

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No
BOGOTA 8, CI

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
9660

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-016766- -00010-0000

Fecha: 2009-05-11 16:45:47 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04016766
Asunto : Solicitud de patente para: **POLIMORFO DE FLIBANSERINA Y PROCEDIMIENTO INDUSTRIAL PARA SU PREPARACIÓN**
Solicitante : BIDACHEM S.P.A.
Clase : A61K 031/495, A61P 025/000, C07D 040/360
Fecha solicitud: Febrero 25 de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. **1852** notificado por fijación en lista del 13 de Febrero de 2009.

2. Mediante oficio No. **1852** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 De la solicitud de patente

2.1.1 Descripción

Afirma ese Despacho que dentro de la descripción se encontró falta de sustento por cuanto no se presenta evidencia que permita concluir que el polimorfo de flibanserina 1, su composición y su proceso de separación, son explícitos y concretos en cuanto a las ventajas y/o el salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la técnica.

2.1.2 Reivindicaciones

De acuerdo con el Examinador, la reivindicación 7 comprende una composición farmacéutica, la cual no se encuentra sustentada en el capítulo descriptivo.

Se señala igualmente que los términos 'adecuado' y 'aproximadamente', en las reivindicaciones 3 y 5 no son concisas.

2.2 Análisis de patentabilidad

2.2.1 Novedad

Nuevamente se cita el documento EP 0526434, haciendo referencia al procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) revelado en D1. Según el Examinador, esta anterioridad divulga un procedimiento que resulta idéntico al reclamado en las reivindicaciones 3 a 6 de la presente solicitud.

2.2 Nivel inventivo

De acuerdo con lo expuesto por el Examinador, el documento citado también afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1, 2 y 7, toda vez que la única diferencia entre la presente solicitud y dicho documento es que en la primera el polimorfo de flibanserina 1 presenta un máximo endotérmico de 161°C. Se afirma que esta diferencia no parece conceder un efecto inesperado. El Examinador considera que la obtención del polimorfo es obvia para una persona medianamente versada en la materia técnica, puesto que la variación de las condiciones de cristalización llevará a la obtención obvia de cristales con patrones de difracción de rayos X diferentes.

3. Con el fin de subsanar las objeciones expuestas, se presentan las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una

CAVELIER

ABOGADOS

solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

Las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio son las siguientes:

- Se han eliminado los términos 'adecuado' y 'aproximadamente' de las reivindicaciones 3 y 5
- Se ha modificado la reivindicación 7 para presentar claramente las composiciones farmacéuticas, incluyendo los posibles vehículos, agentes diluyentes o excipientes farmacéuticos. Esta modificación está basada en la descripción, página 13, último párrafo. De esta manera, esta reivindicación se encuentra debidamente sustentada en la descripción.

Las reivindicaciones se presentan entonces de forma clara y concisa y están debidamente sustentadas por la descripción. Por lo tanto consideramos que las objeciones a este respecto, para el pliego reivindicatorio, se deben tener por superadas.

3.2 Descripción

Con respecto a la objeción relacionada con la no evidencia de las ventajas y/o el salto tecnológico de la invención, solicitamos atentamente tener en cuenta los argumentos que se presentan más adelante en este memorial mediante los cuales respondemos la objeción formulada al nivel inventivo de la solicitud.

3.3 Análisis de patentabilidad

3.3.1 Novedad

En primer lugar deseamos llamar la atención sobre la precisión que hace el Manual Andino de patentes para la evaluación de la novedad de una solicitud (Ver numeral 9.4 del Manual Andino de Patentes):

*"se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que **contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención**" (negrita fuera del texto).*

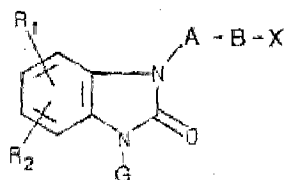
Adicionalmente este Manual también indica, con respecto a la novedad en áreas específicas de la tecnología, más específicamente de la química (Ver numeral 9.4.4.1 del Manual Andino de Patentes):

*"En el caso de un antecedente que menciona el proceso de fabricación, para que haya falta de novedad dicho antecedente **tiene que indicar los productos de partida y un proceso que con esos productos de partida lleva obligatoriamente al producto reivindicado**" (negrita fuera del texto).*

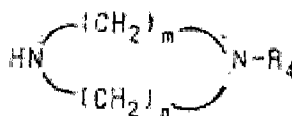
De acuerdo con lo anterior, para que la anterioridad citada por el Examinador pueda afectar la novedad de la presente solicitud debe revelar tanto los materiales de partida como el proceso reivindicado.

Se tiene entonces que D1 describe tres procesos para preparar compuestos de fórmula general (I). Los métodos se listan como alternativas a), b) o c).

En la anterioridad D1, en el proceso a) se hace reaccionar una benzoimidazolona (II) con el compuesto cíclico (III). Este proceso a) difiere del proceso reivindicado por varias razones: comprende más pasos, más compuestos intermedios y además, reactivos diferentes. Por lo tanto, el proceso reivindicado no sólo comprende reactivos diferentes sino que también posee menos pasos, requiriendo así menos compuestos intermedios con el fin de obtener específicamente el polimorfo A de la flibanserina 1. Esto no es revelado ni sugerido por D1. Nótese que los materiales de partida del proceso a) según la anterioridad D1 son los siguientes:



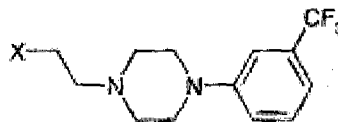
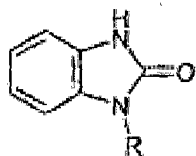
(III)



(IV)

Los materiales de partida del proceso reivindicado son los siguientes:

197
197



Los materiales de partida del proceso reivindicado son diferentes de los materiales de partida de la anterioridad, toda vez que para el proceso a) el grupo alquilo saliente (B-X) está unido a la benzimidazolona (II), mientras que en la presente solicitud, el grupo alquilo saliente (etil-X) está unido a la arilpiperazina (3).

Para que el documento D1 pueda entonces afectar la novedad del proceso reivindicado en la presente solicitud debe revelar cada elemento referenciado en las reivindicaciones correspondientes. Tal como ha sido demostrado, el estado del arte más cercano, es decir D1, no menciona los materiales de partida indicados en la reivindicación 3.

Adicionalmente, es importante indicar que los materiales de partida del proceso reivindicado se encuentran disponibles comercialmente. El uso de este tipo de materiales permite que el proceso reduzca de manera ventajosa el número de pasos sintéticos, reduciendo igualmente los subproductos de reacción.

Por lo tanto, el documento citado no puede ser considerado una anterioridad válida capaz de afectar su novedad, de acuerdo con los lineamientos de la Decisión 486 y del Manual Andino de Patentes.

3.3.2 Nivel inventivo

El Manual Andino de Patentes ha definido el método problema-solución que debe seguirse para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo y el cual está dirigido a contestar la siguiente pregunta:

"la pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de las reivindicaciones".

Por lo tanto, el Manual y el método problema-solución son muy claros en señalar que la conclusión sobre la falta de nivel inventivo de una invención solamente es posible **si existen enseñanzas o sugerencias claras en el estado del arte sobre la invención, esto es, sobre la forma cómo se soluciona el problema técnico en cuestión.**

Adicionalmente, el mismo Manual indica que algunos de los indicios para identificar la existencia de nivel inventivo son: i) **el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;** ii) **el hecho de haber superado dificultades técnicas reales** y iii) **el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha.**

Ahora bien, de acuerdo con lo que se puede determinar a partir del análisis realizado por el Examinador, para la evaluación del nivel inventivo, es que no se tuvieron en cuenta los argumentos y anexos presentados en respuesta al oficio No. 9358, en donde se explicó en detalle y se anexaron datos que demuestran que:

a) La Flibanserina*HCl (de acuerdo con la anterioridad D1) absorbe humedad (higroscopicidad), mientras que el polimorfo de la presente invención no.

b) El comportamiento térmico de la Flibanserina*HCl (de acuerdo con la anterioridad D1) puede ser problemático con respecto a la estabilidad. Este problema no se da con la forma de flibaserina de la presente invención.

c) La solubilidad de acuerdo con la *European Pharmacopoeia* condujo al hallazgo de que tanto la Flibanserina^{BasePA} (la flibanserina de acuerdo con la invención) como la Flibanserina*HCl (de acuerdo con la anterioridad D1) son igualmente solubles en agua. Este efecto, para el cual el polimorfo A libre de base de acuerdo con la invención muestra una solubilidad igual cuando es comparada con el hidrocloreuro del arte previo, es inesperado para una persona medianamente versada en la materia, quien normalmente esperaría que la sal de adición de ácido fuera superior a este respecto.

d) Finalmente, a pesar del comportamiento de solubilidad en agua de la Flibanserina^{BasePA} y el hidrocloreuro del arte previo, es

CAVELIER

ABOGADOS

139
109

notable que la Flibanserina*HCl probó ser absolutamente inapropiada para formar suspensiones homogéneas, mientras que la Flibanserina^{BasePA} sí es apropiada. La consuecencia práctica es que aunque es imposible preparar suspensiones del hidrocloreuro para uso oral, la Flibanserina^{BasePA} es también aplicable en este tipo de formulaciones.

En adición a lo anterior, es relevante indicar que la Flibanserina^{BasePA} puede ser fácilmente utilizada en la preparación de un producto farmacológico, mientras que la Flibanserina*HCl presenta problemas en el desarrollo farmacéutico de una cápsula o tableta, generando falta de control de peso o cambio en las propiedades fisicoquímicas.

Solicitamos atentamente tener en cuenta los anexos que se presentaron en respuesta al oficio No. 9358, los cuales soportan y complementan la información aquí indicada.

Se tiene entonces que:

- La presente invención no puede ser derivada de manera obvia por una persona medianamente versada en la materia técnica a partir de las enseñanzas de D1, ya este documento no provee enseñanzas o sugerencias claras sobre la invención, esto es, sobre la forma cómo se soluciona el problema técnico en cuestión; y
- La presente invención ofrece una mejora sustancial con respecto a las formas de flibanserina del arte utilizadas con el mismo fin.

