

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-111944- -00015-0000

Fecha: 2010-11-30 12:26:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 329 CTOINFORMACION Folios: 26

REF: EXPEDIENTE 06-111-944

TÍTULO SOLICITADO: "PROCESO PARA PREPARAR BISULFATO DE ATAZANAVIR Y NUEVAS FORMAS"

PUBLICACIÓN: Gaceta 583 de 18-12-2007, número de publicación 817.

PRIORIDAD: US 60/568,043 de 04/05/2004; US 60/607,533 de 07/09/2004; US 11/119,558 de 02/05/2005

SOLICITANTE: BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

APODERADO: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, por medio del presente escrito, procedo a presentar argumentos que demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario:

I. REMISION DE INFORMACIÓN.

En primer lugar, es importante señalar que la modificación en el capítulo reivindicatorio, presentada el 02 de Septiembre de 2010, corresponde a un cambio

de forma, que por esa condición, no logra superar los argumentos planteados en contra por el suscrito, ni aquellos formulados por el examinador técnico. Es así como al revisar dicho nuevo capítulo reivindicatorio, persiste la carencia de nivel inventivo, al mantenerse en esencia las mismas características técnicas (un proceso para preparar bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de la forma A).

Entrando en materia, es relevante señalar que cualquier persona medianamente versada en la material reconoce que los sólidos pueden existir, de acuerdo con su estructura u ordenamiento interno, en formas cristalinas o amorfas. En las formas amorfas las partículas componentes no presentan una disposición interna ordenada, sino que se encuentran distribuidas al azar. Por el contrario, en las formas cristalinas se presenta un arreglo interno ordenado y regular de las moléculas, que implica la apreciación de formas geométricas definidas. Un polimorfo es una fase -o arreglo- cristalino sólido de un compuesto conocido, dado por el sometimiento de la molécula a diversas condiciones de ambiente, temperatura, tiempo o acción de solventes, otras como presión, velocidad de cristalización, concentración de saturación, e inclusive, la influencia de sustancias extrañas y campos de fuerza exteriores al cristal¹. A esta característica de algunas sustancias, que pueden organizar de manera diversa sus moléculas en estado sólido, se le reconoce como polimorfismo. El polimorfismo, en los términos de la Farmacia Práctica de Remington, es "la capacidad de cualquier elemento o compuesto de cristalizar en más de un sistema cristalino"; así mismo se reconoce que el descubrimiento del polimorfismo como propiedad de las entidades químicas se atribuye al farmacéutico Martín Enrique Klaproth en 1798, y la tesis según la cual los mismos elementos químicos pueden adoptar formas sólidas diversas – polimorfos - y mostrar propiedades físicas diferentes, se atribuye a Louis Jacques Thénard (1777-1857) y Jean Baptiste Biot (1774-1862)².

También se reconoce que el polimorfismo es una característica para tener en cuenta en el desarrollo de una formulación farmacéutica (en especial para los principios activos), puesto que los diferentes polimorfos de una sustancia pueden llegar a tener diferente densidad, capacidad para fluir, compresibilidad y solubilidad, entre otras características fisicoquímicas, con lo cual pueden traer

¹ J. Garrido. Forma y estructura de los Cristales, (obra citada), capítulo V, página 204

variaciones considerables en la parte tecnológica y biofarmacéutica al momento de usar uno u otro polimorfo de la misma sustancia en el proceso de elaboración del medicamento. Por esta razón es una característica que se evalúa dentro de los ensayos de preformulación y formulación, especialmente dentro de lo que se conoce como las consideraciones fisicoquímicas de la etapa de preformulación³.

Teniendo en cuenta lo anterior se puede afirmar lo siguiente:

- ❖ Una vez conocida la posibilidad del hábito cristalino de una sustancia, es tarea fácil reportar, mediante la aplicación de métodos analíticos comunes (tales como espectroscopia de difracción de rayos X o la microscopia de platina caliente que son los que se utilizan en la solicitud colombiana en trámite), un gran número de variaciones morfológicas de dicho hábito, sin que su caracterización implique modificaciones en la disposición geométrica esencial del cristal, ni alteración de las propiedades químicas del mismo.
- ❖ Las alteraciones en el hábito cristalino que no suponen variaciones en la red cristalina interna de la molécula no reportan avance técnico alguno, en la medida en que simplemente muestran una estructura u organización diferente.
- ❖ La caracterización de dicha forma cristalina, dada por el uso de una metodología común, como lo son los patrones de difracción de rayos X y los rangos de temperatura de fusión, no pueden sustentar nivel inventivo alguno, pues es bien sabido que tanto la difracción de rayos X como el reporte de rangos de temperatura de fusión de una sustancia, corresponde un simple reporte de datos a través de técnicas analítica útiles y rutinarias en la caracterización de formas cristalinas.
- ❖ Los resultados de un procedimiento de caracterización por difracción de Rayos x, o cualquier otra técnica analítica, son una manifestación del comportamiento natural de una molécula, en función de las condiciones ambientales y demás variables a que esta sea sometida, y dichos resultados no constituyen de manera alguna aporte inventivo de quien realiza dicho procedimiento de caracterización.
- ❖ El polimorfismo es una propiedad inherente a la materia en su estado sólido y su reporte es el simple hallazgo de algo que ya se sabía podía ser hallado y no la invención de algo nuevo.

² A. R. Verna, P. Krishna – "Polytypism in crystals". John Willey and Son Inc., New York 1966.

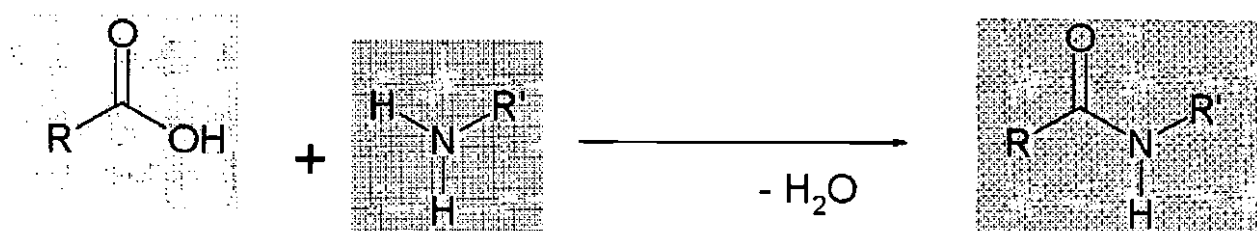
En otro aspecto, y esta vez refiriéndonos a las reacciones a través de las cuales se obtiene dicha sal bisulfato de atazanavir, específicamente descritas en las reivindicaciones 11, 12 y 19, cualquier persona medianamente versada en la materia puede percatarse que se tratan de reacciones simples y reconocidas ampliamente en el estado de la técnica. Siendo mas específicos, se tratan de una reacción ácido-base y una reacción de N-acilación de una amina con un ácido carboxílico y/o un derivado de ácido carboxílico para la formación de amidas.

