

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-97215- -10	FECHA: 2013-12-23 11:47:58
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
HUMBERTO RUBIO CAMACHO

Asunto: Radicación: 11-97215- -10
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 23528
 Folios: 8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/023122				
Fecha de Presentación Internacional	03/02/2010				

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:	Radicado No. 11-097215-00000-0000	2/08/2011
Reivindicaciones:	Radicado No. 11-097215-00000-0000	2/08/2011
	Radicado No. 11-097215-00008-0000	23/08/2013
Oposiciones:	Radicado No. 11-097215-00006-0000	17/05/2013
Respuesta del solicitante:	Radicado No. 11-097215-00009-0000	23/08/2013
Prioridad:	US 61/149,402	3/02/2009

2. Análisis de la Prioridad

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

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

El objeto de reivindicación 13 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuandola solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Para el caso de la presente solicitud se estudiaran las reivindicaciones 1 a 17 (Radicado No. 11-097215-00008-0000).

Título de la solicitud: “ FORMA CRISTALINA DEL FOSFATO DE DIHIDRÓGENO (R)-3-(4-(2-(2-METILTETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-5-IL)-3-FLUOROFENIL)-5-HIDROXIMETIL OXAZOLIDIN-2-ONA”

El problema planteado en esta solicitud consiste en proveer compuestos útiles para evitar el crecimiento de bacterias o para tratar infecciones bacterianas más estables y no higroscópicos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos cristalinos de fosfato de dihidrógeno (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona con un 96% de pureza.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/675; C07D413/14.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 reclama “Partículas cristalinas” las cuales son caracterizadas por la pureza del agente, lo cual no se considera una característica técnica de un cristal al igual que los “restos de partículas” o subproductos los cuales son impurezas y no características. Un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación, por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar 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°.
3. Las espectroscopías Raman e IR.
4. La espectroscopía RMN-C13
5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC

La difracción de rayos X es la técnica más útil para el estudio del polimorfismo en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos

polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado.

La reivindicación 7 reclama “Una mezcla de reacción”, esta expresión es ambigua y no limita el alcance de la solicitud, adicionalmente esta no hace referencia a un producto o a un proceso por lo cual no existe claridad en el objeto de la reclamación. Del mismo modo, la expresión “una base” es una descripción funcional que abarca cualquier agente conocido o que pueda desarrollarse que posea dicha característica lo que implica una ilimitada cantidad de materia y le resta concisión y claridad a la solicitud.

La reivindicación 14 reclama un proceso para fabricar las partículas cristalinas caracterizado porque comprende secar “las partículas cristalinas”. Este método carece de claridad ya que no se define cuáles son las partículas que se someten a secado, adicionalmente la solicitante no establece adecuadamente el proceso reclamado, el cual debe caracterizarse por el conjunto de etapas secuenciales que permite convertir los elementos de entrada en un producto.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

Dice el opositor que esta solicitud incumple los requisitos de patentabilidad ya que pretende reclamar una forma cristalina, la cual no es patentable a la luz de la normatividad andina. Agrega la opositora que el polimorfismo es una propiedad inherente a la materia en su estado sólido, por lo cual no se crean, sino que se descubren por lo que los mismos no se consideran invenciones.

La solicitud carece de los requisitos para otorgársele el privilegio de patente de invención, particularmente en materia de Novedad y/o Nivel inventivo si se tiene en cuenta la materia revelada entre otros, en documentos como WO2005/058886, LUCIO VERA-CABRERA ET AL: "In Vitro Activities of DA-71S7 and DA-7218 against Mycobacterium tuberculosis and Nocardia brasiliensis" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, OC, US LNKD- 001: 10. 1128/AAC.OQ571-06, vol. 50, no. 9, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 3170-3172, XP002577837 ISSN: 0066-4804.

Respuestas del Solicitante

La sociedad solicitante argumenta que el documento WO2005/058886 contiene una cantidad no detectable de los compuestos 600025, 600042 Y 600043, que corresponden a los compuestos incluidos en la nueva reivindicación 1 que se adjunta a este escrito. Por lo tanto, respetuosamente sostenemos que la novedad de la presente solicitud no se ve afectada por el documento WO2005/0588886 y por tanto las nuevas reivindicaciones contienen nivel inventivo y novedad.

Por otra parte, el Informe de búsqueda internacional indica que el documento de Vera-Cabrera es relevante para las reivindicaciones 14 a 19 y 21, las cuales están dirigidas a una composición farmacéutica (reivindicaciones originales 14 a 19), ya un método para el tratamiento de una infección bacteriana (reivindicación original 21). En la página 1, tercer párrafo del documento de Vera-Cabrera se establece que "DA-7157 y DA-7218 son obtenidos de Dong-A Pharmaceutical Company, Ud. Por lo tanto, se sostiene que el mismo análisis realizado para el documento WO2005/0588886 podría aplicarse al documento de Vera-Cabrera, para las correspondientes reivindicaciones modificadas, para los mismos cuatro compuestos. Por lo tanto, respetuosamente sostenemos que la novedad de la presente solicitud no se ve afectada por el documento de Vera-Cabrera. Con el fin de superar cualquier objeción futura, se presenta una modificación voluntaria de las reivindicaciones originales en el que se ha limitado el alcance de

las reivindicaciones. Estas modificaciones se realizan conforme lo establece el Art.34 de la Decisión 486. Por lo tanto, y de acuerdo a los antecedentes aportados, se hace presente que las reivindicaciones modificadas que se acompañan son novedosas frente a lo divulgado en los documentos del estado de la técnica.

Concluye la solicitante que la presente solicitud cumple con todas las exigencias legales y debe ser concedida por esta entidad.

Respuesta del Examinador Técnico

Esta Superintendencia encuentra que efectivamente el documento WO2005058886 presentado por la opositora, afecta la patentabilidad de la solicitud en su nivel inventivo; por lo que esta Oficina encuentra fundada la oposición presentada.