En vista de todo lo anterior, la Flibanserina^{BasePA} de acuerdo con la invención muestra **superioridad** sobre el hidrocloreuro del arte previo. Esta no fue enseñada ni era obvia para una persona medianamente versada en la materia técnica a partir del documento D1. Consecuentemente, este documento no puede ser considerado una anterioridad válida y esta objeción se debe tener por superada

CAVELIER

ABOGADOS

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones correspondiente

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-14058-841-001-3

JMS\JMS\ID-149257\WPC14058

No. M-2009-149257\JMS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

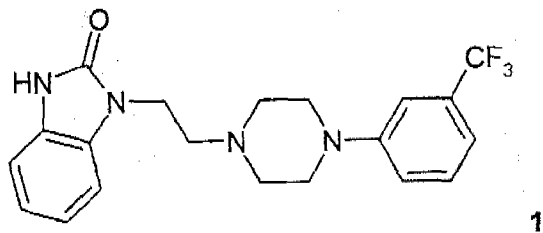
Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BIDACHEM S.P.A. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Italia. Dirección: Strada Statale 11, (Padana Sup.) N. 8, 24040 Fornovo S. Giovanni, Bergamo, Italia Domicilio: Fornovo S. Giovanni, Bergamo, Italia Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>04.016.766</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA: C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

- 1) Un polimorfo de flibanserina 1,

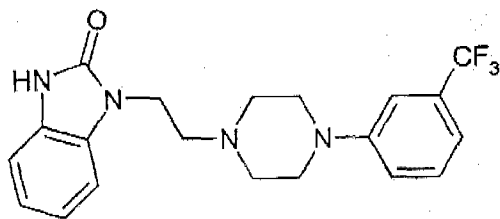


1

que tiene un máximo endotérmico a 161°C que se produce durante un análisis térmico usando DSC, caracterizado por un pico de difracción (°2θ) alrededor de 5.2, 9.0, 9.3, 10.0, 10.6, 11.3, 13.2, 14.6, 15.5, 16.7, 17.1, 17.3, 17.4, 18.1, 18.6, 19.1, 19.8, 20.1, 20.4, 21.2, 21.9, 22.6, 23.2, 24.4, 24.6, 25.0, 25.3, 26.6, 27.2, 27.3, 27.9, 28.2, 28.3, 28.6, 29.5, 30.2, 31.1, 31.9, 32.4, 33.3, 33.6, 34.9, 35.3, 36.1, 36.9, 37.2, 37.7, 39.4, 39.4, 39.7, 40.3, 40.9, 41.4, 42.0, 42.7, 43.2, 44.2, 46.1, 46.5, 48.3, 48.9, 50.3, 51.0, 53.6, 54.5, 55.4, 56.2, 56.8, 57.4 y 58.5 obtenidos por difracción de rayos X sobre polvo.

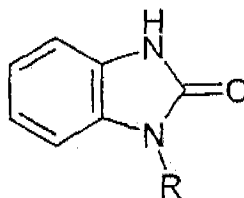
- 2) La flibanserina 1 que comprende la forma A de acuerdo con la reivindicación 1.

- 3) Un procedimiento para la preparación industrial de flibanserina 1 de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,



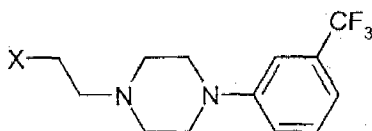
1

caracterizado porque, en una primera etapa de reacción, una benzoimidazolona 2



2

en la que R representa un grupo protector de aminas, se hace reaccionar con una piperazina 3

3

en la que X es un grupo saliente seleccionado entre cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y para-toluenosulfonato, en un disolvente seleccionado entre agua, alcoholes, mezclas de agua con alcoholes, disolventes apróticos polares y mezclas de los mismos con agua, en presencia de una base, y en una segunda etapa de reacción, el grupo R protector amino es separado.

4) Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la reacción de 2 con 3 es llevada a cabo a una temperatura de al menos 50°C.

5) Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque el calentamiento es llevado a cabo durante un periodo de 10 minutos a 12 horas.

6) El compuesto polimorfo A de flibanserina 1 obtenible de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 5.

7) Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto polimorfo A de flibanserina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 y 6, como un ingrediente activo, en mezcla con uno o más vehículos, agentes diluyentes o excipientes farmacéuticos seleccionados entre talco, goma arábica, lactosa, gelatina, estearato de magnesio, almidón de maíz, vehículos acuosos o no acuosos, polivinilpirrolidona, glicéridos semisintéticos de ácidos grasos, cloruro de benzalconio, fosfato de sodio, EDTA y polisorbato 80.

Los puentes de hidrógeno entre las moléculas de ácido acético porque el agua los atrae. La molécula de agua interviene en la formación de puentes de hidrógeno tanto con el ácido como con el agua. En la comparación con el H₂S (-4.17) y el H₂Se (-4.15), puede verse que la mayor capacidad de hidrógeno para atraer al H₂ que se ve se debe a su mayor electronegatividad y mayor densidad electrónica en comparación con el S y el Se.

Los átomos más comunes capaces de formar puentes de hidrógeno son H, O, N y, en menor grado, Cl y Br. También hay alguna evidencia de que el hidrógeno unido a un átomo de molibdeno (p.ej., HCN, HCoCH o CHCp) forma puentes de hidrógeno. La fuerza de la mayoría de los puentes de hidrógeno está entre 1 y 7 kcal/mol.

Puentes de hidrógeno	Fuerza de la unión (kcal/mol)
F-H...F	7
O-H...O	4.5-7.6
O-H...N	4.7
C-H...electrones	2.4
C-H...O	2.3
N-H...O	2.3
N-H...N	1.1

La fuerza del puente de hidrógeno depende del solvente y del estado. Por ejemplo, la fuerza del puente de hidrógeno de O-H...O para (CH₃COOH) como vapor es 7.64 kcal/mol, mientras que la de (CH₃COOH)₂ en el benceno es 4.85 kcal/mol. En agua, el puente de hidrógeno tiene una energía estimada de 4.5 kcal/mol; en hielo, la fuerza del enlace es 0 kcal/mol. El puente de hidrógeno es responsable del punto de ebullición más alto de un ácido carboxílico en comparación con el de su éster. Esto se debe a que en el ácido libre puede haber dimerización por el puente de hidrógeno, mientras que es imposible para un éster.

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

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

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

Cuando un enlace iónico es reforzado por la presencia simultánea de otras fuerzas, como puentes de hidrógeno, el enlace se torna más fuerte (10 a 15 kcal/mol) para:



Un par de iones puede atraer un dipolo o inducirlo en una molécula no polar. La fuerza de una unión ion-dipolo (p.ej., R⁺...NR₃) es de alrededor de 1 a 7 kcal/mol, y la de un dipolo ion-inducido (p.ej., R⁺...I...I) será algo más débil.

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

La formación de enlaces hidrofóbicos se ve favorecida por un efecto de entropía. Antes de la formación de un enlace hidrofóbico, las moléculas de agua están dispuestas ordenadamente alrededor de grupos no polares expuestos. Cuando se producen interacciones hidrofóbicas el orden se interrumpe y da lugar a un cambio de entropía favorable, suficiente para vencer a la entalpía para la interacción de los grupos no polares; por ende, la energía libre es negativa y el proceso es espontáneo. La fuerza de las interacciones hidrofóbicas se ha calculado en 0.37 kcal/mol por grupo CH₂.

Una cadena lateral de 14 átomos de carbono que se une a una contraparte no polar tendría una fuerza de unión de 5.2 kcal/mol. Esta unión, más fuerte que un enlace iónico u otras fuerzas débiles en el sistema biológico, puede dominar la fuerza de unión de una molécula complicada de droga. En los últimos años se ha reconocido la importancia de las interacciones hidrofóbicas para estabilizar la estructura proteica, la unión droga-proteína, el transporte y el almacenamiento de drogas, y la interacción droga-receptor. En el futuro pueden esperarse más aplicaciones prácticas y más estudios teóricos. Para más detalles véase el capítulo 14.

Propiedades físicas aditivas

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

Quemett molares (véase *Unión-dipolo*) se aplica por sí sola. La solubilidad en un solvente como el agua molecular del tipo $\log P$ es la logaritmo de una fracción molar en un solvente no polar. Por lo tanto, la actividad $\log P$ es la actividad en un solvente no polar. Se le establece una escala de actividad $\log P$ en el punto de ebullición de cada sustancia. Esto es un resultado interesante porque, según el principio de los estados correspondientes, podría esperarse que la actividad fuera mayor en el punto de ebullición.

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

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

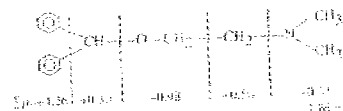
Es más lógico utilizar los coeficientes de partición que la solubilidad en un solvente único para correlaciones estructura-actividad ya que, en un sistema biológico, se maneja un sistema heterogéneo y no una solución simple. Los coeficientes de partición se han usado para estudiar la absorción de drogas,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

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

El grupo de Hansch^{12,13} ha ampliado sistemáticamente el uso de los coeficientes de partición, medidos en octanol/agua, para medir la facilidad de movimiento arbitrario de moléculas a través de varias barreras lipoproteicas y como medida de la unión hidrofóbica con proteínas como la seroalbúmina bovina. De los coeficientes de partición de diversos derivados del tipo $X-C_6H_4-CH_2COCH_3$, $X-C_6H_5$, y $C_6H_5CH_2CH_2-X$, se han determinado las constantes de sustitución (σ) para la función aromática y alifática (χ).

La constante π se define como $\pi = \log P_1 - \log P_2$, donde P_1 es el coeficiente de partición de un derivado y P_2 es el del compuesto madre. Se supone que aunque π varía continuamente para una función dada según su medio electrónico, la variación es generalmente pequeña; por lo tanto, se denomina aditivo-constante.

La aplicación de $\log P$ a la narcosis permite correlación de las constantes π para la actividad biológica con estructura, pero con se ha establecido en muchos casos. Véase el capítulo 12 para una explicación de la actividad de Hansch y los grupos 13-17 y 18. En muchos casos las constantes para algunos grupos funcionales importantes. Es posible calcular muchos valores $\log P$ con algunas constantes. El método de cálculo puede mostrarse con la droga diferenciadora.



El cuadro 13-8 muestra las fuerzas intermoleculares comunes por las cuales diversos neurotransmisores pueden unirse a sus receptores. Todas ellas tienen átomos de nitrógeno cargados positivamente (en condiciones fisiológicas) separados de una función dipolar por dos átomos de carbono. Véase el capítulo 18.