En cuanto a las reacciones ácido-base a través de las cuales se consigue la sal de bisulfato de atazanavir, cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer que la preparación de sales de fármacos y su aplicación en la industria farmacéutica corresponden a aspectos cotidianos, evidenciados en los ensayos de preformulación y formulación, especialmente en los relacionados a los aspectos físicos y biofarmacéuticos, en donde la formación o selección de una sal del fármaco se hace sobre la búsqueda de una mejor solubilidad, estabilidad, eficacia, efectividad, biodisponibilidad, entre otras, del medicamento final. Normalmente se forman sales para aumentar solubilidad o estabilidad del fármaco. Si el fármaco se comporta como un ácido o una base, cualquier persona medianamente versada en la materia debe conocer como hacerla reaccionar para obtener la correspondiente sal, así como predecir algunas de sus propiedades fisicoquímicas.

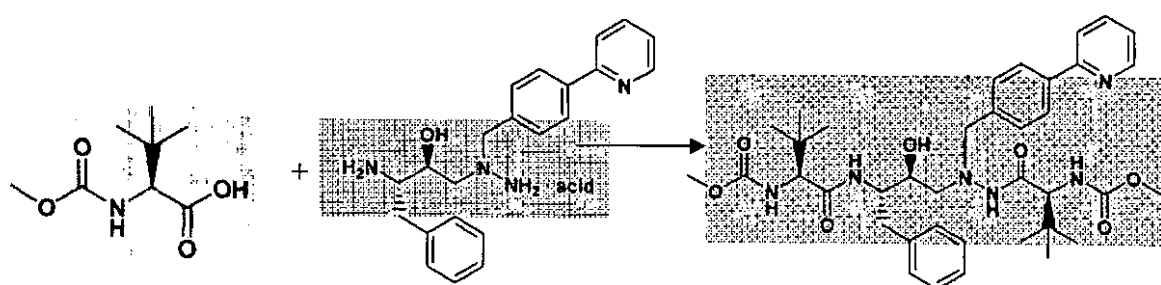
Es importante indicar que, como toda persona medianamente versada en la materia debe reconocer, una reacción ácido-base o reacción de neutralización es una reacción química que ocurre entre un compuesto con propiedades ácidas y otro con propiedades básicas, para generar una sal, así mismo, el primero de los conceptos científicos acerca de compuestos ácidos y básicos fue proporcionado por el químico francés Antoine Lavoisier, alrededor de 1776⁴, así que acceder a otorgar el privilegio de patente de invención a un proceso que involucra estas reacciones clásicas para obtener sales, correspondería a dar la posibilidad de apropiación de conocimiento que ya se encuentra en el dominio público.

Por otro lado las amidas son comúnmente formadas a través de reacciones que involucran un ácido carboxílico y una amina de la siguiente forma:

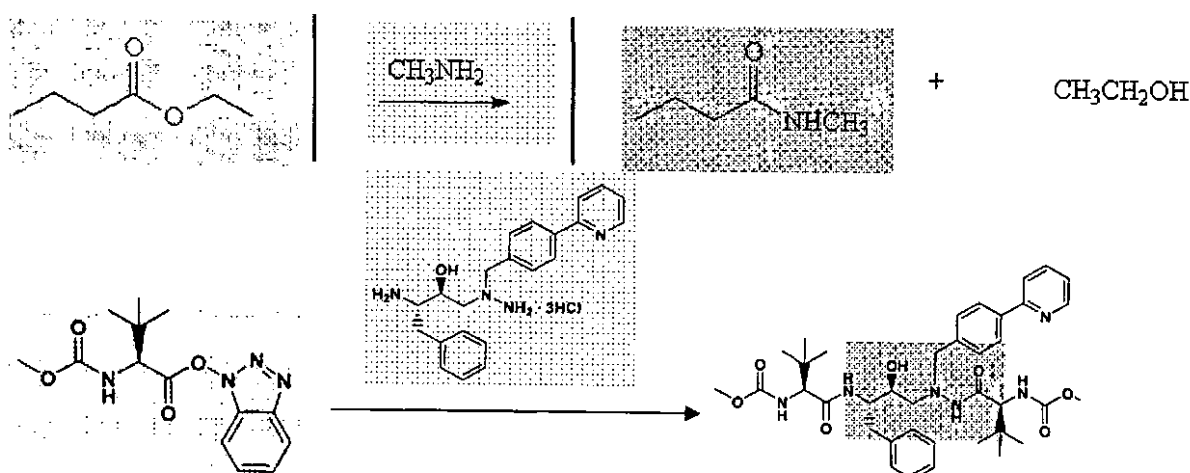
³ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Páginas 42 a 49.



Para la mayor parte de este tipo de reacciones se debe “activar” el ácido carboxílico, en donde el método mas reconocido es el convertir dicho ácido en un derivado mas reactivo⁵. Para el caso de la solicitud colombiana en trámite, en la reivindicación 11 se puede apreciar claramente la reacción entre la amina y el ácido carboxílico:



Mientras que en la reivindicación 12 podemos apreciar la reacción entre un derivado de ácido carboxílico (Ester) y una amina⁶:



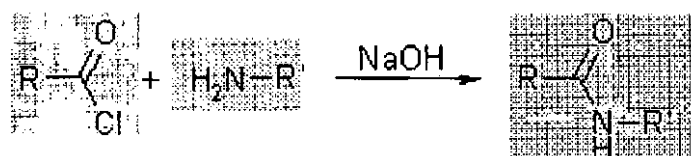
También es relevante mencionar que una de las reacciones mas reconocidas en el estado de la técnica para la obtención de amidas a través de una amina y un derivado de ácido carboxílico, es la reacción de Schotten–Baumann (descrita en

⁴ http://es.wikipedia.org/wiki/Reacci%C3%B3n_%C3%A1cido-base

⁵ http://en.wikipedia.org/wiki/Amide#Amide_synthesis

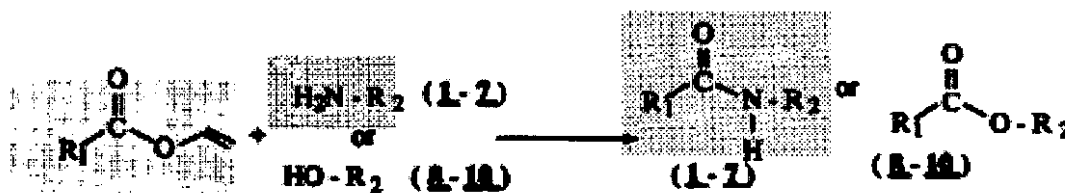
⁶ <http://pages.towson.edu/ladon/orgrxs/carbox/amidesy.htm>

1983⁷), en donde la amina reacciona con un cloruro de acido bajo condiciones básicas:



En el proceso que describe la solicitud colombiana en cuestión queda claro que este proceso para formar inicialmente atazanavir (formación de una amida) se realiza de manera convencional bajo condiciones básicas, tal y como lo expone la reivindicación 15 en donde se mencionan las diversas clases de bases que pueden ser utilizadas.