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: 3 de febrero de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2005058886	“Novel oxazolidinone derivatives”	30 / junio/ 2005
D2	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON. Vol. 2. 17ª Edición, Editorial Médica Panamericana. Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (Págs.1912-1920,1922-1923).	76. Preformulación Polimorfismo Formación de sales.	1987

El documento D1^[1] discute derivados de oxazolidinona sus sales y composiciones que los contienen los cuales son agentes antibacteriales (resumen), De manera específica, la anterioridad divulga el compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona (Pág. 16, compuesto 73), su proceso de elaboración y purificación (Págs. 48 y 62) y composiciones que lo contienen.

La anterioridad D2 se refiere al estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras (Págs. 1912-1920, 1922-1923).

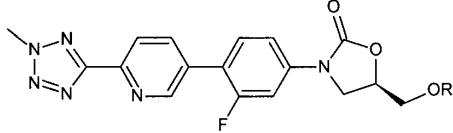
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en partículas cristalinas de fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona

¹URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005058886&KC=&FT=E&locale=en_EP

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

Características esenciales	D1	D2
Partículas cristalinas de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona	Compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona (Pág. 16, compuesto 73)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo consiste en la capacidad de cualquier elemento o compuesto para permanecer en el estado sólido en más de un sistema cristalino.
Una composición farmacéutica que comprende un liofilizado de la mezcla de reacción que comprende el compuesto  en que R = PO(ONa)₂.	Una composición que comprende los derivados de oxazolidinona y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (Reiv. 16, Pág. 15 compuesto 59)	Divulga las técnicas de caracterización de las estructuras cristalinas, entre las que se encuentran la difracción de rayos X como una metodología convencional (pág. 2226 a 2228)
Una mezcla de reacción que comprende las partículas cristalinas y una base	El cristal es disuelto en una mezcla de metanol cloroformo y se adiciona metóxido de sodio (base) (Pág. 57, líneas 14 a 19)	La tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. (Pág. 2227)
Un proceso para fabricar las partículas cristalinas caracterizado porque comprende secar las partículas	Un proceso para preparar el cristal de fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona donde la mezcla de reacción es deshidratado (Págs. 48)	Divulga los procedimientos comunes para inducir la cristalización en forma metaestable entre los que se encuentra la recrystalización. (Pág. 2227)

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office²) posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que divulga el compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona (Pág. 16, compuesto 73), su proceso de elaboración y purificación (Págs. 48 y 62) y composiciones que lo contienen. . Esta anterioridad igualmente enseña que este tipo de compuestos poseen actividad antibacterial (Resumen).

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

La solicitud se diferencia de D1 en que la forma cristalina del compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil

2 <http://medical.wesrch.com/page-summary-pdf-ME1XXFXMHJWLR-patenting-polymorphs-in-europe-2>

oxazolidin-2-ona reivindicada, consiste en que la presente solicitud divulga un patrón de difracción de rayos X mientras que en la anterioridad no se especifica dicho patrón.

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

El Efecto Técnico que logra la nueva configuración cristalina no se puede determinar, debido a que la solicitud carece de información que permita establecer alguna ventaja funcional o farmacológica con relación a lo divulgado en el estado de la técnica.

4. 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 alternativa del compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona.

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

De acuerdo con la información suministrada en la descripción, las figuras 1 a 5 representan respectivamente el espectro FT-Raman, el espectro de difracción de rayos X, el DSC, el espectro ^1H NMR y el espectro TG-FTIR y la Isoterma de absorción de vapor de agua de la forma cristalina 1 del compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona objeto de la presente solicitud, que si bien no se encuentran divulgados en el estado de la técnica, dicha información es simplemente una manera de caracterización del cristal y no permite establecer que se haya resuelto algún problema mediante esta estructura cristalina, o que la misma posea un efecto sorprendente o inesperado en relación con el compuesto ya conocido.

Por lo tanto, se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con propiedades mejoradas de la nueva forma cristalina 1 ($\text{R}=\text{PO}(\text{OH})_2$) del compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de la actual solicitud, con relación al compuesto divulgado en D1.

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

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Pág. 227, primera columna, primer párrafo).

Adicionalmente, el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de una molécula, tales como la fusión, el calentamiento, la sublimación, calentamiento de la solución y la recristalización (Pág. 2227dos columnas) y además da a conocer que existen métodos por medio de los cuales es posible obtener dichas formas cristalinas en cantidades mayores (Pág. 2227 último párrafo). 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 lo divulgado en el documento D1, el cual da a conocer el compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar posibles formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Pág. 2228). De tal manera que no es posible concluir que la identificación de la nueva forma cristalina envuelva actividad inventiva, como quiera que este compuesto y su actividad antimicrobiana habían sido divulgados con anterioridad; es decir, la identificación de la nueva forma cristalina reclamada y caracterizada fisicoquímicamente mediante la técnicas anteriormente descritas, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la forma cristalina del compuesto compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona reclamado, con respecto al cristal ya conocido con anterioridad, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado a una mejora en sus propiedades. Por lo cual el cristal reclamado las composiciones y el proceso de las reivindicaciones 1 a 12 y 14 a 17 no son inventivos.

9. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005058886	1 a 12 y 14 a 17	Nivel inventivo
D2	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON. Vol. 2. 17ª Edición, Editorial Médica Panamericana. Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (Págs.1912- 1920,1922-1923).	1 a 12 y 14 a 17	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 del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

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

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



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-12-31

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo

CAPÍTULO 83

Preformulación

Galen W. Radebaugh

Louis J. Ravin

La selección racional de nuevos compuestos de drogas potenciales desde el proceso de descubrimiento y su preparación en formas farmacéuticas con una biodisponibilidad elevada y constante adquirió una importancia central en la industria farmacéutica. Los motivos consisten en el tiempo y los costos necesarios para el descubrimiento y el desarrollo de nuevas drogas; el costo de las sustancias químicas; la cantidad creciente de drogas con problemas de solubilidad y de biodisponibilidad; el advenimiento de proteínas y péptidos sumamente potentes derivados de la biotecnología; los cambios de las propiedades fisicoquímicas de una droga entre los distintos lotes y las múltiples fuentes de drogas y productos farmacéuticos.