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

Análisis por rayos X

En los últimos años el número de compuestos de valor medicinal aislados de fuentes vegetales y animales y por medios puramente sintéticos ha aumentado astronómicamente. Además de los muchos compuestos aislados, las técnicas de aislamiento más avanzadas que existen en la actualidad han extendido las capacidades de exploración de moléculas biológicas antes consideradas demasiado complejas para conocer sus funciones biológicas.

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

Formula	Calculated	Found
H	0	0
F	0.15	0.17
Cl	0.75	0.95
Br	0.95	0.60
I	1.1	1
CH	0.4	0.50
CH ₂ C		0.15
CH ₂ CH		0.70
C ₂ H ₂		1
CH=CC		1
CH ₂ =CCHCH ₂		1.33
n C ₂ H ₂	1.50	1.50
n C ₂ H ₂	1.50	1.50
n C ₂ H ₂	2	2
n C ₂ H ₂	1.80	1.80
n C ₂ H ₂	1.68	1.68
n C ₂ H ₂	1.74	1.74
n C ₂ H ₂	2.14	2.14
n C ₂ H ₂	2.54	2.54
Adamantho	3.30	
C ₂ H ₂	2.13	2.13
CH ₂ C	1.04	
CH ₂ C	1.39	
CH ₂ C	1.24	
CF ₂	1.07	
CH ₂ OH	-1.03	-0.66
CH ₂ COOH	-0.72	-0.76
COOH	-0.52	-1.26
COO	-1.35	
CONH ₂	-1.49	-1.73
COOCH ₃	-0.64	-6.27
COCH ₃	-0.53	-0.71
CN	-0.57	-0.84
OH	-0.67	-1.16
OCH ₃	-0.62	-0.47
OCH ₂ COOH	-0.86	
COOCH ₃	-0.64	-0.94
=NNHCONH ₂	-0.85	
=NNHCNH ₂	-0.77	
β-glucosa	-2.84	
H	-1.23	-1.19
CH ₂	0.13	-0.32
O	-0.12	
O	-0.23	-0.82
HCOCH ₂	-0.97	
HCOCH ₂ H ₂	0.72	
=NC ₂ H ₂	1.66	
CONH ₂	-1.01	
CH ₂ N	-5.96	
H ₂	0.62	
F ₂	1.58	
CH ₂	-1.26	
CF ₂	0.93	
	1.50	
NH ₂	-1.82	

² Adequate de las referencias 12-14, 17, 18.

^a Tormento del sistema $X-C_1H_2$ o $X-C_1H_3$ OFH₂COOH, para diferentes posiciones en este último sistema se comunicaron valores ligeramente diferentes en el artículo original.¹¹ En casos en los que es posible una interacción fuerte entre dos funciones (π , π), en las series de fenol o anilina, deben indicarse valores diferentes de π .

Quadro 13-8. Crescimento líquido: o mesmo resultado em diferentes pontos de partida.

Acetilcolina
 (ACh)

$$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H}_3\text{Cl}^-$$

Adrenalina

$$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H}_3$$

Dopamina

$$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H}_3$$

Serotonina

$$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H}_3$$

Histamina

$$\text{N}=\text{N}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H}_3$$

Ácido γ-aminobutírico
 (GABA)

$$\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H}_3$$

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

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

Estado cristiano

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

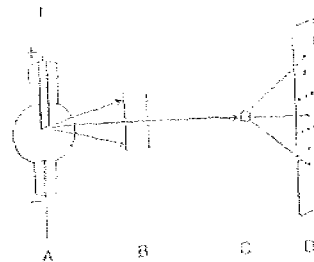


Fig. 13-1. Diagrama del experimento de Lamer. A. Tubo de rayos X. B. Base de planch. C. Cristal. D. Placa fotográfica.

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

Difracción de rayos X

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

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

Este descubrimiento llevó a Bragg a usar rayos X para estudiar la estructura interna de los cristales.

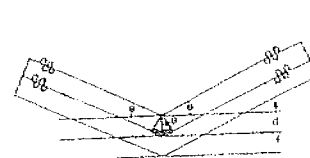


Fig. 13-5. Condición de flujo para la reflexión

$$\frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}} = \frac{1}{\sqrt{1-\beta_{\text{rel}}^2}} \sin \theta$$

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

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

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

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

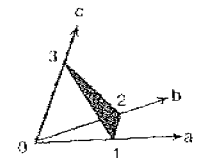


Fig. 13-6. Ejes del cristal intersectados por un plano del cristal.

mas de la materia, por lo común. Para ser una ciencia de la física y de la química molecular y física, la ciencia de la estructura molecular debe tener en cuenta las interacciones de las reflexiones de Bragg. Esto implica una comprensión de los factores que influyen en las propiedades y en los métodos para moléculas, versátiles y sólidas. Véase también el capítulo 33.

Aplicación de la difracción de rayos X

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

La densidad (ρ_{cristal}) es proporcional al peso molecular en la célula unitaria. La relación es

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

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

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

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

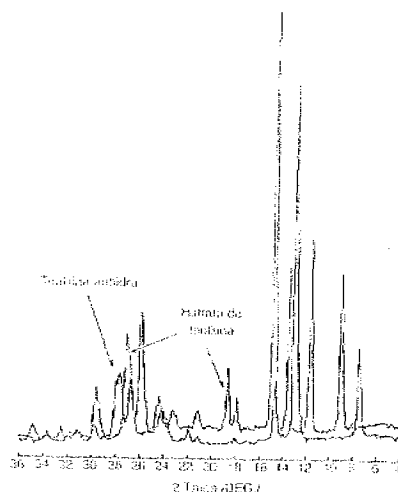


Fig. 13-7. Tracado de los patrones de difracción de polvo de monodrósmo de teofilina y una forma anhidra.

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

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

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

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

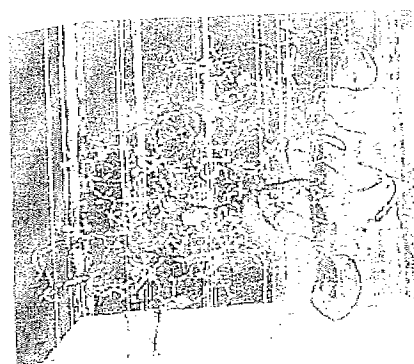


Fig. 13-8. Modelo de ribonucleasa. La estructura tridimensional de la molécula de ribonucleasa. El tubo serpenteante muestra la cadena de la proteína. Dr. G. Kartha.

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

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

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

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

El objetivo de esta sección es explicar generalidades y conceptos específicos de la física de los estados de la materia, con las formas de clasificación, porque en el futuro se tratan en los capítulos. Algunos de los principios de la física de la materia en estado sólido, líquido y gaseoso, el fundamento empírico de la estructura y su fabricación, y procesamiento. Debe constarse que debido a la gama de temas cubiertos por esta sección fue necesario ser selectivo en la elección de explicaciones, principalmente cualitativas. No se busca presentar el tema en forma difícil y en profundidad, sino por el contrario, mostrar un panorama general de los estados significativos, sobre todo en el campo de la materia.

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

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

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

Solvatos e hidratos. Durante el proceso de cristalización, algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en estado cristalino (sólido), que se denominan *solvatos*. Cuando se utiliza agua como solvente, pueden formarse *hidratos*. Algunos ejemplos farmacéuticos recientes incluyen nitrato de galio, $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ y acetato de nafarelin, donde cada decapeptida contiene 1 a 2 moléculas de ácido acético y 2 a 8 moléculas de agua.

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

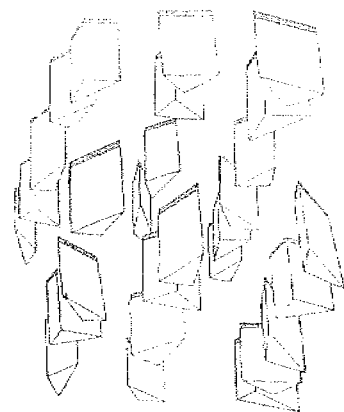


Fig. 13-15. Fase esmeralda de un cristal líquido (basado en Ferguson y Brown?).

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

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

Sólidos

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

Aunque existen diferentes clasificaciones, cuatro tipos principales de uniones mantienen la unidad de los sólidos: los enlaces fuertes imparten puntos de fusión más altos a las sustancias. En orden de fuerza decreciente, los tipos de enlaces son metálicos, iónicos (sales), de valencia (diamante) y mole-

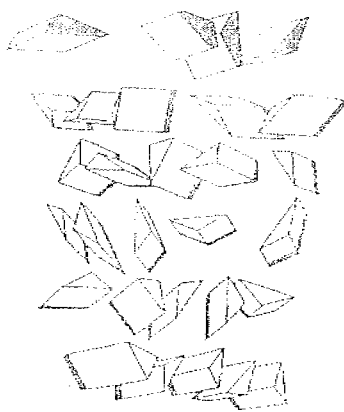


Fig. 13-16. Giro de 180° de las moléculas en la fase coleccionaria de un cristal líquido (basado en Ferguson y Brown?).

culares (muchos compuestos orgánicos). Así, en algunos sólidos, los átomos, las moléculas o los iones pueden formar un patrón de repetición regular (estado cristalino), mientras que otros sólidos se consideran no cristalinos o amorfos si no tienen esta característica de regularidad. Aunque la división no es muy nítida, en general los metales, los minerales, las rocas y las aleaciones son ejemplos de la primera clase y el vidrio, la madera, la cerámica y los plásticos de la última.