De la misma manera la publicación científica "Vinyl Carboxylate An Acylating Reagent For Selective Acylation Of Amines And Diols⁸" nos revela:



En conclusión, podemos afirmar que la solicitud Colombiana en trámite se puede resumir a una combinación de reacciones simples y estrategias de síntesis reconocidas en el estado de la técnica, tales como lo son las reacciones acido-base y la obtención de amidas a partir de ácidos carboxílicos y/o derivados de acido carboxílico y aminas en medio básico, con lo cual dicha solicitud no puede sustentar nivel inventivo alguno

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que lo contiene.

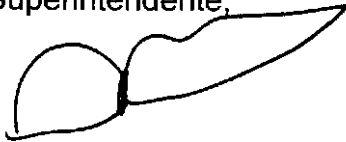
⁷ http://en.wikipedia.org/wiki/Schotten-Baumann_reaction

⁸ S. -T. Chen, *a, S. -Y. Chen, S. -J. Chen and K. -T. Wang, Tetrahedron Letters. Volume 35, Issue 21, 23 May 1994, Pages 3583-3584

III. ANEXOS.

- ❖ Copia de todas las publicaciones mencionadas en el acápite de Remisión de información.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C. S de la J.



Home

Browse

Search

My settings

My alerts

Help

All fields

Journal/Book title

Author

Volume

Issue

Page

Search ScienceDirect

Advanced search

Search tips

Font Size: A⁺ A⁻

Purchase PDF (172 K) Export citation

Abstract

References

Tetrahedron Letters
Volume 35, Issue 21, 23 May 1994, Pages 3583-3584

doi:10.1016/S0040-4039(00)73245-X | How to Cite or Link Using DOI
Copyright © 1994 Published by Elsevier Science Ltd. All rights reserved.
➔ Permissions & Reprints

Cited By in Scopus (5)

Vinyl carboxylate an acylating reagent for selective acylation of amines and diols

S. -T. Chen, ^a S. -Y. Chen, S. -J. Chen and K. -T. Wang, ^{b, *}

^a Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica Taiwan
40227, Republic of China

^b Department of Chemistry, National Taiwan University Taiwan
40227, Republic of China

Received 22 December 1993; accepted 21 March 1994.
Available online 11 May 2001.

Purchase the full-text article

PDF and HTML

All references

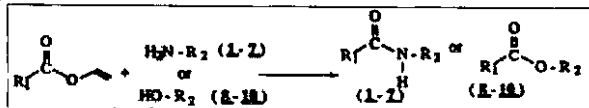
All images

All tables

Abstract

Vinyl group of vinyl alkylate (C=2 or 16) and vinyl benzoate have been found to be a good leaving group in acylation of alcohols (40–50% yield) and amines (in 60–90% yield).

Graphical Abstract



Article Outline

• References

Tetrahedron Letters
Volume 35, Issue 21, 23 May 1994, Pages 3583-3584

Related Articles

- Phosphorus in organic synthesis. Acyloxyphosphonium salt
Tetrahedron Letters
- Organotin derivatives and the selective acylation and a
Tetrahedron Letters
- Highly selective acylation of amines and alcohols by po...
Tetrahedron Letters
- Reaction of lithio N,N-dimethyl-trimethylsilylacetamide...
Tetrahedron Letters
- Cyclization of polyenes XI selective acylation of polye...
Tetrahedron Letters

➔ View more related articles

Related reference work articles e.g. encyclopedias

- Organopalladium Compounds in Organic Synthesis and in C...
Comprehensive Organometallic Chemistry
- SECONDARY BATTERIES - LITHIUM RECHARGEABLE SYSTEMS - Li...
Encyclopedia of Electrochemical Power Sources
- Thermosetting Resin--Properties
Comprehensive Composite Materials
- CHROMATOGRAPHY: LIQUID | Chiral Separations: Macrocycl...
Encyclopedia of Separation Science
- Clinical Psychology in Asia: A Taiwanese Perspective
Comprehensive Clinical Psychology

➔ More related reference work articles

View Record in Scopus

Sponsored Links

Peptide 2.0 Inc. - \$2 / aa
Custom Peptide Synthesis from \$2/aa
High Quality and Fast Delivery
Peptide2.com

Polyfunctional PCL or PEG
Highly Functional PCL and PEG
Nontoxic Dendritic-Linear Polymers
www.polymerfactory.com

PEG Products & PEGylation
Monofunctional & Bifunctional PEG
Multi-arm & monodispersed PEG
www.creativePEGWorks.com

Sponsored Links

Saling fine chemicals
Produce Cyclopropyl bromide and
Cyclopropylboronic acid from China
www.rainbow-chem.com
5-Hydroxymethyl thiazole
Specializing in the production
5-Hydroxymethyl thiazole, China
www.a6666y.com
חברות טקסטיל
כל בתי העסק בתל אביב והמרכז
במדרוך העסקים הגדול בישראל
www.b144.co.il

Sponsored Links

Saling fine chemicals
Produce Cyclopropyl bromide and
Cyclopropylboronic acid from China
www.rainbow-chem.com
5-Hydroxymethyl thiazole
Specializing in the production
5-Hydroxymethyl thiazole, China
www.a6666y.com
חברות טקסטיל
כל בתי העסק בתל אביב והמרכז
במדרוך העסקים הגדול בישראל
www.b144.co.il

Home Browse Search My settings My alerts Help

About ScienceDirect
What is ScienceDirect
Content details
Set up
How to use
Subscriptions

Contact and Support
Contact and Support

About Elsevier
About Elsevier
About SciVerse
About SciVal
Terms and Conditions
Privacy policy
Information for advertisers

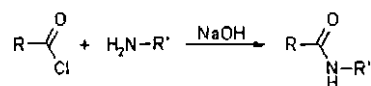


Copyright © 2010 Elsevier B.V. All rights reserved. SciVerse® is a registered trademark of Elsevier Properties S.A., used under license. ScienceDirect® is a registered trademark of Elsevier B.V.