Las estadísticas indican que la probabilidad de que un nuevo compuesto sintetizado en el proceso de descubrimiento devenga un producto farmacéutico comercialmente viable es menor de 1/10.000. Esta baja probabilidad se debe a muchas razones, entre ellas varias relacionadas con factores científicos y de comercialización. Otros motivos consisten en la selección de compuestos para su desarrollo que se asocian con características fisicoquímicas inadecuadas (p. ej., la inestabilidad o la insolubilidad) que en última instancia determinan una baja biodisponibilidad o eficacia en estudios clínicos humanos. A menudo las soluciones a estos problemas se encuentra en el proceso de preformulación, en el cual se determinan las propiedades físicas, químicas y mecánicas de las drogas.

El estadio de la investigación y el desarrollo en el cual comienza la preformulación puede afectar en gran medida la probabilidad de que un nuevo compuesto devenga un producto farmacéutico comercialmente viable. En general, cuanto antes se disponga de los datos de preformulación más pronto podrán adoptarse las decisiones acerca de la naturaleza de las propiedades fisicoquímicas y la manera en la que éstas podrían afectar el desarrollo potencial de una posible nueva droga. Por ejemplo, cuando los científicos que participan en el proceso de preformulación trabajan estrechamente ligados con los científicos responsables del proceso de descubrimiento es posible utilizar datos de preformulación juntamente con

datos biológicos para seleccionar el mejor compuesto para su desarrollo futuro de un grupo de sustancias posibles. Lamentablemente, es frecuente que los nuevos compuestos se seleccionen para su desarrollo sin datos de preformulación adecuados. En estos casos, en el proceso de desarrollo surgen problemas relacionados con la estabilidad, la solubilidad y la biodisponibilidad que podrían haberse evitado o modificado si los datos de preformulación hubiesen sido considerados en el proceso de selección del compuesto.

La bioequivalencia de los productos farmacéuticos de múltiples fuentes sigue siendo un motivo de gran interés para los médicos y las autoridades reguladoras. Se sabe con certeza que la biodisponibilidad de ciertas drogas es muy sensible a las propiedades fisicoquímicas de la droga, al proceso de elaboración y a la composición de la fórmula. En consecuencia, la eficacia de las distintas formulaciones puede ser significativamente diferente. Aun cuando esta afirmación no es válida para todas las drogas, la forma en la que los científicos comunican la información no siempre es clara para el médico. La información también puede interpretarse de distintas maneras según las motivaciones, los puntos de vista y la actitud del intérprete.

Para poder optimizar la eficacia de los productos farmacéuticos es necesaria una comprensión cabal de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de las drogas antes de incorporarlas en la fórmula de productos farmacéuticos. El desarrollo de una formulación óptima no es una tarea fácil y existen muchos factores que afectan este proceso. Las drogas rara vez se administran como entidades químicas puras y casi siempre se presentan en una formulación que contiene excipientes. La complejidad de la formulación puede variar entre una solución acuosa simple y una forma farmacéutica de liberación lenta compleja que contiene diversos materiales poliméricos. A veces el grado de complejidad está determinado por motivaciones relacionados con la licencia de fabricación, pero con mayor frecuencia depende de la formulación de la forma farmacéutica y por la composición resultante necesaria para obtener estas cualidades.

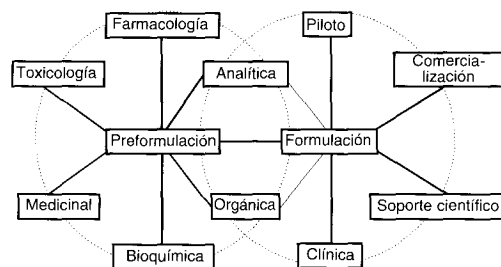


Fig. 83-1. Circuitos del desarrollo del producto.

El alto grado de uniformidad, disponibilidad fisiológica y calidad terapéutica esperada de los productos medicinales modernos generalmente es el resultado de un considerable esfuerzo y pericia por parte del farmacéutico que hace la formulación. Estas cualidades se alcanzan mediante la cuidadosa selección y el control atento de la calidad de los diversos componentes empleados, un proceso de elaboración apropiado de acuerdo con pautas bien definidas y, lo más importante, prestando la consideración adecuada de las numerosas variables que pueden afectar la composición, la estabilidad y la utilidad del producto. En el manejo de la formulación de nuevos productos fue necesario aplicar los mejores métodos y recursos de investigación para desarrollar, producir y controlar las formas farmacéuticas potentes, estables y eficaces que conforman el arsenal de la medicina moderna.

El formulador farmacéutico requiere de áreas especializadas de la ciencia para adquirir información científica acerca de la droga necesaria para desarrollar una forma farmacéutica óptima. La industria farmacéutica ya no puede basarse solamente en experiencias pasadas ni en especulaciones empíricas para la formulación de las formas farmacéuticas. La industria no cuenta con el tiempo o los recursos necesarios para operar empíricamente con múltiples formulaciones en un programa de prueba de estabilidad y determinar de ese modo cuál es la más estable. Esa misma afirmación es válida en lo que respecta a la biodisponibilidad. En resumen, es esencial obtener la máxima información posible acerca de una droga en una fase muy temprana de su desarrollo. Para ello es necesario un enfoque interdisciplinario durante el proceso de formulación. La figura 83-1 indica como el desarrollo de una droga requiere un enfoque multidisciplinario relacionado con las ciencias básicas durante la fase de preformulación seguida de la ciencia aplicada durante la fase de desarrollo.