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

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

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

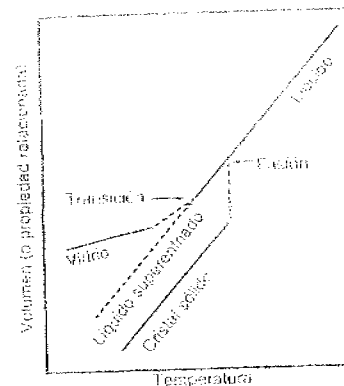


Fig. 13-17. Gráfica de volumen vs. temperatura de líquidos que forman los estados vítreos, líquidos superenfriados y cristal sólido. Para una explicación más detallada, véase Dietz.²⁴

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

Polimorfismo

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

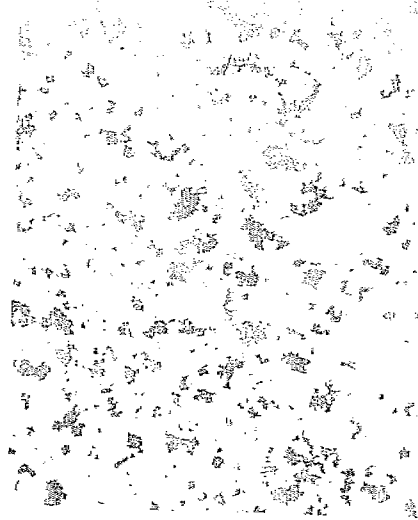
Particularmente, en muchos casos en que la disolución en el tracto gastrointestinal es el factor limitante de la absorción, diferentes solubilidades pueden tener un gran efecto, tanto bueno como malo. Se producen distintas formas polimórficas según determinados factores, como la temperatura de almacenamiento, el solvente de recristalización per se y la velocidad de enfriamiento (y, por ende, la velocidad de

REFERENCIAS

1. Ferguson RP: *Science* 161: 661, 1974.
2. Scholten BP: *Chem Eng News* 31, Jan 24, 1977.
3. Pitzer KS: *J Am Chem Soc* 70: 2140, 1948.
4. Plesner JF, Plesner W: *Introduction to Organic Chemistry*, Heath, Boston, inside back cover, 1957.
5. Pauling LC: *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed., Cornell Univ Press, Ithaca NY, 1960: (a) 225 + 6; (b) 93; (c) chap 3.
6. Fajans K: *Physical Methods of Organic Chemistry*, vol 1, pt II, 2nd ed, Interscience, New York, 1962, 1949.
7. Cammerata A: *J Med Chem* 10: 525, 1967.
8. Liec EJ et al: (a) *J Pharm Sci* 71: 641, 1982; (b) 73: 553, 1984.
9. Olah GA et al: *J Am Chem Soc* 89: 711, 1967.
10. Sjoholm L, Szodin T: *Biochem Pharmacol* 21: 3041, 1972.
11. Martin AN et al: *Physical Pharmacy*, Lea & Febiger, 3rd ed, Philadelphia, 58-61, 1983.
12. Hansch C, Anderson SM: *J Org Chem* 32: 2583, 1967.
13. Hansch C, Anderson SM: *J Med Chem* 10: 745, 1967.
14. Hansch C et al: *Ibid* 16: 1207, 1973.
15. Hansch C et al: *Ibid* 20: 304, 1977.
16. Hansch C: *Pharmac Sci* 23: 293, 1968.
17. Fujita T et al: *J Am Chem Soc* 86: 5175, 1964.
18. Iwasa J et al: *J Med Chem* 8: 150, 1965.
19. Lerner RM et al: *J Phys Chem* 94: 6021, 1990.
20. Crowther JB, Henton JD: *Anal Chem* 57: 2711, 1985.
21. Goldberg H, et al: *J Pharm Sci* 55: 482, 1966.
22. Remon L, Gulesich JJ: *Ibid* 51: 278, 1962.
23. Ferguson JL, Brown GH: *J Am Oil Chem Soc* 45: 120, 1968.
24. Dietz ED: *Sci Technol (Nov)* 10, 1963.

BIBLIOGRAFÍA

- Ariès EJ et al: *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*, Blackwell, Boston, 1983.
- Eliel EL: *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, 1962.
- Lien, EH: *SAR Side Effects and Drug Design*, Marcel Dekker New York, 1987.



Forma I
Suspensión inicial



Forma I
Suspensión después de las 6 horas

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

polimorfismo. Se ha observado que la mayoría de los medicamentos se absorben con mayor rapidez en el estómago, mientras que los drogajes más lábiles (pK) se lo hacen en el tracto intestinal. Sin embargo, existen excepciones. Algunos compuestos poseen bajos coeficientes de partición o se encuentran altamente ionizados dentro de la anchura 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 unirlos dos enlaces 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 de 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-

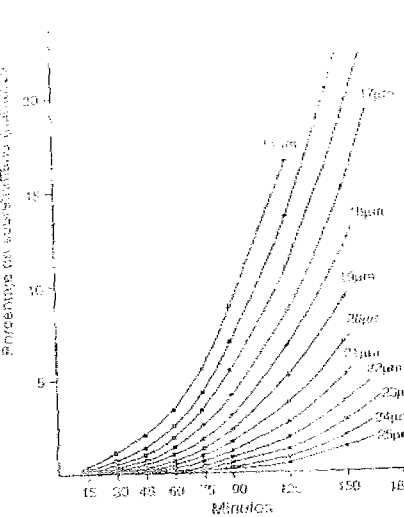


Fig. 83-5. Cambio en el porcentaje acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

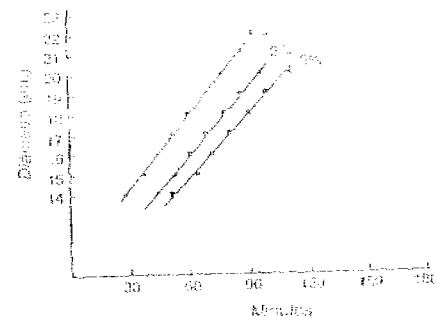


Fig. 83-6. Velocidad de crecimiento en la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

céuticos. Se llevarán 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 vídrio, 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 micracización 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

1. Fundir completamente una pequeña cantidad del compuesto en un portavajeta y observar la solidificación entre placas cruzadas. 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. Este puede lograrse mediante el uso de

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

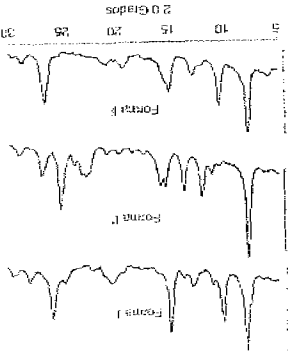
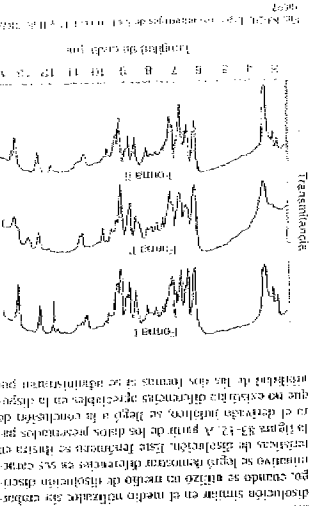
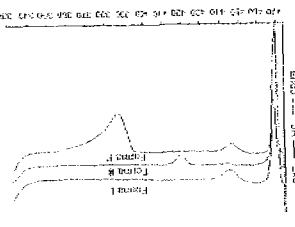


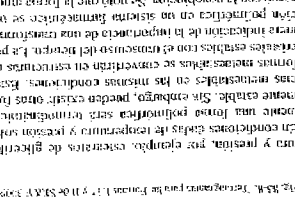
Fig. 3-5. Formation of the raylet χ from the χ jet.



2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 2680, 2681, 26



12. 33-8. "Bezugsraum für die Formeln 1.7" & 11 de SIAE 1999



de la de noviembre se absorben bien; sin embargo,

[illegible]

1. **Содержание**
 2. **Введение**
 3. **Глава I. Общие положения**
 4. **Глава II. Организация работы**
 5. **Глава III. Ответственность**
 6. **Глава IV. Заключение**
 7. **Приложение**
 8. **Список литературы**
 9. **Список источников**
 10. **Список документов**
 11. **Список терминов**
 12. **Список сокращений**
 13. **Список аббревиатур**
 14. **Список инициалов**
 15. **Список фамилий**
 16. **Список имен**
 17. **Список отчеств**
 18. **Список дат**
 19. **Список чисел**
 20. **Список прописных**
 21. **Список строчных**
 22. **Список знаков**
 23. **Список символов**
 24. **Список знаков препинания**
 25. **Список знаков препинания**
 26. **Список знаков препинания**
 27. **Список знаков препинания**
 28. **Список знаков препинания**
 29. **Список знаков препинания**
 30. **Список знаков препинания**
 31. **Список знаков препинания**
 32. **Список знаков препинания**
 33. **Список знаков препинания**
 34. **Список знаков препинания**
 35. **Список знаков препинания**
 36. **Список знаков препинания**
 37. **Список знаков препинания**
 38. **Список знаков препинания**
 39. **Список знаков препинания**
 40. **Список знаков препинания**
 41. **Список знаков препинания**
 42. **Список знаков препинания**
 43. **Список знаков препинания**
 44. **Список знаков препинания**
 45. **Список знаков препинания**
 46. **Список знаков препинания**
 47. **Список знаков препинания**
 48. **Список знаков препинания**
 49. **Список знаков препинания**
 50. **Список знаков препинания**
 51. **Список знаков препинания**
 52. **Список знаков препинания**
 53. **Список знаков препинания**
 54. **Список знаков препинания**
 55. **Список знаков препинания**
 56. **Список знаков препинания**
 57. **Список знаков препинания**
 58. **Список знаков препинания**
 59. **Список знаков препинания**
 60. **Список знаков препинания**
 61. **Список знаков препинания**
 62. **Список знаков препинания**
 63. **Список знаков препинания**
 64. **Список знаков препинания**
 65. **Список знаков препинания**
 66. **Список знаков препинания**
 67. **Список знаков препинания**
 68. **Список знаков препинания**
 69. **Список знаков препинания**
 70. **Список знаков препинания**
 71. **Список знаков препинания**
 72. **Список знаков препинания**
 73. **Список знаков препинания**
 74. **Список знаков препинания**
 75. **Список знаков препинания**
 76. **Список знаков препинания**
 77. **Список знаков препинания**
 78. **Список знаков препинания**
 79. **Список знаков препинания**
 80. **Список знаков препинания**
 81. **Список знаков препинания**
 82. **Список знаков препинания**
 83. **Список знаков препинания**
 84. **Список знаков препинания**
 85. **Список знаков препинания**
 86. **Список знаков препинания**
 87. **Список знаков препинания**
 88. **Список знаков препинания**
 89. **Список знаков препинания**
 90. **Список знаков препинания**
 91. **Список знаков препинания**
 92. **Список знаков препинания**
 93. **Список знаков препинания**
 94. **Список знаков препинания**
 95. **Список знаков препинания**
 96. **Список знаков препинания**
 97. **Список знаков препинания**
 98. **Список знаков препинания**
 99. **Список знаков препинания**
 100. **Список знаков препинания**

The first of these is the fact that the
 Journal of the American Medical Association
 has been the only one of the major
 medical journals to publish a
 statement of the American Medical
 Association's position on the
 issue of abortion. This statement
 was published in the
 Journal in 1973, and it
 was the only one of the
 major medical journals to
 do so. This is a
 significant fact, because
 it shows that the
 American Medical
 Association is
 the only one of the
 major medical
 organizations to
 have a
 formal
 position
 on the
 issue of
 abortion.