Organic Chemistry Portal
Reactions >> Name Reactions

Schotten-Baumann Reaction

Schotten-Baumann Conditions

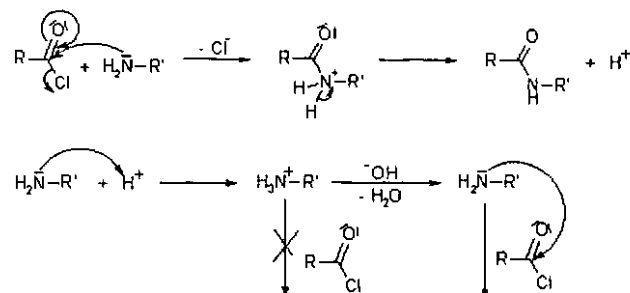


The use of added base to drive the equilibrium in the formation of amides from amines and acid chlorides.

The acylation of amines with carboxylic acid chlorides leads to the production of one equivalent acid, which will form a salt with unreacted amine and diminish the yield. The addition of an additional equivalent of base to neutralise this acid is a way to optimise the conditions. Normally, aqueous base is slowly added to the reaction mixture.

In general, the use of biphasic aqueous basic conditions is often named "Schotten-Baumann conditions".

Mechanism of the Schotten-Baumann Reaction



Abogados Expertos en Mex

Litigio Civil, Mercantil y Penal Recup cartera, Derecho Corporativo
www.bavw.com.mx

Ads by Google

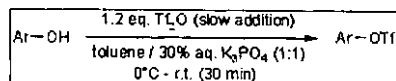
Water in Organic Solvents From PPM to % Water In Solvents Replaces Karl Fischer Titration www.a-a-lab.com

Software for chemistry Editors, viewers, search engine, toolkits, cartridge, Java API etc. www.chemaxon.com/

5-Hydroxymethyl thiazole Specializing In the production 5-Hydroxymethyl thiazole, China www.a6565y.com

Ads by Google

Recent Literature



Practical Synthesis of Aryl Triflates under Aqueous Conditions

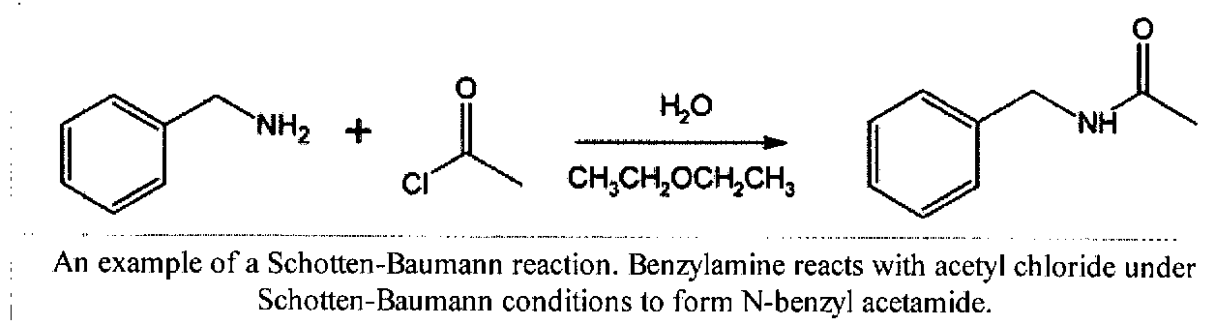
D. E. Frantz, D. G. Weaver, J. P. Carey, M. H. Kress, U. H. Doering, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4717-4718.

Schotten–Baumann reaction

From Wikipedia, the free encyclopedia

(Redirected from Schotten-Baumann reaction)

The



Schotten-Baumann reaction is a method to synthesise amides from amines and acid chlorides:

Sometimes the name for this reaction is also used to indicate the reaction between an acid chloride and a alcohol to form an ester. The reaction was first described in 1883 by German chemists Carl Schotten and Eugen Baumann ^{[1][2]} ^{[3][4]}

Reaction mechanism

In the first step an acid chloride reacts with an amine so that an amide is formed, together with a proton and a chloride ion. Addition of a base is required to absorb this acidic proton, or the reaction will not proceed. Often, an aqueous solution of a base is slowly added to the reaction mixture.

The name "Schotten-Baumann reaction conditions" is often used to indicate the use of a two-phase solvent system, consisting of water and an organic solvent. The base within the water phase neutralizes the acid, generated in the reaction, while the starting materials and product remain in the organic phase, often dichloromethane or diethyl ether.

Applications

The Schotten-Baumann reaction or reaction conditions are widely used today in organic chemistry. Examples include:

- synthesis of N-vanillyl nonanamide, also known as synthetic capsaicin
- synthesis of benzamide from benzoyl chloride and a phenethylamine
- acylation of a benzylamine with acetyl chloride (acetic anhydride is an alternative)
- in the **Fischer peptide synthesis** (Hermann Emil Fischer, 1903)^{[5][6]} an α-chloro acid chloride is condensed with the ester of an amino acid. The ester is then hydrolyzed and the acid converted to the acid chloride enabling the extension of the peptide chain by another unit. In a final step the chloride atom is replaced by an amino group completing the peptide synthesis.

References

- [^] W Pötsch. *Lexikon bedeutender Chemiker* (VEB Bibliographisches Institut Leipzig, 1989) (ISBN

3-323-00185)

2. ^ M B Smith, J March. *March's Advanced Organic Chemistry* (Wiley, 2001) (ISBN 0-471-58589-0)
3. ^ Schotten, C. (1884). "Ueber die Oxydation des Piperidins". *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **17**: 2544. doi:10.1002/cber.188401702178 (<http://dx.doi.org/10.1002%2Fcber.188401702178>) .
4. ^ Baumann, E. (1886). "Ueber eine einfache Methode der Darstellung von Benzoësäureäthern". *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **19**: 3218. doi:10.1002/cber.188601902348 (<http://dx.doi.org/10.1002%2Fcber.188601902348>) .
5. ^ Emil Fischer (1903). "Synthese von Polypeptiden". *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **36** (3): 2982–2992. doi:10.1002/cber.19030360356 (<http://dx.doi.org/10.1002%2Fcber.19030360356>) .
6. ^ Fischer Peptide Synthesis (<http://www.drugfuture.com/OrganicNameReactions/ONR135.htm>)

Retrieved from "http://en.wikipedia.org/wiki/Schotten%E2%80%93Baumann_reaction"

Categories: Carbon-heteroatom bond forming reactions | Substitution reactions | Name reactions

- This page was last modified on 8 January 2010 at 18:22.
 - Text is available under the Creative Commons Attribution-ShareAlike License; additional terms may apply. See Terms of Use for details.
- Wikipedia® is a registered trademark of the Wikimedia Foundation, Inc., a non-profit organization.

