obvio y rutinario en formulación.

3. Argumenta el solicitante que: *"(...) el Examinador asume de manera retrospectiva que una persona versada en la materia buscaría polimorfo en vista de lo enseñado en el estado del arte, lo cual no es correcto ya que al no tener conocimiento de la presente invención, una persona versada en la materia no lo consideraría necesario, ya que no había sugerencia alguna de que el bromuro de tiotropio, de acuerdo con el estado del arte, pudiera no ser el óptimo para formulaciones en polvo.*

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que la presente solicitud en ningún momento se trata de un polimorfo de la forma cristalina del compuesto conocido en el estado del arte, sino que la forma del estado del arte debes ser convertida en un solvato, a saber, el monohidrato. De esta manera, en el estado del arte no se indicaba ni se sugería que la forma de tiotropio podría presentar polimorfos, y aún si lo sugiriera, la presente solicitud no reclama un polimorfo." (folio 235)

Se reitera al solicitante que el estudio realizado a la presente solicitud no es retrospectivo, los documentos allegados corresponden al estado de la técnica previo a la prioridad reclamada y que eran del acceso del público antes de la presentación de la solicitud [los cuales son comúnmente consultados por el experto en la materia que este interesado en esta temática.] Del mismo modo y como se explicó en la evaluación del nivel inventivo la información contenida en dichos documentos direcciona al experto en la materia al monohidrato reclamado, puesto que D1 divulga compuestos entre los que se encuentra el bromuro de tiotropio (Ver folio: 119, líneas 15-20) y D2 enseña composiciones farmacéuticas que contienen bromuro de tiotropio adecuadas para inhalación pulmonaria y sugiriendo también, que el diámetro medio de las partículas adecuando para inhalación esta en el rango 0.05 a 11 μm o de 15 a 200 μm (folio 162 línea 30 y folio 164 línea 17). Si bien D1 y D2 no tratan de forma específica el monohidrato de bromuro de tiotropio, [dichos documentos en su conjunto proporcionan información suficiente, para llegar al producto reclamado en la presente solicitud, como se estableció en la evaluación de nivel inventivo del oficio de negación y como se ha venido aclarando en la presente respuesta.]

4. Sostiene el solicitante que: *"(...) en la presente solicitud no se buscaban solamente tamaños de partícula y formas que concedieran mayor estabilidad, sino que era necesario aprender durante el desarrollo del producto que el bromuro de tiotropio del estado del arte no era el ideal*

con respecto a la propiedades de crecimiento de cristal, lo que podría tener un efecto negativo en la calidad del producto. Es por esta razón que se debe reconocer la altura inventiva a la presente solicitud, pues fue gracias a la misma que se encontró lo anterior y que se determinó que la forma reclamada en la presente solicitud existe y posee las propiedades adecuadas." (folio 236)

"(...) una persona versada en la materia, partiendo de la forma de bromuro de tiotropio del estado del arte, no habría considerado la enseñanza de D1 en donde se sugería la posibilidad de la formación de estructuras cristalinas a partir de su estado amorfo, ni hay indicación alguna en el estado del arte de que pudiera serlo. En consecuencia, debido a que el supuesto punto de partida expuesto por el Examinador no existe, las conclusiones a las cuales se llega a partir del mismo, se deben considerar como erróneas." (folio 236)

Se aclara que a partir del estado de la técnica D1 que divulga el bromuro de tiotropio y D2 que divulga composiciones farmacéuticas que contienen este compuesto, sumado a los conocimientos generales sobre polimorfismo y formación de cristales e hidratos, como los divulgados en Remington², el experto en la materia hubiese logrado el hidrato reclamado ya que como se indicó anteriormente la obtención de polimorfos y solvatos es una labor rutinaria en preformulación. Igualmente, la Farmacia de Remington que es un texto reconocido en el ámbito farmacéutico enseña que una de las técnicas para obtener un polimorfo es la recrystalización de una solución del mismo mediante enfriamiento (folio 380, pág. 2227). 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. También es conocido que durante el proceso de cristalización, algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en estado cristalino, los cuales se denominan solvatos. Cuando se utiliza agua como solvente, pueden formarse hidratos como era de esperarse en el presente caso ya que el solvente utilizado para la recrystalización fue agua.

5. Dice el solicitante que: "(...) consideramos que ese Despacho no ha comprendido los datos suministrados a lo largo del trámite de la presente solicitud, ya que si bien, es trivial el hecho de molar formas cristalinas de manera tal que se obtenga el tamaño de partícula deseado, es imprescindible saber si dicha forma cristalina permanecería estable al molarla. Adicionalmente, no es predecible el hecho de que el material molido permanezca siendo el mismo, debido a que los materiales molidos muestran tendencias a crecer y el crecimiento del cristal es un proceso completamente indeseado, debido a las consecuencias en la disminución de la eficiencia de los ingredientes activos administrados por vía inhalativa. Por lo tanto, era impredecible que el bromuro de tiotropio del estado del arte mostrara una tendencia más alta al crecimiento del cristal. Igualmente, era impredecible para una persona versada en la materia que la forma reclamada en la presente invención no mostrara dicha propiedad negativa de la tendencia al crecimiento del cristal." (folio 237).

² GENNARO A. "Remington Farmacia". Editorial medica panamericana. 1995, Tomo 2. Pág. 2227-2231

4 Como bien lo afirma el solicitante el determinar la estabilidad de una sustancia triturada a determinado tamaño promedio de partícula, es una actividad rutinaria en formulación. Igualmente como ya se discutió, para esta Superintendencia, la presente solicitud no reclama un producto con un tamaño de partícula determinado si no un monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio, así que la estabilidad del producto triturado no le otorga nivel inventivo al solvato reclamado. De otro lado, D2 divulgaba que un diámetro adecuado de partícula para inhalación es de 0.05 a 11 µm (folio), lo cual le sugiere al experto en la materia lograr este tamaño de partícula.

6. Afirma el solicitante que "(...) si se tiene en cuenta que el monohidrato de la presente solicitud no es tan sencillo de obtener como el Examinador parece entender, ya que si se observan con detenimiento los ejemplos de la solicitud, en donde se tiene que el monohidrato reivindicado es obtenido en condiciones de secado muy suaves, se obtiene una forma anhidra completamente diferente a la reivindicada." (folio 238).

4 Como ya se explicó, el estado de la técnica D1 y D2 dan información suficiente para que junto con los conocimientos técnicos comunes, le permiten a la persona versada en la materia lograr el hidrato reclamado. Del mismo modo se reitera que el desarrollo de cristales como el monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio de la presente solicitud, es una tarea rutinaria del preformulador luego de determinar que un producto existe en más de una forma cristalina, en donde se deben controlar entre otros factores el solvente de cristalización y la velocidad de cristalización (Ver Remington folio 381, pág. 2229) .

7. Afirma el solicitante que: *"(...) la oficina de patentes de Perú no solo reconoce el nivel inventivo de la presente invención si no que desvirtúa los fundamentos bajo los cuales su Despacho deriva la ausencia de nivel inventivo de la misma" (folio 239).*

Con respecto al argumento del solicitante esta Superintendencia aclara que las decisiones que toma esta oficina son autónomas e independientes de los estudios realizados en otros países.

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 – 7, folios 149 – 150.

Bogotá D.C., Noviembre 24 de 2010

CONCEPTO TÉCNICO 3479	DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)	EXAMINADOR TÉCNICO 202073
-----------------------------	--------------------------------------	---------------------------------