El primer paso en el estudio de la fisiología de la respiración es el estudio de la ventilación pulmonar, es decir, el estudio de la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones en un determinado tiempo. Este estudio se puede hacer de varias maneras, pero la más sencilla es la que se basa en el uso de un espirómetro.

El presente artículo analiza la evolución de la producción científica en el campo de la gestión de la información en España, desde la década de los años sesenta hasta el presente. Se realiza un análisis de la producción científica en el campo de la gestión de la información en España, desde la década de los años sesenta hasta el presente. Se realiza un análisis de la producción científica en el campo de la gestión de la información en España, desde la década de los años sesenta hasta el presente.

La investigación en el campo de la psicología social se ha desarrollado en los últimos años de una manera espectacular. Los investigadores han comenzado a utilizar métodos más sofisticados para estudiar el comportamiento humano en situaciones sociales. Esto ha permitido una mayor comprensión de los factores que influyen en el comportamiento humano, como el grupo, la cultura y el entorno social. Los resultados de esta investigación han sido aplicados en una variedad de campos, como la educación, la salud y el trabajo, lo que ha permitido mejorar la calidad de vida de las personas.

Ello implica, en primer lugar, la necesidad de una mayor coordinación entre las diferentes instituciones que intervienen en el proceso de desarrollo, así como de una mayor participación de la sociedad civil en la toma de decisiones. En segundo lugar, es necesario fortalecer las capacidades institucionales y humanas de las organizaciones que intervienen en el proceso de desarrollo, así como de la sociedad civil en general. En tercer lugar, es necesario promover la innovación y la creatividad en el diseño y la implementación de las estrategias de desarrollo. En cuarto lugar, es necesario mejorar la calidad de la gestión pública y privada, así como de la gestión de los recursos humanos y financieros. En quinto lugar, es necesario promover la transparencia y la rendición de cuentas en la gestión pública y privada. En sexto lugar, es necesario fortalecer el marco legal y regulatorio que sustenta el proceso de desarrollo. En séptimo lugar, es necesario promover la cooperación internacional y el intercambio de experiencias y conocimientos. En octavo lugar, es necesario promover la cultura de la innovación y la creatividad en la gestión pública y privada. En noveno lugar, es necesario promover la cultura de la transparencia y la rendición de cuentas en la gestión pública y privada. En décimo lugar, es necesario promover la cultura de la cooperación internacional y el intercambio de experiencias y conocimientos.

El propietario a veces se cambia mediante una mediación con personas, desconocidas, mediante un intercambio electrónico.

Los políticos pueden beneficiarse en uno de dos casos: 1) cuando el propietario que se beneficia por el intercambio de bienes, no puede beneficiarse por el intercambio de bienes, 2) cuando el propietario que se beneficia por el intercambio de bienes, no puede beneficiarse por el intercambio de bienes.

El propietario a veces se cambia mediante una mediación con personas, desconocidas, mediante un intercambio electrónico.

Los políticos pueden beneficiarse en uno de dos casos: 1) cuando el propietario que se beneficia por el intercambio de bienes, no puede beneficiarse por el intercambio de bienes, 2) cuando el propietario que se beneficia por el intercambio de bienes, no puede beneficiarse por el intercambio de bienes.

The first step in the process is to identify the problem. This involves gathering information about the situation and the people involved. Once the problem is identified, the next step is to analyze it. This involves breaking the problem down into its components and understanding how they are related. The third step is to develop a plan. This involves deciding on the best way to solve the problem and the steps that need to be taken. The fourth step is to implement the plan. This involves putting the plan into action and making sure that it is followed. The fifth step is to evaluate the results. This involves checking to see if the problem has been solved and if the plan was effective. If the problem has not been solved, the process starts over.

1. *La prima* è la *definizione* di *concetto* e di *nozione*.
 2. *La seconda* è la *definizione* di *concetto* e di *nozione*.
 3. *La terza* è la *definizione* di *concetto* e di *nozione*.
 4. *La quarta* è la *definizione* di *concetto* e di *nozione*.
 5. *La quinta* è la *definizione* di *concetto* e di *nozione*.
 6. *La sesta* è la *definizione* di *concetto* e di *nozione*.
 7. *La settima* è la *definizione* di *concetto* e di *nozione*.
 8. *La ottava* è la *definizione* di *concetto* e di *nozione*.
 9. *La nona* è la *definizione* di *concetto* e di *nozione*.
 10. *La decima* è la *definizione* di *concetto* e di *nozione*.

[illegible]

B227

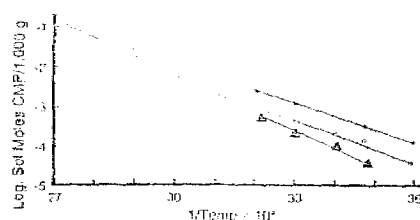


Fig. 83-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C del sulfato de cloranfenicol. Claves: polimorfos A: Δ ; B: $\bullet$ y C: $\circ$.

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

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

$$\begin{aligned} \text{Ácido débil} \quad S_t &= K_a \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \\ \text{Base débil} \quad S_t &= K_b \left(1 + \frac{[H^+]}{K_b} \right) \quad (7) \end{aligned}$$

Existen muchas drogas para las cuales el ajuste de pH no representa un medio apropiado para lograr la solución. Las drogas muy debilmente ácidas o básicas pueden requerir un pH que se encuentre por fuera del espectro fisiológico tolerable aceptado lo que suele provocar problemas de estabilidad con los componentes de la formulación. Por ejemplo, un model experimental se asoció con una solubilidad de equilibrio a un pH 1.2 de aproximadamente 50 mg/mL. Sin embargo, cuando el pH de este sistema se aumentó a 2, la solubilidad disminuyó a menos de 0.1 mg/mL. En casos como este, o con no electrolitos, es necesario recurrir a otros medios para lograr una mejor solubilidad.

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

so de drogas poco solubles en estudio. En este aspecto se obtuvieron resultados ampliamente exitosos con propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles. Estas sustancias resultaron muy útiles y por lo general aceptables para mejorar la solubilidad. En un artículo de revisión publicado por Spiegel y Noseworthy se citaron otros solventes, tales como el gliceril formal, el glucosulfo, el carbonato de etilo, el lactato de etilo y la dimetilacetamida;⁸ sin embargo, cabe señalar que, salvo la posible excepción de la dimetilacetamida, estos solventes no fueron utilizados en productos orales y su aceptabilidad es dudosa. La cantidad de excipientes disponibles para mejorar la solubilidad es limitada, pero la frecuencia de su uso es relativamente elevada. La solubilización de una nueva droga puede aumentar su disponibilidad. Por ejemplo, la administración de un triacinoindol en una solución al 0.02% se asoció con una respuesta de actividad antiviral equivalente a la de una suspensión al 2.5%. La información obtenida en una fase temprana de la etapa de preformulación puede conducir a una mejoría del régimen posológico y permitir una estimación más precisa de la dosis efectiva.

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

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

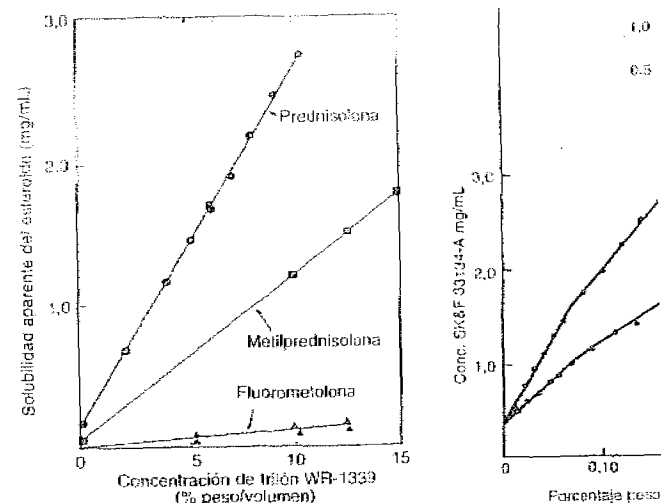


Fig. 83-16. Efecto de concentraciones variables de trítón WR-1339 en agua sobre la solubilidad de algunos esteroides antiinflamatorios.⁹

Fig. 83-17. Efectos de la concentración del SK&F 33134-A.

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

Formación de sales

Los agentes formadores de sales a menudo son seleccionados en forma empírica por el químico farmacéutico, principalmente sobre la base del costo de las materias primas, la facilidad de recrystalización y el rendimiento porcentual. Lamentablemente no se cuenta con un método confiable para predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original en las formas farmacéuticas. Además, aun cuando se haya preparado muchas sales del compuesto mismo, no se cuenta con métodos de selección efectivos que faciliten la tarea del farmacéutico de seleccionar de una sal. Las principales consideraciones que afectan la selec-

ción de una sal son la estabilidad higroscópica, el grado de

La cantidad de formas químicas es amplia. El cuadro y los aniones presentes farmacéuticos aprobados por el mercado.¹⁰ Las clorhidruros son la elección más frecuente para formar sales trién que el catión predominante en la evaluación de preformulación estable que la forma sea propiedades que minimicen el desarrollo de las formas que los estudios de toxicidad poco tiempo después de solo designado para nuevo ro, es importante que la forma debidamente evaluada y plicadas son las adecuadas

Dado que la estabilidad es esencial para cualquier producto prestable que el preformulación técnica, de la estabilidad de diversos valores de pH y la droga proporcionalmente a la selección del derivado más por lo general comienzan a identificar problemas nuevos sales en cuestión por lo per

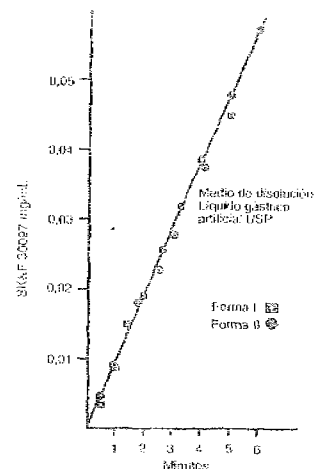


Fig. 83-11. Comparamiento de disolución de las Formas I y II de NDAF 30997 en el líquido gaseoso saturado.

vez así 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 solución y se expresa de la siguiente manera:

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{AD}{V} (C_s - C) \quad (13)$$

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

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{AD}{V} C_s \quad (14)$$

para las condiciones experimentales en donde $C_s \gg C$. Dado que D es una propiedad de la molécula de soluto y del disolvente, así como el espesor de la capa de difusión, h , las condiciones experimentales pueden ser tales que C_s sea una constante que A , V y h son propiedades constantes, por medio de las

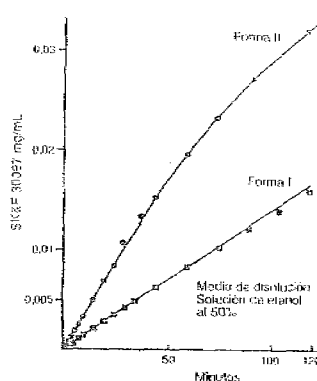


Fig. 83-12. Comparamiento de disolución de las Formas I y II de NDAF 30997 en una solución de etanol al 50%.