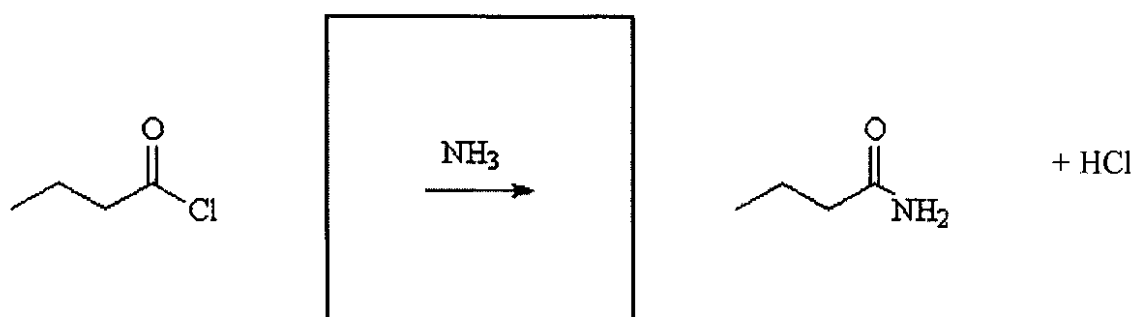
Synthesis of Amides

You may use these summaries and problems but you may NOT download them for use at another site, nor may you charge for access to them. Copyright Linda M. Sweeting 1997

The following example reactions are organized by type, with references to text chapters. Links within these summaries (which may show up as boxes around reagents) will provide further information about the reagents and their other reactions. Return to [Reaction Summary menu](#) for other functional group choices.

Note that products are shown after neutralization: neutralization of products is NOT shown here for simplicity.

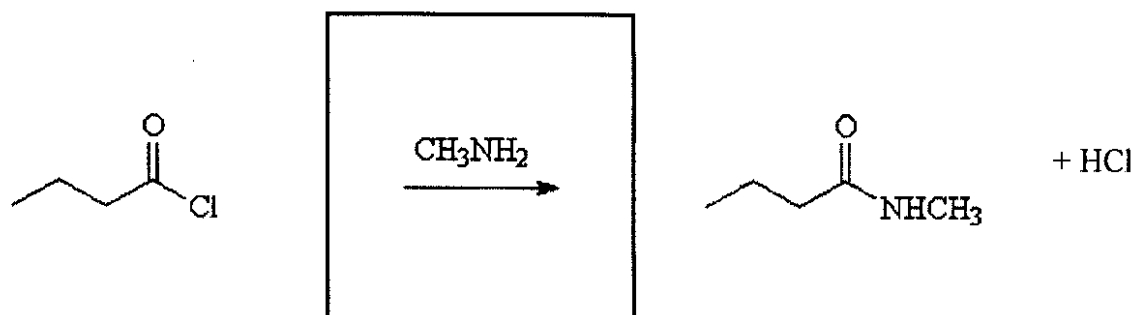
Addition / Elimination



Anhydrides react similarly yielding one mole of the acid instead of HCl
McMurry 21.4 24.7, Fessenden 15.3C, Schmid 16.5

Mechanism!

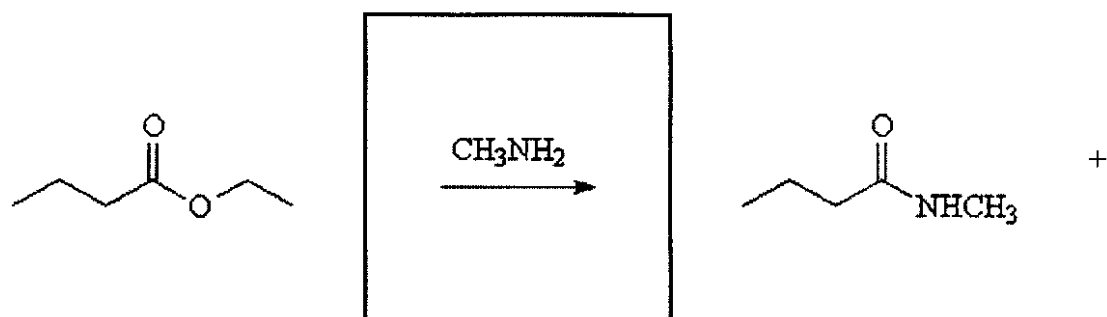
[To other reactions of acid chlorides](#)



Anhydrides react similarly yielding one mole of the acid instead of HCl
McMurry 21.4, 24.7, Fessenden 15.3C, Schmid 16.5

Mechanism!

[To other reactions of acid chlorides](#)



McMurry 21.5, Fessenden 15.4C, Schmid 16.9

To other reactions of esters

To the main graphical reactions menu.

Last update February 1999.

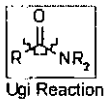
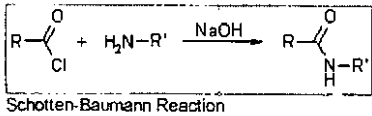
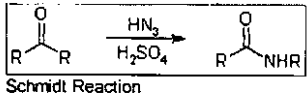
Synthesis of amides

Related

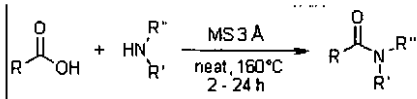
Reactions including a hydrolysis step (or a rearrangement)

Aminocarbonylation

Name Reactions

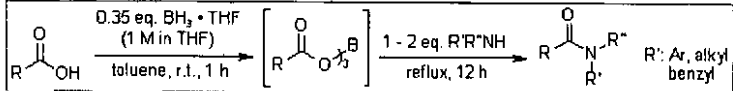


Recent Literature



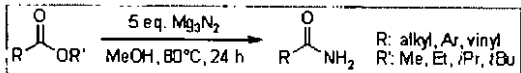
An effective protocol for a waste-minimized, environmentally benign thermal condensation of carboxylic acids with amines has been identified. Fourteen examples demonstrate the applicability of this procedure to aliphatic, aromatic and heteroaromatic carboxylic acids and primary and secondary aliphatic as well as aromatic amines. The approach leads to the corresponding amides in good yields.