En este capítulo comentaremos la evaluación fisicoquímica que tiene lugar durante la etapa de preformulación del desarrollo. Además consideraremos algunos componentes especiales de la formulación cuya selección puede presentar problemas particulares.

La preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la

que el científico responsable caracteriza las propiedades físicas, químicas y mecánicas de una nueva droga con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces. En condiciones ideales la fase de preformulación debe comenzar en un estadio temprano del proceso de descubrimiento para que pueda contarse con una información fisicoquímica apropiada que contribuya a la selección de nuevas entidades químicas que se incorporen al proceso de desarrollo. En esta etapa los trabajos experimentales se centran generalmente en la selección de sales y en sus efectos sobre la solubilidad y la estabilidad. Es muy probable que el tamaño de los lotes sintetizados por el químico medicinal en estas etapas tempranas oscile entre 200 y 300 mg. Dado que el proceso de síntesis probablemente esté sujeto a cambios (sobre todo la última etapa, en la que se cristaliza la sustancia química), en este punto del proceso ciertas propiedades, tales como el tamaño y la forma de los cristales, no son esenciales. También debe tenerse en cuenta que los datos relacionados con la solubilidad facilitan la selección de vehículos solubilizantes para estudios de eficacia y seguridad en animales por parte de farmacólogos y toxicólogos. Muchas drogas potenciales resultan ser farmacológicamente ineficaces o inseguras desde un punto de vista toxicológico debido a su escasa solubilidad (y en consecuencia escasa biodisponibilidad) en los vehículos utilizados.

La mayor parte del trabajo de preformulación tiene lugar después de la selección de una nueva entidad química y su sal apropiada para su evaluación ulterior en el ser humano. La fase inicial de este trabajo se centra en el llenado de una solicitud para una nueva droga de investigación (Investigational New Drug Application, INDA) y el desarrollo de una forma farmacéutica para los estudios clínicos de fase 1 y fase 2 temprana. Dado que la probabilidad de que una droga que ingresa a los ensayos clínicos fase 1 llegue hasta el llenado de la solicitud para una nueva droga (New Drug Application, NDA) es menor de 1 en 10, la formulación de fase 1 no necesita tener los atributos de la forma farmacéutica a comercializar. En la industria farmacéutica actual es imperativo que la droga sea evaluada en ensayos clínicos humanos con la mayor rapidez posible con el fin de establecer si el candidato es una droga potencialmente comercializable. En caso afirmativo puede desarrollarse una forma farmacéutica de comercialización después de las pruebas de fase 1. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales en fase 1 consisten invariablemente en cápsulas de gelatina dura llenas de polvo que facilitan los ensayos a ciegas en lo que respecta al color, el tamaño y el sabor. En consecuencia, los estudios de preformulación en esta etapa de desarrollo deben planificarse para cumplir los requisitos para el llenado de la INDA original. Los estudios típicos consisten en un perfil de estabilidad en relación al pH, un perfil de solubilidad en relación al pH, evaluación de polimorfismos, partición, disolución, tamaño y forma de los cristales, y compatibilidad con los excipientes a utili-

zar en la formulación de fase 1. Cabe señalar que el tamaño del lote de la droga aumenta en esta etapa de desarrollo y puede definirse el último paso del proceso de síntesis. En consecuencia, es importante comenzar a recopilar información histórica acerca de las diferencias de propiedades físicas entre los lotes, tales como los cristales o los polimorfismos.

Es sumamente importante un ensayo indicador de estabilidad. El método analítico de elección típico es la cromatografía líquida de alto rendimiento, pero el desarrollo del ensayo puede insumir tiempo y depender de la identificación de las impurezas sintéticas y de los productos de degradación. Mientras tanto puede utilizarse la cromatografía de capa delgada para determinar si una molécula de una droga se degrada. En el proceso de preformulación científica es importante trabajar en contacto con los químicos analíticos que colaboran con los químicos sintéticos. Los esfuerzos conjuntos pueden acelerar el proceso de desarrollo de los métodos analíticos compartiendo información acerca de las impurezas sintéticas y los productos de degradación. Se utilizan condiciones aceleradas (calor, luz, humedad) para promover la degradación de la droga evaluada. Con el fin de identificar y cuantificar el mecanismo de degradación, los productos de degradación deben ser identificados y separados en el procedimiento cromatográfico. Esta información es esencial para la formulación científica a fin de estabilizar la molécula de la droga en su forma farmacéutica.

Durante el estudio de preformulación, es necesario preservar un alto grado de flexibilidad. Las áreas problemáticas deben identificarse y tratarse en una fase temprana. El científico que hace preformulación no puede darse el lujo de perder tiempo generando datos simplemente para descartar actividades de una lista cuando la ausencia de otros datos importantes podría retardar significativamente el desarrollo de una nueva droga. Por ejemplo, la selección de una sal o una forma polimórfica adecuadas es fundamental para los estudios toxicológicos. Si se selecciona una forma inapropiada sin una evaluación cuidadosa de la preformulación será necesario repetir partes importantes del programa de toxicología. Este inconveniente podría demorar el programa de desarrollo global en meses o años, según la fase del desarrollo en la que se identifique el problema. En consecuencia, factores como la forma de sal, la forma hidratada y la forma polimórfica representan algunos de los primeros aspectos que deben investigarse.