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 polímeros del polímero de clorfenol. Las figuras 83-13 y 83-14 muestran 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 fase recta permite calcular los valores de la relación 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.

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

$$\Delta G_f = RT \ln \frac{C_s \text{ Polímero A}}{C_s \text{ Polímero B}} \quad (15)$$

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

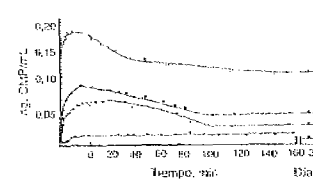


Fig. 83-13. Curvas de disolución del polímero C del polímero de clorfenol en alcohol bencílico al 35% y etanol a 30°C, 50°C, 70°C y 80°C. Simbolos: 30°C, Δ ; 50°C, $\square$; 70°C, Δ ; 80°C, $\bullet$.

las diferencias de energía libre, ΔG_f . El cuadro 83-1 también incluye las diferencias de energía libre calculadas para los polímeros. Los cambios de entropía también pueden determinarse para las diversas transiciones mediante la sustitución del valor de saturación de la forma estable del de la forma metastable. Además, en presencia de una temperatura dada T , la entropía para la transición de polímeros puede evaluarse mediante la siguiente relación:

$$\Delta S_f = \frac{\Delta H_{f,est} - \Delta G_f}{T} \quad (16)$$

Los valores calculados para las transiciones también se encuentran en el cuadro 83-1. En presencia de la temperatura de transición, ΔG_f es igual a cero y es posible calcular la entropía ignorando el término energía libre en la ecuación 6.

Las relaciones termodinámicas, con cuatro parámetros 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 como una evaluación preliminar de su probable estabilidad.

Cuando un grupo de preformulación investiga de manera independiente formas polimórficas de una droga pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El crecimiento de cristales en suspensiones

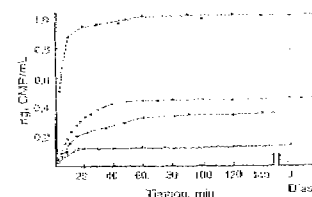


Fig. 83-14. Curvas de disolución de los polímeros A y B del polímero de clorfenol en alcohol bencílico al 35% y etanol a 30°C y 50°C. Simbolos: polímero A, 30°C, Δ ; polímero B, 30°C, $\square$; polímero A, 50°C, $\bullet$; polímero B, 50°C, Δ .

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 polímeros A, B y C del polímero de clorfenol.

Forma	Temperatura de transición (°C) a la forma A	Calor de la solución (cal/mol)	ΔG_f (cal/mol)	ΔS_f (cal/mol)
A	—	23.8	—	—
B	58	15.0	-27.4	17
C	56	17.2	-4.5	14

* Cal. a 30°C para la forma estable, polímero A.

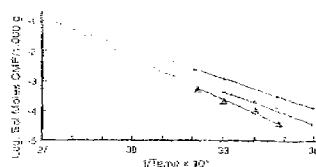


Fig. 83-15. Diagrama que muestra el efecto de la concentración de etanol sobre la solubilidad de algunos esteroides. Proclonolona: A, B y C; Metilprednisolona: D, E y F; Fluorometilona: G, H y I.

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

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

$$\begin{aligned} \text{Ácido débil: } S_t &= K_a \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \\ \text{Base débil: } S_t &= K_b \left(1 + \frac{[OH^-]}{K_b} \right) \end{aligned} \quad (17)$$

Existen muchas drogas para las cuales el ajuste de pH no representa un medio apropiado para lograr la solución. Las drogas muy débilmente ácidas o básicas pueden requerir un pH que se encuentre por fuera del espectro fisiológico tolerable aceptado, lo que puede provocar problemas de estabilidad con los componentes de la formulación. Por ejemplo, un ácido excremental se asocia con una solubilidad de equilibrio a un pH 1.2 de aproximadamente 50 mg/ml. Sin embargo, cuando el pH de este sistema se aumenta a 7, la solubilidad disminuye a menos de 0.1 mg/ml. En casos como este, es necesario recurrir a otros medios para lograr una mejor solubilidad.

Se utilizan sistemas de codisolventes con una efectividad considerable para lograr solubilidad en el caso

de drogas poco solubles en estado. En este aspecto se obtienen resultados ampliamente exitosos con polietilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles. Estas sustancias resultaron muy útiles y por lo general aceptables para mejorar la solubilidad. En un artículo de revisión publicado por Spiegel y Kneenworthy se citaron otros solventes, tales como el glicerol formal, el glucitol, el carbonato de etilo, el factor de etilo y la dimetilacetamida,⁹ sin embargo, cabe señalar que, salvo la probable excepción de la dimetilacetamida, estos solventes no fueron utilizados en productos orales y su aceptabilidad es dudosa. La cantidad de excipientes disponibles para mejorar la solubilidad es limitada, pero la frecuencia de su uso es relativamente elevada. La solubilización de una nueva droga puede aumentar su disponibilidad. Por ejemplo, la administración de un triacnolol en una solución al 0.02% se asoció con una respuesta de actividad cardíaca equivalente a la de una suspensión al 2.5%. La información obtenida en una fase temprana de la etapa de preformulación puede conducir a una mejora del régimen posológico y permitir una estimación más precisa de la dosis efectiva.

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

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

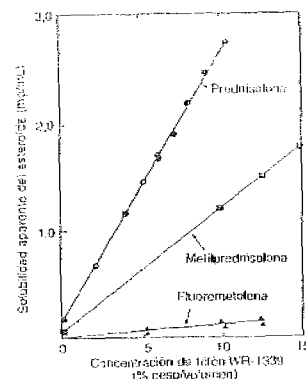


Fig. 83-16. Efecto de la concentración de surfactante de tipo WR-1339 en la solubilidad de algunos esteroides. Proclonolona: A, B y C; Metilprednisolona: D, E y F; Fluorometilona: G, H y I.

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

Formación de sales

Los agentes formadores de sales a menudo son seleccionados en forma empírica por el químico formulador, e inicialmente sobre la base del costo de las materias primas, la facilidad de reconstitución y el rendimiento por volumen. La emulsificación no se asocia con un método confiable para predecir la solubilidad de una especie de sal particular, salvo el comportamiento del compuesto original en las formulaciones. Además, una vez que se han preparado muchas sales del compuesto básico, no se puede recurrir a técnicas de selección efectivas que faciliten la selección de la formulación de una sal. Por lo tanto, es necesario que el químico formulador considere las consideraciones que afectan la selección de una sal con la estabilidad física y química, la biocompatibilidad, el grado de flujo y la solubilidad.

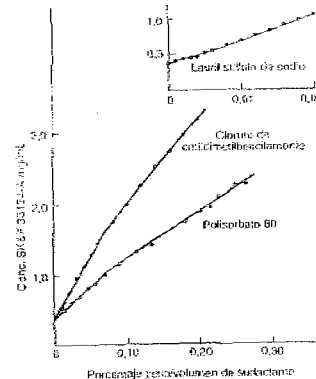


Fig. 83-17. Efecto de la concentración de surfactante sobre la solubilidad de algunos esteroides. Proclonolona: A, B y C; Metilprednisolona: D, E y F; Fluorometilona: G, H y I.

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

Dado que la estabilidad física y química son esenciales para cualquier producto farmacéutico, es importante que el preformulador evalúe ambas características. La determinación sistemática de la estabilidad física de la estabilidad de la solución (ver sección de formas salinas de pH) y la solubilidad a la luz de la forma preparativa son dos parámetros para la selección del derivado más apropiado. Los científicos que se ocupan de estos temas deben tener en cuenta los problemas de estabilidad física y química de las sales en cuestión y, en general, se evalúan en condi-

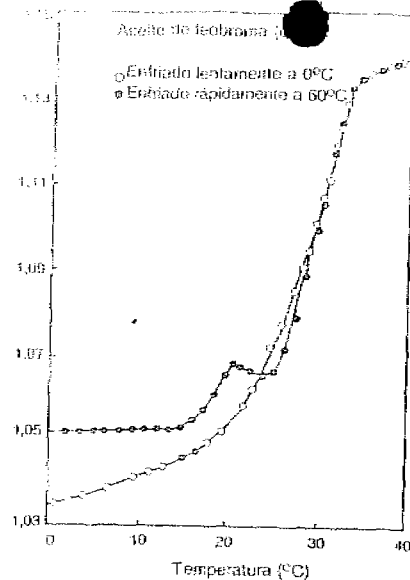


Fig. 83-7. Curvas dilatométricas: aceite de teobroma (cacao) con enfriamiento lento y rápido.

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

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

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

dor experimentado puede determinar rápidamente si existen polimorfos; el grado de estabilidad de las formas metaestables; las temperaturas de transición y los puntos de fusión; los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas, y establecer si el polimorfismo es una vía hacia una forma de dosificación óptima.