L. J. Gooßen, D. M. Ohlmann, P. P. Lange, *Synthesis*, **2009**, 160-164.



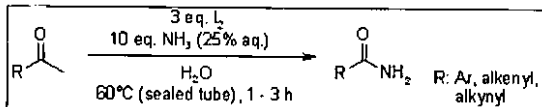
Borane-tetrahydrofuran complex or borane-methyl sulfide complex is used to generate triacyloxyboranes, which can be effectively reacted with various nucleophiles (alkylamines, arylamines, hydrazides, alcohols, phenols) at reflux in toluene to provide the corresponding amides and esters in excellent yield.

Z. Huang, J. R. Reilly, R. N. Buckle, *Synlett*, **2007**, 1026-1030.



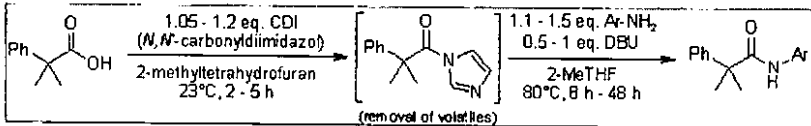
The use of magnesium nitride as a convenient source of ammonia allows a direct transformation of esters to primary amides. Methyl, ethyl, isopropyl, and *tert*-butyl esters are converted to the corresponding carboxamides in good yields.

G. E. Veitch, K. L. Bridgwood, S. V. Ley, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3623-3625.



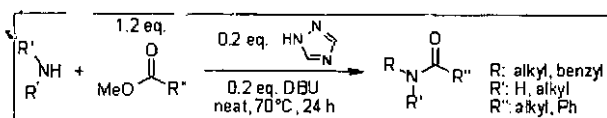
An iodine-NH₃ · H₂O system enables a direct transformation of aryl, heteroaryl, vinyl, or ethynyl methyl ketones or carbinols to the corresponding primary amides in good yields in aqueous media. A tandem Lieben-Haller-Bauer reaction mechanism is proposed.

L. Cao, J. Ding, M. Gao, Z. Wang, J. Li, A. Wu, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3810-3813.



1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) catalyzes the amidation of acyl imidazoles. The rate acceleration is especially evident with traditionally unreactive, electron-deficient anilines. DBU offers safety and cost advantages over more commonly employed catalysts such as 1-hydroxybenzotriazole (HOBt).

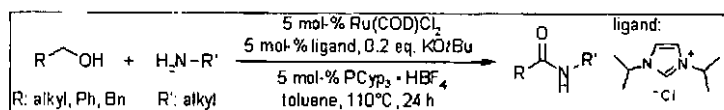
C. Larrive-Aboussafy, B. P. Jones, K. E. Price, M. A. Hardink, R. W. McLaughlin, B. M. Lillie, J. M. Hawkins, R. Vaidyanathan, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 324-327.



Deprotonated 1,2,4-triazole is an active acyl transfer catalyst suitable for the aminolysis and transesterification of esters.
X. Yang, V. B. Birman, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1499-1502.

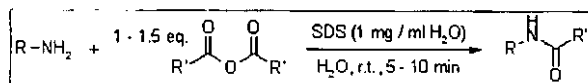


A *N*-heterocyclic carbene catalyzes the oxidative esterification of various aldehydes in the presence of 3,3',5,5'-tetra-*tert*-butyldiphenylquinone to yield hexafluoroisopropylesters, which are useful active esters for in situ amide bond formation. This transition metal-free organocatalytic system also enabled a mild oxidative azidation of aldehydes.
S. De Sarkar, A. Studer, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1992-1995.



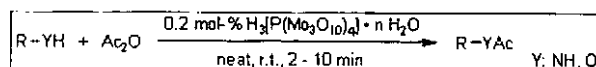
A simple ruthenium catalyst mediates a direct coupling between an alcohol and an amine with the liberation of two molecules of dihydrogen. The active catalyst is generated in situ from an easily available ruthenium complex, an *N*-heterocyclic carbene and a phosphine. The reaction allows primary alcohols to be coupled with primary alkylamines to afford secondary amides in good yields.

L. U. Nordström, H. Vogt, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 17672-17673.



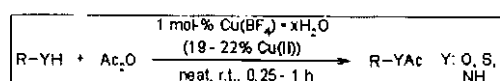
Amines are efficiently acylated by both cyclic and acyclic anhydrides in aqueous medium with sodium dodecyl sulfate (SDS) - without use of acidic or basic reagents. Various amines and anhydrides were reacted with equal ease. Chemoselective acylation in the presence of phenols and thiols has been achieved. No chromatographic separation is required for isolation of the acylated products.

S. Naik, G. Bhattacharya, B. Talukdar, B. K. Patel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1254-1260.



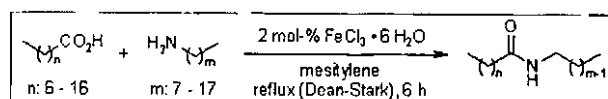
Phosphonomolybdic acid (PMA) is a simple and efficient catalyst for the acetylation of structurally diverse alcohols, phenols, and amines. Acetylation reactions with acetic anhydride proceed in excellent yield in the presence of a catalytic amount of PMA at ambient temperature within a relatively short reaction time under solvent-free conditions.

S. T. Kadam, S. S. Kim, *Synthesis*, **2008**, 267-268.

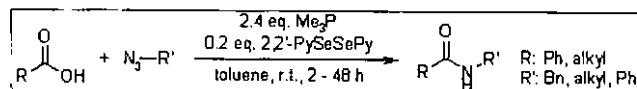


Copper(II) tetrafluoroborate efficiently catalyzes acetylation of structurally diverse phenols, alcohols, thiols, and amines with stoichiometric amounts of Ac_2O under solvent-free conditions at room temperature. Acid-sensitive alcohols are smoothly acetylated without competitive side reactions.

A. K. Chakraborti, R. Gulhane, Shivani, *Synthesis*, **2004**, 111-115.

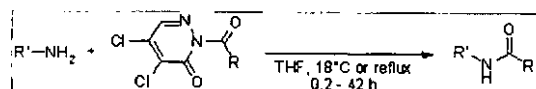


Multivalent metal salts, such as ferric chloride and sulfate, are active and versatile catalysts for the amidation of aliphatic fatty acids with long-chain aliphatic amines.
Y. Terada, N. Ieda, K. Komura, Y. Sugi, *Synthesis*, **2008**, 2318-2319.

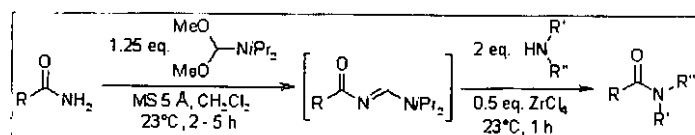


2,2'-Dipyridyl diselenide catalyzes a direct reaction of carboxylic acids with azides and trimethylphosphine at room temperature. The mechanism of the process, which is not an aza-Wittig reaction, has been elucidated.