Cuando comienzan los estudios de preformulación, la cantidad de droga generalmente es limitada. El primer suministro de droga usualmente proviene del químico medicinal y el tamaño del lote puede ser menor de 1 gramo. Para el resto de los estudios de preformulación puede disponerse de 25 g a 150 g derivados del desarrollo químico. El químico medicinal por lo general proporciona datos preliminares como el punto de fusión, información relacionada con el espectro y la estructura del compuesto. La dirección

que sigue la preformulación está determinada por la estructura química de la nueva droga y las formas farmacéuticas primarias previstas a desarrollar. Para cada droga es necesario evaluar cuidadosamente varias áreas, y es esencial que las áreas problemáticas se identifiquen en una etapa temprana para evitar posibles demoras en una fase ulterior del programa de desarrollo. Algunas consecuencias posibles de una preformulación inadecuada consisten en el uso de una forma de sal insatisfactoria, una escasa estabilidad física y química de la nueva droga, la evaluación toxicológica y clínica de compuestos con una actividad fronteriza, el aumento de los costos asociados con el desarrollo y el incremento del tiempo necesario para el desarrollo. A medida que progresan los estudios de preformulación, la información recolectada se analiza y se comunica a los científicos en las áreas de descubrimiento y desarrollo. Sobre todo, el científico que hace formulación utiliza esta información para el desarrollo de formas farmacéuticas.

Propiedades físicas

Descripción

Dado que la entidad química pura es provista en escasa cantidad en el comienzo de la mayoría de las evaluaciones preliminares, es sumamente importante consignar el aspecto general, el color y el olor del compuesto. Estas características proporcionan una base para la comparación con lotes futuros. Durante la preparación de los lotes de mayor magnitud el químico generalmente refina o altera la vía sintética química original. Estos procedimientos traen como consecuencia modificaciones de algunas de las propiedades físicas. En estos casos pueden efectuarse comparaciones con lotes previos y adoptar decisiones acerca de los solventes aptos para la recristalización.

El sabor usualmente requiere ciertas consideraciones, sobre todo si la droga está prevista para su uso oral en formas farmacéuticas pediátricas. En estos casos debe considerarse la preparación de formas de sal alternativas o la posible evaluación de excipientes que enmascaren el sabor desagradable.

Examen microscópico

Cada lote de sustancia química, independientemente de su magnitud, se examina con microscopio y se toma una microfotografía. El examen microscópico da una indicación aproximada del tamaño de las partículas y de las propiedades características de los cristales. Las microfotografías son útiles para determinar la consistencia del tamaño de las partículas y las características de los cristales en las diferentes partidas, sobre todo durante las etapas tempranas de la síntesis química; si se modifica un paso de la síntesis, estos estudios también orientan sobre los efectos que el cambio puede haber producido sobre las

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 nitrofurantoína, 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 en 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 agregada. 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_u , asociada con la sedimentación de una suspensión depende del tamaño de las partículas. El cociente H_u/H_o , o el grado de suspendibilidad 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 :

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

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:

$$Q = (ASDt)/h$$

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-tricloroetilo, 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 μm) 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 recrystalizar 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 μm 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 nitrofurantoína 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 μm así como de partículas de 200 μm se observaron niveles sanguíneos máximos en el curso de 1 hora; con partículas de 400 μm los niveles máximos se observaron en 2 horas; con partículas de 800 μm 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 prodroga carbonato tricloroetilo 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

de las partículas y su distribución en aquellos casos en los que corresponda, sobre todo durante los primeros estudios de preformulación, en los que se adoptan decisiones relativas a la forma farmacéutica apropiada. Los métodos más comunes para determinar el tamaño de las partículas de los polvos utilizados en la industria farmacéutica consisten en tamizado, microscopia, sedimentación y rastreo de corriente.

Tamizado. El tamizado probablemente represente uno de los métodos más antiguos para determinar el tamaño de las partículas y aún se utiliza con frecuencia para establecer la distribución del tamaño de los polvos dentro del tamaño de malla 325 (44 μm) y más. Estos datos generalmente sirven como una guía aproximada para la evaluación de materias primas y determinar la necesidad de molerlos. Las desventajas básicas del análisis por tamizado consisten en el gran tamaño de muestra requerida y la tendencia a la obstrucción de los tamices debido a la carga estática o a la obstrucción mecánica. Las ventajas del método consisten en la simplicidad, el bajo costo y las escasas exigencias de pericia por parte del operador.

Microscopia. La microscopia es el método universal más aceptado y directo para determinar la distribución del tamaño de las partículas de los polvos dentro del espectro de subtamizado, pero este método es engorroso e insume tiempo. La preparación del portaobjeto para el conteo de partículas es importante debido a que la muestra debe representar la distribución del tamaño de las partículas de la muestra a granel. Se recomiendan cuidados especiales para obtener una muestra verdaderamente representativa de la sustancia química a granel. La técnica del cono y el fraccionamiento en cuartos por lo general arroja una muestra satisfactoria. La muestra debe estar adecuadamente suspendida, dispersada y mezclada completamente en un líquido con un índice de refracción diferente del de las partículas evaluadas. Una muestra representativa se monta en un portaobjeto con una grilla calibrada. Para el recuento se seleccionan campos elegidos al azar en el portaobjeto y se determina el tamaño y la cantidad de partículas. Es necesario contar entre 500 y 1.000 partículas para lograr un análisis válido de los datos estadísticos.

La utilidad del microscopio se incrementó significativamente con el advenimiento de los sistemas de análisis computarizados. Estos sistemas permiten al operador observar las partículas en el campo microscópico, considerar los factores relacionados con la configuración de las partículas durante la medición, discriminar entre las partículas de la droga y de los excipientes y eliminar el sesgo del observador durante las determinaciones microscópicas. Además, los sistemas computarizados permiten efectuar sofisticados análisis estadísticos en forma automática, lo que elimina la necesidad de tabulaciones y cálculos manuales. Los sistemas de análisis de imágenes computarizados pueden ser convalidados en forma completa y utilizados con drogas puras o en presencia de excipientes.

Sedimentación. Las técnicas de sedimentación se basan según la velocidad de caída de las partículas de acuerdo con su tamaño. Se aplica la ecuación de Stokes (véase pág. 407) que describe una relación entre la velocidad a la cual una partícula sedimenta en un medio líquido y el tamaño de esa partícula. Si bien la ecuación se basa en partículas de configuración esférica, también se utiliza ampliamente para determinar la distribución del peso y el tamaño de partículas de configuración irregular. Los datos obtenidos mediante este procedimiento por lo general son confiables; sin embargo, los resultados pueden no ser compatibles con los derivados por otros métodos debido a las limitaciones del factor configuración.