Difracción de polvo con rayos X. Los materiales cristalinos en forma de polvo dan patrones de difracción con rayos X característicos que consisten en picos en ciertas posiciones y con intensidades variables. Cada patrón cristalográfico 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 Higuichi¹⁰ 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 30 a 24°C. Este fenómeno se ilustra en la figura 83-7. La dilatometría es un método sumamente impreciso, muy engorroso e inusualmente lento. 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) *enantiotrópicos*: una forma polimórfica puede convertirse reversible en otra a través de una modificación de la temperatura o la presión, por ejemplo, el azul y 2) *monotrópicos*: una forma polimórfica es inestable en cualquier condición de tempera-

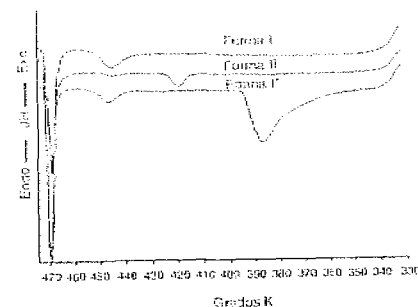


Fig. 83-8. Termogramas para las Formas I, II y III de SKF-P 30097.

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 calorimetría 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 a pesar siempre que se enfrie

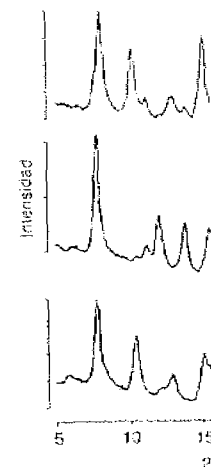


Fig. 83-9. Difractogramas de rayos X de SKF-P 30097.

un sistema de disolventes. La figura 83-11 ilustra los datos de morfología de un derivado indólico en disolución similar en el rango, cuando se utilizó un derivado se logró demostrar características de disolución. En la figura 83-12. A partir de un derivado indólico, se que no existirían diferencias de solubilidad de las dos formas.

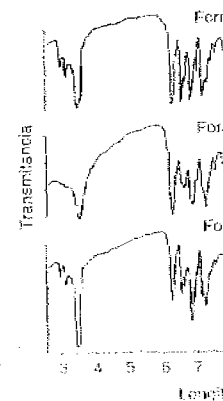


Fig. 83-10. Espectros infrarrojos de SKF-P 30097.

Cuadro 83-2. *Series aprobadas por la FIDA para su comercialización*

[illegible]

Subst.	Percentage	Subst.	Percentage
Organics		Metals	
Benzene	0.06	Aluminum	0.06
Chloroform	0.14	Cobalt	0.16
Cobalt	0.23	Copper	2.95
Dichloromethane	0.83	Iron	5.61
Diethylamine	0.06	Magnesium	1.31
Methylalcohol	7.29	Potassium	16.52
Picric acid	0.05	Sodium	16.52

[illegible]

corpes exogestadas de calor y luz en producción y en ausencia de intensidad, y ulteriormente se analizan para determinar el grado de descomposición. En muchos casos puede no disponer de un método adecuado que indique la estabilidad. En estos casos el autor cree que centrar la investigación en una etapa delgada para establecer una evaluación conclusiva de la estabilidad. Simultáneamente, las estrategias se colocan en ejecución con el elevad humano y se proceden en forma periódica para determinar el grado de degradación de los compuestos. Los compuestos con aumento en alcohol o inflamación humana pueden presentar problemas de flujo durante la exposición.

También se evalúan las características de solubilidad, cuando una fibrosa de celulosa posee una buena solubilidad (mayor del 50%) en agua es más fácil prepararse un derivado orgánico con un líquido orgánico.

granulación a fines, sobre todo para las dosis altas. Los granulados preparados con estos métodos no se dan en forma satisfactoria o no fluirán uniformemente del recipiente alimentador, lo que condució a amplias variaciones del peso durante la etapa de compresión. Una evaluación crítica de este tipo era diferentes formas de sales demostró ser considerablemente efectiva para permitir al prefabricador alargar la decisión acerca de la forma de sal elegida para el desarrollo ulterior.

Compresión y compactación:

Los comprimidos siguen siendo la forma farmacéutica preferida. En información obtenida durante los estudios de preformulación acerca de las posibilidades de comprimir y compactar las drogas en polvo puede ser muy útil para los formuladores. Las posibilidades de compresión y compactación se relacionan directamente con la composición de los comprimidos. La compresión puede definirse como la posibilidad de que un polvo alcance una de volumen bajo presión, mientras que la compactación puede definirse como la posibilidad de que un polvo sea comprimido en un comprimido de una cierta fuerza y dureza. Aunque las drogas en polvo generalmente se compactan con los compresores para modificar las propiedades de la droga en polvo, la compactación directa puede ser el principal determinante de la capacidad de un medicamento en un comprimido. El método para compactarse difiere en significativas del grado de compresión y compactación en cristales los de la misma droga. Por ejemplo, estudios de los procedimientos de cristalización o titulación pueden conducir a diferencias del comportamiento de la droga.

La compresión y la compactación se evalúan con mayor frecuencia midiendo la fuerza tensional y la dureza de la droga compactada. La fuerza tensional es usualmente se mide por la compresión diametral de comprimidos redondos, en donde el análisis de la fuerza determina la dimensión del comprimido.¹⁴ La compresión transversal de las drogas en compa-
citud entre placas más estrechas que la droga compactada arroja resultados más representativos con una variedad más amplia de polvos.

La fuerza puede definirse como la manifestación del sitio a la deformación local permanente. Los efectos de fuerza en la deformación generalmente se miden en métodos de impresión estática o dinámica. La técnica estática se basa en la formación de una huella permanente sobre una superficie sólida mediante una carga de fuerza gradual y regulada, o creciente. La fuerza se detiene por la carga aplicada y el tamaño de la huella y se expresa como fuerza por unidad de superficie. En la técnica dinámica, la superficie sólida se expone a un impacto leve, posiblemente con un péndulo oscilante, y se interpreta el área sobre la superficie por fuerza de impacto.

Luego se determinó la dureza por la altura de rebote del péndulo o el volumen de la muestra resultante.

El análisis utilizó adaptaciones de una prueba de elección y una prueba de elección para plantear indicaciones que se utilizan para formular parámetros o índices no multidimensionales.^{12,13} Los índices se usan para caracterizar el comportamiento relativo de los componentes individuales, a las unidades en los compuestos. El *Índice de tensión* es la relación entre la fuerza tensiográfica y el módulo de Young reducido. El *Índice de rebote* es la relación entre la fuerza tensiográfica y la dureza de indentación. El *Índice de fractura* se obtiene comparando las fuerzas tensiográficas de las drogas en compuestos cuadrados con un estándar en sus centros y sin él. Los índices propiamente dichos no miden las propiedades intrínsecas de un compuesto químico sino los rasgos que afectan la formación de compuestos con un lote específico de sustancia química. La necesidad de conocer la uniformidad de los lotes de drogas para poder predecir la variabilidad de propiedades de formación, posiblemente comprimidos. Esta información puede utilizarse como guía en la selección de excipientes a fin de contrastar problemas relacionados con las propiedades de un componente de producción farmacéutica.

Propiedades químicas

La evolución de la estabilidad física y química de un nuevo droga es una función importante del grupo de preformulaciones. El trabajo inicial debe tener en cuenta la finalidad específica: factores que puedan conducir a una obtención de la droga en estado. El formulacionista físico puede anticipar el tipo posible de degradación al cual estará sujeto un compuesto en función de las condiciones de su estructura química. Por ejemplo, los ácidos y las unidades son sensibles a la degradación hidrolítica, mientras que las cetonas y las catecolaminas son susceptibles a la degradación oxidativa. Con este conocimiento preliminar es posible planificar etapas más eficientes para identificar los problemas en una fase temprana. En este punto la preocupación principal no es la vida ni el mecanismo de degradación. Por lo general no se dispone de suficiente de análisis indicativo de la estabilidad en una fase preliminar de la preformulación. Puede recurrirse a diversas técnicas, tales como la cromatografía de gases, por ejemplo, la refractometría diferencial y el análisis térmico, para obtener datos que permitan evaluar la estabilidad preliminar. A veces, la evaluación preliminar se acompaña por la presencia de impurezas. La escasez que el droga en estado sea puro antes de tomar las pruebas de estabilidad. La presencia de impurezas puede conducir a conclusiones erróneas en la evaluación de preformulación.

Estabilidad de la droga. Los síntomas importantes determinan la estabilidad de la sustancia química a granel que la industria podría producir. No se puede preparar formulaciones farmacéuticas estables con pro-

substancia química que no crea estable un ambiente seguro. Las muestras de la sustancia química generalmente son expuestas a distintos condiciones de luz, calor y humedad en presencia y en ausencia de oxígeno. La sustancia química se coloca en frascos sellados, con humedad y sin ella, y se le añaden a temperaturas elevadas diversas que pueden variar en cierto grado entre los distintos laboratorios. La sensibilidad a la luz se mide por exposición de la superficie del compuesto a la luz. A veces se utilizan fuentes solares para exponer las condiciones lumínicas. La higroscopicidad se evalúa colocando la sustancia química en placas de Petri adheridas en condiciones de humedad relativa entre el 30 y el 100%. Las muestras se monitorizan regularmente para distintos posibles cambios físicos, la captación de humedad y la degradación química.

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

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

Degradación hidrolítica. La hidrólisis probablemente represente el proceso de degradación observable con mayor frecuencia en la formulación de nuevos drogas. Puede presumirse que la mayoría de las drogas nuevas estarán expuestas al agua durante su almacenamiento o su conservación, en consecuencia, es esencial el riesgo de hidrólisis a menos que las condiciones sean óptimas. La hidrólisis tiene lugar con éteres, amidas, sales de ácidos débiles y bases fuertes y tiocianatos, entre otros compuestos. Algunos ejemplos que experimentan una degradación hidrolítica son la penicilina, la penicilina, la aspirina y la clorfeniramina.

Desde el punto de vista cinético, las reacciones biológicas se consideran reacciones acuatricas, dado que su velocidad es proporcional a la concentración de los dos reactivos. Sin embargo, en soluciones acuosas, considerando que el agua es prácticamente sustraente pasante en exceso y su concentración relativa varía muy poco, $v = k[\text{reactivo}][\text{agua}]$ se puede denotar experimentalmente, como reacción simple, $\text{reactivo} \rightarrow \text{producto}$, en el primer orden. Esta simplificación permite calcular el grado de descomposición, en condiciones de experimentación, para las moléculas de los gases, como compuestos. La extracción de las velocidades experimentales de las velocidades de tiempo, a su vez, también permite establecer los valores de k .