J. Burés, M. Martín, F. Urpi, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2203-2206.

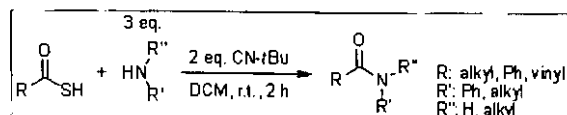


2-Acyl-4,5-dichloropyridazin-3-ones served as stable, convenient and chemoselective *N*-acylating reagents for amines under neutral conditions.
Y.-J. Kang, H.-A. Chung, J.-J. Kim, Y.-J. Yoon, *Synthesis*, **2002**, 733-738.

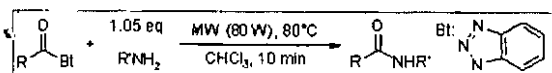


The reaction of *N,N*-dialkylformamide dimethyl acetal with primary amides produces *N*-acyl-*N,N*-dialkylformamides as intermediates. In the presence of certain Lewis acid additives efficient acyl transfer occurs, providing new and useful methods for amide exchange such as transamidation.

T. A. Dineen, M. A. Zajac, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16406-16409.

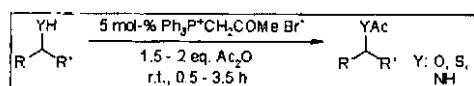


Thio FCMA intermediates, generated from the reactions of thioacids with isonitriles, are active acyl donors, that form amide bonds under neutral conditions.
Y. Rao, X. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 12924-12926.



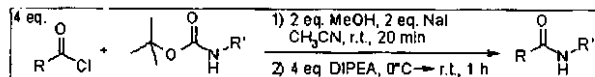
Microwave reactions of primary and secondary amines with imidoylbenzotriazoles gave various polysubstituted amidines in good yields. Convenient preparations of a variety of amides and imidoylbenzotriazoles have also been developed using microwave irradiation under mild conditions and short reaction times.

A. R. Katritzky, C. Cai, S. K. Singh, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3375-3380.



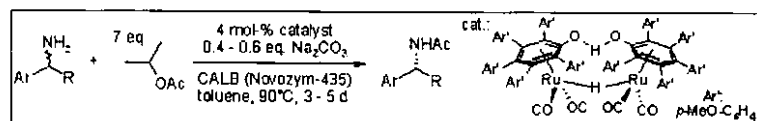
Various alcohols, phenols, amines and thiols may easily be converted into acetate derivatives by treatment with acetic anhydride in the presence of acetonyltriphenylphosphonium bromide in good yields at room temperature. With the same precatalyst, both aliphatic and aromatic aldehydes can be transformed into the corresponding gem-diacetates under reflux conditions.

A. T. Khan, L. H. Choudry, S. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 2782-2787.



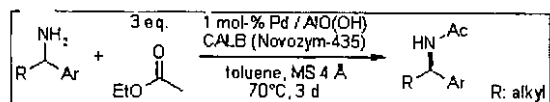
Acyl halide-methanol mixtures are efficient reagents for the one-pot transformation of *t*-butyl carbamates into amides. This transformation can be carried out in the presence of a benzyloxy carbonyl group.

A. Nazih, D. Heissler, *Synthesis*, **2002**, 203-206.



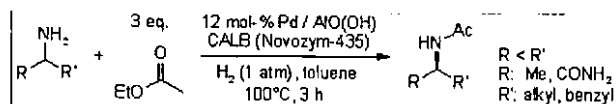
An efficient dynamic kinetic resolution of amines combines a ruthenium-catalyzed racemization with a lipase-catalyzed resolution. A variety of primary amines were transformed into one enantiomer of the amide in high yield and high enantioselectivity.

J. Paetzold, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 17620-17621.



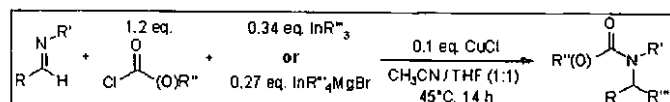
A practical procedure for an efficient dynamic kinetic resolution of primary amines employs a palladium nanocatalyst as racemization catalyst, a commercial lipase as resolution catalyst, and ethyl acetate or ethyl methoxyacetate as acyl donor. Various amines and one amino acid amide have been resolved with good yields and high enantiomeric excesses.

M.-J. Kim, W.-H. Kim, K. Han, Y. K. Choi, J. Park, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1157-1159.



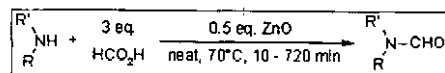
A practical procedure for an efficient dynamic kinetic resolution of primary amines employs a palladium nanocatalyst as racemization catalyst, a commercial lipase as resolution catalyst, and ethyl acetate or ethyl methoxyacetate as acyl donor. Various amines and one amino acid amide have been resolved with good yields and high enantiomeric excesses.

M.-J. Kim, W.-H. Kim, K. Han, Y. K. Choi, J. Park, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1157-1159.



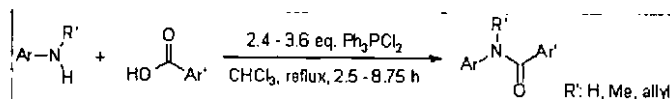
A mild, versatile, copper-catalyzed three-component coupling of organoindium reagents with imines and acid chlorides provides α -substituted amides or *N*-protected amines in a single step with the sole byproduct being indium trichloride.

D. A. Black, B. A. Arndtsen, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1991-1993.



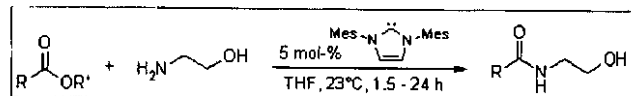
A mild, simple, and selective *N*-formylation of amines with formic acid in the presence of ZnO under solvent-free conditions gives products in excellent yields.

M. Hosseini-Sarvari, H. Sharghi, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6652-6654.



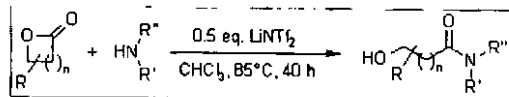
Various tertiary benzamide derivatives were effectively synthesized in high yields from a broad range substituted benzoic acid and *N*-monoalkylated anilines using dichlorotriphenylphosphorane in chloroform. Allyl, Boc, MPM and the Z group were unaffected under these conditions.