El método de pipeta de Andreasen es el que se utiliza con mayor frecuencia para los estudios de sedimentación. Se extraen volúmenes exactos en los tiempos predeterminados y a una profundidad líquida especificada. El líquido se evapora y se pesa el residuo de polvo. Los datos se utilizan en la ecuación de Stokes y se calcula la distribución del peso y el tamaño. Este método requiere adoptar ciertas precauciones. Para obtener resultados constantes es necesario lograr la dispersión adecuada, un muestreo sistemático, el control de la temperatura del medio de suspensión y una concentración apropiada.

Rastreo de corriente. El rastreo de corriente es una técnica que se basa en el pasaje de una suspensión líquida a través de una zona sensora en la que las partículas individuales son medidas, contadas y tabuladas electrónicamente. La gran ventaja de esta técnica consiste en que los datos pueden generarse en lapsos relativamente breves con un grado razonable de exactitud. Este método permite el conteo de miles de partículas en el curso de segundos para determinar la curva de distribución de tamaños. Los datos se expresan en cantidad de partículas por intervalo de clase y pueden expresarse matemáticamente como el diámetro medio aritmético y graficarse en la forma correspondiente. La figura 83-2 ilustra el gráfico de datos típicos obtenidos para el Material de Referencia Estándar NBS N° 1003.

El contador Coulter y el contador HIAC se utilizan ampliamente para el análisis del tamaño de las partículas en la industria farmacéutica. Estos métodos pueden utilizarse con mucha eficiencia en el seguimiento del aumento de los cristales en suspensión. La figura 83-3 ilustra el cambio de tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de Forma I de una droga experimental. Se observó que el crecimiento o aumento de las partículas disminuye significativamente después de las 6 horas. La microfotografía ilustrada en la figura 83-4 describe el incremento significativo del tamaño de las partículas después de las 6 horas. El tratamiento ulterior de los datos como revela la figura 83-5 permite establecer velocidades de crecimiento para las partículas suspendidas. La simple lectura de las intersecciones a nivel de la sobredimensión del 1, 2 o 3% y la relación de este aumento del diámetro con el tiempo per-

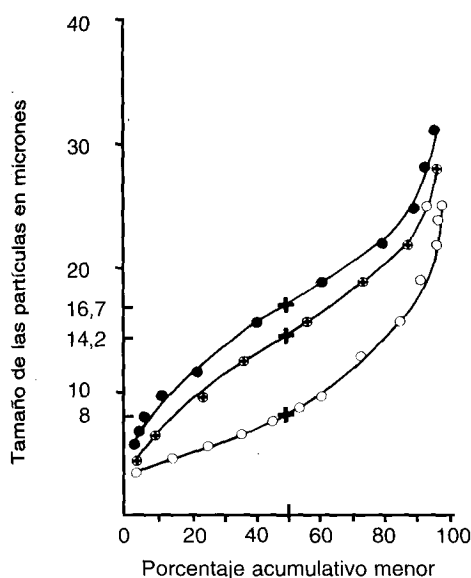


Fig. 83-2. Distribución del tamaño de las partículas de cuentas de vidrio NBS (Material de referencia Estándar N° 1003) expresada en términos de ○ = cantidad de partículas; ● = peso de las partículas; ⊗ = superficie de las partículas.

mite calcular la velocidad de crecimiento de las partículas en una suspensión. Esta correlación se ilustra en la figura 83-6.

Dispersión de la luz. Los métodos de dispersión de luz por lo general son rápidos, baratos y generan escasos artificios. Usualmente estos métodos se basan en la medición de la difracción luminosa desde partículas en suspensión sin formar una imagen de las partículas sobre un detector. Una unidad típica consiste en el evaluador del tamaño de las partículas por difracción con rayo láser (*Malvern*). En este sistema una dispersión líquida de partículas fluye a través de un rayo de luz láser. La luz dispersada por las partículas y la luz restante no dispersada inciden sobre una lente receptora que determina un patrón de difracción de la luz dispersada. Esta luz y la no dispersada se combinan en detectores de manera que pueda monitorearse el poder lumínico total y determinar la concentración del volumen de muestra. Cada partícula dispersa la luz en un ángulo de dispersión preferencial relacionado con su diámetro. El detector posee un impulso electrónico que permite deducir mediante una computadora la distribución del volumen-tamaño que da lugar a las características de dispersión observadas. Los resultados también pueden transformarse en la superficie o la distribución numérica equivalentes. Véanse también los capítulos 21 y 33.

Efecto de partición

Si se agrega un exceso de líquido o sólido a una mezcla de dos líquidos no miscibles, estos elementos

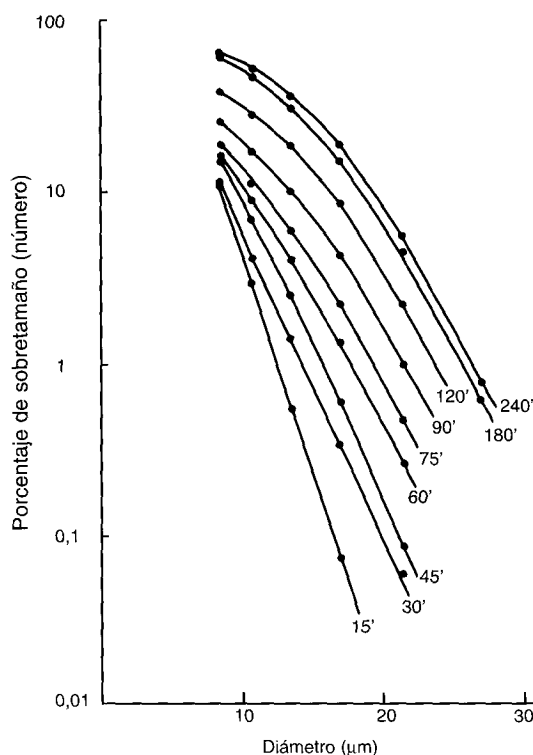


Fig. 83-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

se distribuirán entre las dos fases de manera que ambas lleguen a la saturación. Si la sustancia se agrega a los solventes no miscibles en una cantidad insuficiente como para saturar las soluciones de todos modos seguirá distribuyéndose entre las dos fases en una relación de concentraciones definidas. Si C_1 y C_2 son las concentraciones de equilibrio de las sustancias en el disolvente 1 y el disolvente 2, la expresión de equilibrio será la siguiente:

$$\frac{C_1}{C_2} = k \quad (2)$$

La constante de equilibrio k se conoce con el nombre de cociente de distribución o coeficiente de partición. Desde una perspectiva biológica, para que ocurra una respuesta farmacológica es necesario que la molécula de la droga atraviese una membrana biológica. La membrana, compuesta por materiales proteicos y lipídicos, actúa como una barrera lipofílica frente a la mayoría de las drogas. La resistencia de esta barrera al pasaje de drogas está relacionada con la naturaleza lipofílica de la molécula implicada. Véase el capítulo 41.

Conociendo el efecto de partición y la constante de disociación se puede estimar el sitio de absorción



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-

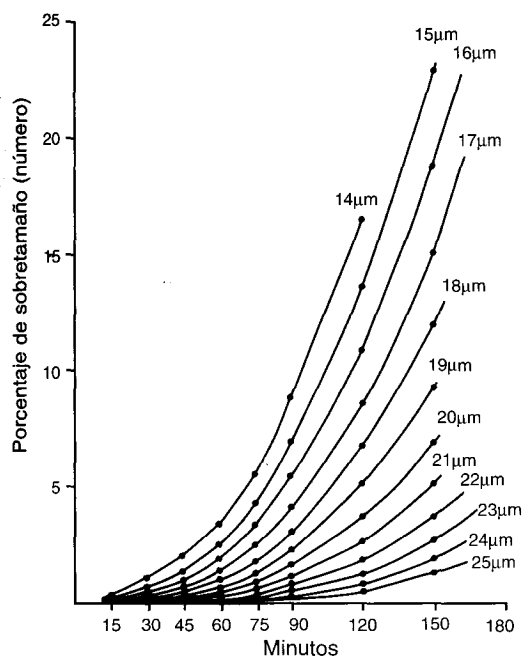


Fig. 83-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

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

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

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

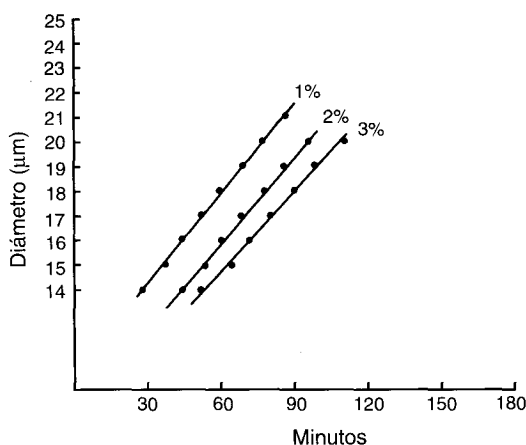


Fig. 83-6. Velocidad de crecimiento de la Forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

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.

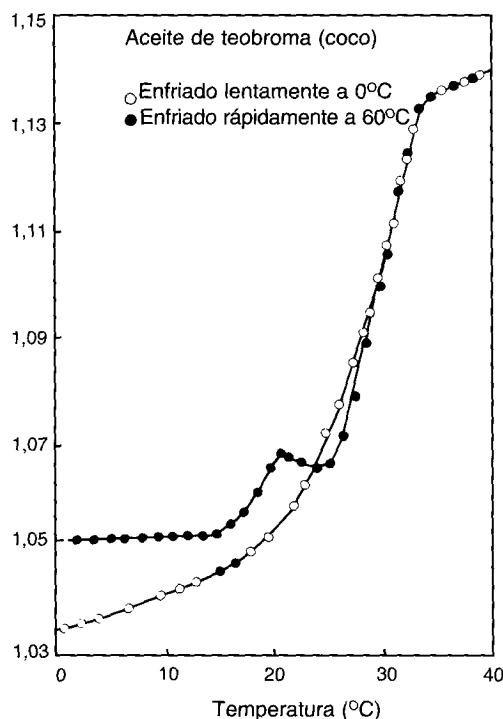


Fig. 83-7. Curvas dilatométricas; aceite de teobroma (coco) con enfriamiento lento y rápido.

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.

Microscopia. 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-

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

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

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

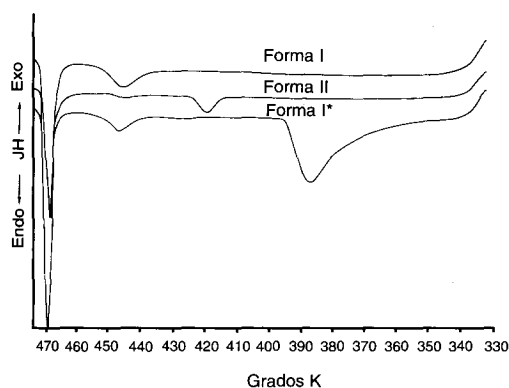


Fig. 83-8. Termogramas para las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