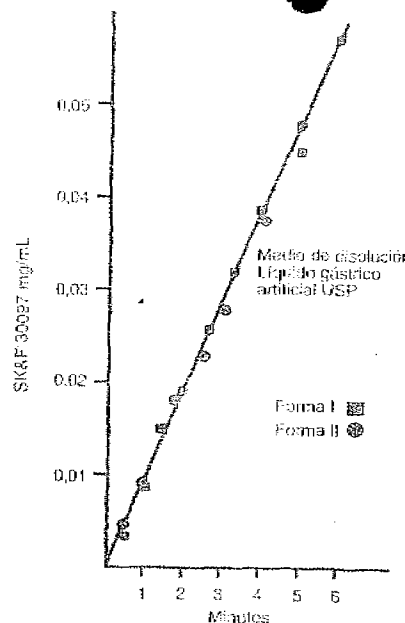


Fig. 83-11. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en el líquido gástrico artificial.

via 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:

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

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

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

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

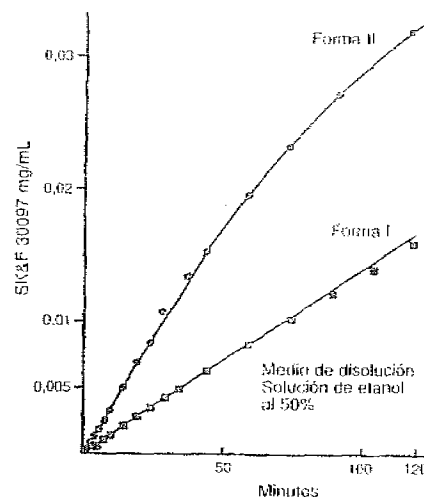


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en una solución de etanol al 50%.

velocidades de disolución de las distintas formas polimórficas. Entonces, la velocidad de disolución es directamente proporcional a C_p ; 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 representan 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 83-1.²

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

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

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

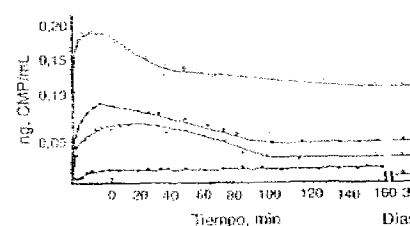


Fig. 83-13. Curvas de disolución del polimorfo C del palmitato de cloramfenicol en alcohol 65% y en agua a 30°C, 20°C, 15°C y 6°C. Símbolos: 30°C, ○; 20°C, ■; 15°C, ▲; 6°C, ◆.

las diferencias de energía libre, ΔG_f . 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:

$$\Delta S_f = \frac{\Delta H_{f-st} - \Delta G_f}{T} \quad (6)$$

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

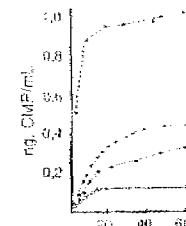


Fig. 83-14. Curvas de disolución del palmitato de cloramfenicol en a) y b) 38°C. Símbolos: polimorfo A—Δ; polimorfo A, 35°C—•.

asociadas con alteración de la biodisponibilidad producidas durante la alteración de las características farmacológicas químicas deficientes rep pueden ponerse de ma

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

Polimorfo	Temperatura de transición (°C) a la forma A	Calor de la solución, kcal/mol	ΔG_f calculado
A	—	11.3	—
B	88	15.4	-774
C	50	17.7	-865

² Calculado para la conversión al polimorfo A.

213

218

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Emilio Ferrero
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04 16766
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	013

17045

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/EP02/08466		
Fecha de Presentación Internal.	30/07/02		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1.	<u>Descripción:</u>	Folios 60 – 72	22/Febrero/2004
1.2.	<u>Rta Solicitante:</u>	Folios 150 – 160 Folios 193 – 200	12/Octubre/2007 11/Mayo/2009
1.3.	<u>Reivindicaciones:</u>	Folios 73 – 75 Folios 162 – 164 Folios 202 – 203	11/Mayo/2009 12/Octubre/2007 11/Mayo/2009
1.4.	<u>Prioridad:</u>	EP 01118593.1 EP 01130180.1	02/Agosto/2001 19/Diciembre/2001

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Polimorfo de flibanserina y procedimiento industrial para su preparación" (folio 152)

214

Según las reivindicaciones 1-7 se refiere a un polimorfo A de flibanserina, su procedimiento de obtención y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formas sólidas estables de flibanserina.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la forma polimórfica de la presente solicitud

Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/495

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 02.08.01, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 0526434	"Derivados de benzimidazolona como antagonistas 5-HT1A y 5-HT2"	03.02.93
D2		"Remington Farmacia"	1995

D1 (folios 133-142) enseña la flibanserina (compuesto 3, p. 17), el cual se cristaliza en isopropanol y revela una forma cristalina de punto de fusión 230-231°C. Igualmente revela su procedimiento de síntesis (p.16).

D2 (folios 204-212) enseña que el polimorfismo es la capacidad de cualquier compuesto para cristalizar en más de una especie cristalina, así mismo dice que la solubilidad, el punto de fusión, densidad, estabilidad varían según la forma polimórfica, finalmente afirma que es tarea inicial del preformulador determinar si el compuesto existe en más de una forma cristalina y una vez establecida dicha propiedad se cuenta con técnicas como el DRX para establecer condiciones para producir dichas formas y garantizar una materia prima aceptable (p. 2226-2231).

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Novedad (artículo 16 D486)

Comparación características esenciales (reiv. 3-6)

Característica esencial	D1 (ejemplo 1) compuesto 3
Procedimiento de síntesis	Procedimiento de síntesis
Benzimidazol-2-ona	Benzimidazol-2-ona
arilpiperazina	arilpiperazina
Disolventes	Etanol
Base	Carbonato de sodio
Retirar grupo protector	Retirar grupo protector con NaOH

Se dice en D1 (p. 16, l.37-38) que siguiendo el procedimiento descrito y usando los derivados de benzimidazol-2-ona y arilpiperazina apropiados se puede preparar el compuesto 3 (flibanserina): 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona, por lo tanto la benzimidazol-2 ona para preparar la flibanserina es 1(protegido)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona y la arilpiperazina adecuada es 3-trifluorometil-fenilpiperazina-4-protegida en presencia de una base y

un solvente como el alcohol. Por lo tanto D1 ya revela de manera directa la benzoimidazolona 2, la piperazina 3, el disolvente, la base y la separación del grupo protector por NaOH, afectando la novedad del procedimiento reivindicado.

4.2. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

Comparación de las características esenciales: (reiv. 1-2)

Característica esencial	D1	D2
Flibanserina	Flibanserina	---
Polimorfo	Polimorfo	Polimorfismo
DRX	---	Técnica de DRX para identificar polimorfos
Mejora en la estabilidad	---	Cambio estabilidad según forma polimórfica
Antagonista 5HT1A y 5HT2	Antagonista 5HT1A y 5HT2	---

La diferencia con D1 radica en que no se revela la forma polimórfica específica que se reivindica.

El efecto técnico que aporta dicha diferencia es una estabilidad mejorada del polimorfo reivindicado

El problema técnico objetivo de la presente solicitud es la provisión de una forma sólida alternativa de fiblanserina con una estabilidad mejorada

Dicho problema ya lo solucionaba D2, que dice que dos polimorfos de una misma sustancia presentan diferencias en la estabilidad.

Teniendo en cuenta el problema técnico objetivo de la presente solicitud, el cual es proporcionar la forma A de fiblanserina que es más estable, es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que un técnico medio en preformulación estaría en capacidad de tomar el polimorfo de D1 y mediante sus conocimientos usuales en polimorfismo, expresados en D2, buscar más formas polimórficas de fiblanserina con la expectativa de que fueran más estables dentro de formulaciones farmacéuticas.

Comparación de las características técnicas esenciales (reivindicación 7)

Característica esencial	D1
Composición farmacéutica	Composición farmacéutica
Polimorfo A de fiblanserina	Polimorfo fiblanserina
auxiliares	auxiliares

La diferencia con las composiciones reivindicadas radica en que no se menciona el polimorfo A de fiblanserina

El efecto técnico que aporta dicha diferencia no se puede determinar, ya que no se revelan datos que comprueben una mayor estabilidad de las composiciones reivindicadas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo es la provisión de composiciones alternativas de fiblanserina.

Dicho problema ya fue resuelto por D1, el cual provee composiciones de fiblanserina activas en desórdenes del sistema nervioso central.

Teniendo en cuenta el problema técnico objetivo, un técnico medio estaría en capacidad de tomar las composiciones de D1, incorporando el polimorfo A de

216
fiblanserina con la expectativa de que fueran activas en desórdenes del SNC.

5. Conclusión:

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

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP 0526434	3-6	Novedad
		1-2, 7	Nivel Inventivo
D2	"Remington Farmacia"	1-2, 7	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante en su respuesta afirma que D1 no revela los compuestos específicos de partida

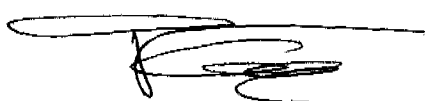
Se le aclara al solicitante que el ejemplo 1, compuesto 3 de D1 (p. 16-17) ya enseñan de manera específica los compuestos de partida, solventes y reactivos para preparar la flibanserina, afectando la novedad de la solicitud.

El solicitante en su respuesta asegura que el comportamiento térmico y la solubilidad de la flibanserina son diferentes a lo reportado en D1, concluyendo que es un resultado sorprendente e inesperado.

En respuesta a lo anterior, D2 (p.2226-2231 y p.245) ya enseña que las diferentes formas polimórficas presentan diferentes patrones de rayos X, puntos de fusión y solubilidades, por lo tanto era de esperar que el polimorfo reivindicado presentara cambio en estas propiedades fisicoquímicas y que un técnico las pudiese adaptar en diferentes formas farmacéuticas. En conclusión, el resultado que el solicitante pretende mostrar como sorprendente, realmente no lo es.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones (c)

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

28 OCT 2011

CONCEPTO TÉCNICO

No. 2621

Elaboró: Andrés Gil
Revisó: Consuelo Leguizamón