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

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

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

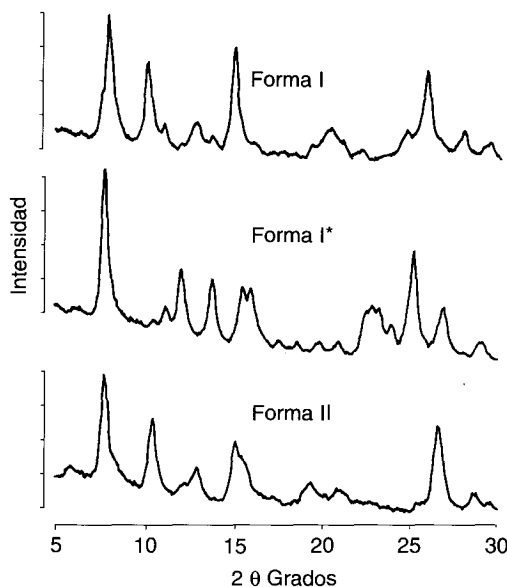


Fig. 83-9. Difractogramas de rayos X para las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

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

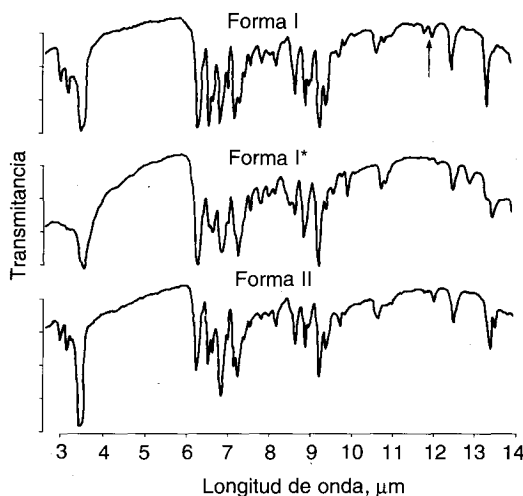


Fig. 83-10. Espectros infrarrojos de las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

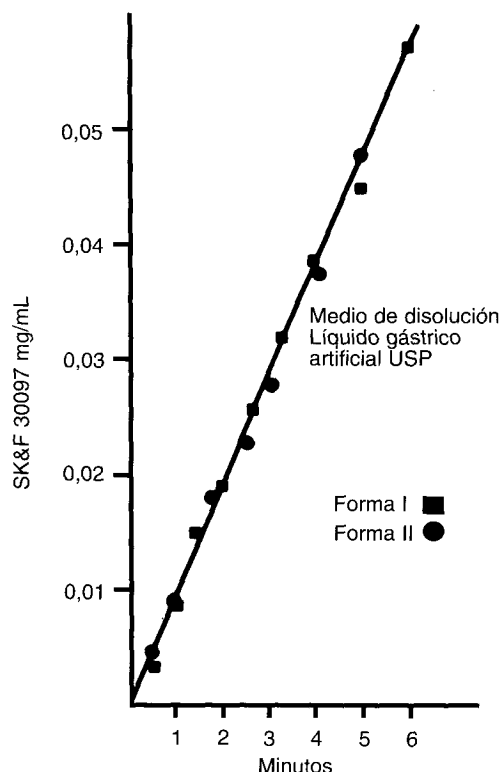


Fig. 83-11. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en el líquido gástrico artificial.

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

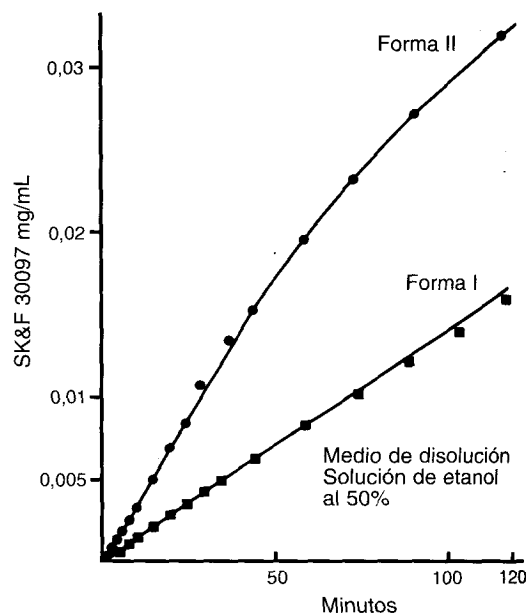


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en una solución de etanol al 50%.

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

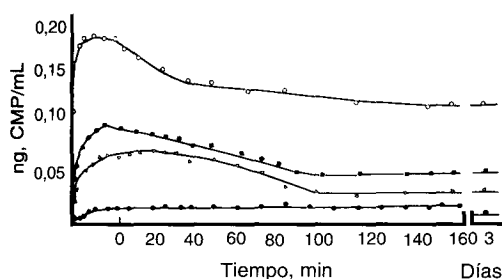


Fig. 83-13. Curvas de disolución del polimorfo C del palmitato de cloramfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y en agua a 30°C, 20°C, 15°C y 6°C. Símbolos: 30°C, ○—○; 20°C, ■—■; 15°C, △—△; 6°C, ●—●.

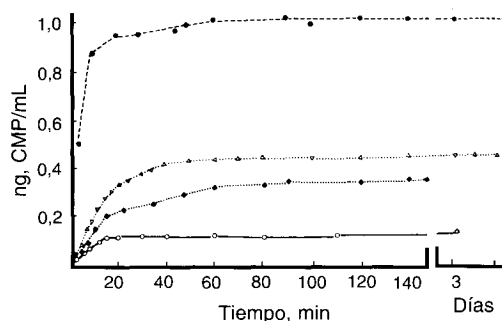


Fig. 83-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B del palmitato de cloramfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y en agua a 30°C y 38°C. Símbolos: polimorfo A, 30°C, ○—○; polimorfo B, 30°C, △—△; polimorfo A, 38°C, ◆—◆; polimorfo B, 38°C, ●—●.

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

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

Los valores calculados para las transiciones también se encuentran en el cuadro 83-1. En presencia de la temperatura de transición, ΔG , 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_p cal/mol ^a	ΔS_{303} esu	ΔS_{trans} esu ^a
A	—	21,8	—	—	—
B	88	15,4	-774	-18	-17
C	50	17,2	-465	-13	-14

^a Calculado para la conversión al polimorfo A.