I. Azumaya, T. Okamoto, F. Imabeppu, H. Takayanagi, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2325-2331.



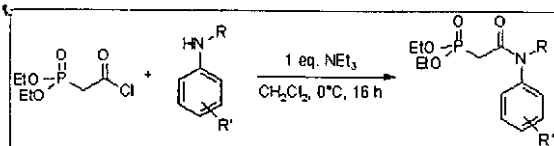
An amidation of unactivated esters with amino alcohols catalyzed by a stable nitrogen-heterocyclic carbene is described. The mechanism is discussed.

M. Movassaghi, M. A. Schmidt, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2373-2376.



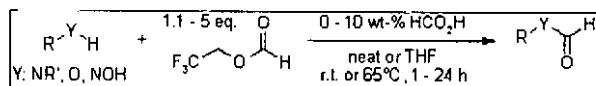
LINTf₂ is able to activate cyclic esters towards ring opening with a stoichiometric amount of amines, thus leading to clean open-chain amides under mild conditions. The generality of the method was demonstrated by a range of selected lactones and amines.

Ç. Lalli, A. Trabocchi, G. Menchi, A. Guarna, *Synlett*, **2008**, 189-192.



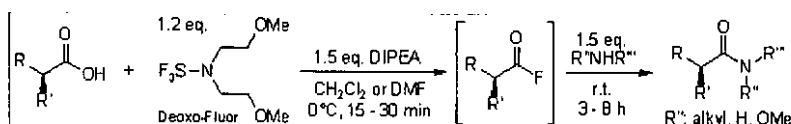
A small library of α,β -unsaturated oxindoles was prepared by an efficient microwave-assisted one-pot sequence comprising an aromatic substitution followed by an ionic Horner-Wadsworth-Emmons olefination.

A. Teichert, K. Jantos, K. Harms, A. Studer, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3477-3480.



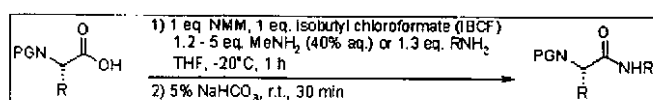
Various alcohols, amines and *N*-hydroxylamines gave corresponding formylated adducts in high yields by treatment with 2,2,2-trifluoroethyl formate (TFEF). Chemoselective formylation of a primary amine could be readily achieved in the presence of an unprotected primary alcohol.

D. R. Hill, C.-N. Hsiao, R. Kurukulasuriya, S. Wittenberger, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 111-113.



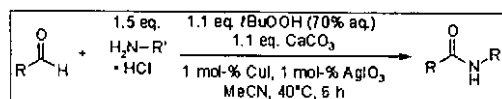
Deoxo-Fluor is a versatile and mild reagent for acyl fluoride generation and subsequent one-flask amide coupling. The conversion of acids to amides and Weinreb amides and the use of Deoxo-Fluor as peptide-coupling reagent have been explored. Products were isolated after facile purification in good yields.

J. M. White, A. R. Tunoori, B. J. Turunen, G. I. Georg, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2573-2576.



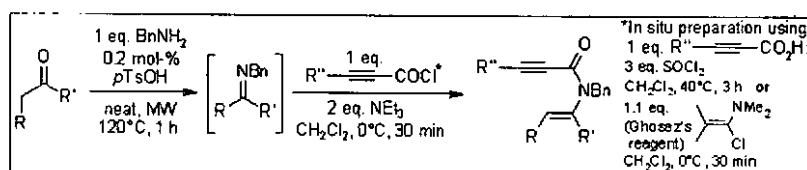
A stereoconservative protection and deprotection method of amino and carboxyl groups includes the generation of *N*-Phthaloyl *N'*-alkyl secondary amides from *N*-phthaloyl amino acids by using a mixed anhydride method. These secondary amides have been transformed by thermal rearrangement of the intermediate nitrosoamides to esters with retention of configuration and excellent yields.

D. M. Shendage, R. Froehlich, G. Haufe, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3675-3678.



A mild and efficient oxidative amidation of aldehydes uses amine HCl salts and *tert*-butyl hydroperoxide as an oxidant in the presence of a copper catalyst.

W.-J. Yoo, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13064-13065.



Formation of *N*-alkenyl alkynylamides by *N*-acylation of imines with alkynoyl chlorides and the subsequent cationic Au(I)/PPh₃-catalyzed cycloisomerization allows a convergent and rapid assembly of substituted 2-pyridones.

H. Imase, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3563-3566.

Oxidation

Technology for Gas/Liquid Reactions
Process Development and
Engineering
www.buss-ct.com

Abogados Expertos en Mex

Litigio Civil, Mercantil y Penal Recup
cartera, Derecho Corporativo
www.bavw.com.mx

2,4-Pentanedione - Aceto

Distributor for Acetyl Acetone
acetylacetone CAS No. 123-54-6
www.aceto.com

Ads by Google

Ads by Google

pueden realizar en los ensayos de cesión *in vitro* (incorporación de tensioactivos con principios activos muy poco solubles, distintos fluidos acuosos...) y en algunos casos se puede acabar concluyendo que, al no existir correlación en esas formulaciones, no tiene sentido realizar ensayos de cesión *in vitro* como sucede con algunos productos muy lipófilos como vitaminas liposolubles o algunos ésteres de tetramicina.

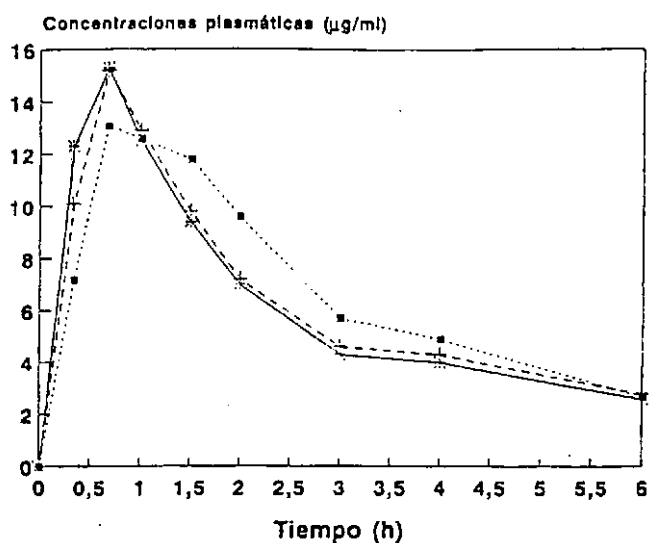


FIGURA 1.8. Concentraciones plasmáticas de paracetamol obtenidas después de la administración oral de tres formulaciones de paracetamol. *: granulado de paracetamol; +: microcápsulas de paracetamol; ■: microcápsulas de paracetamol recubiertas con polímero acrílico.

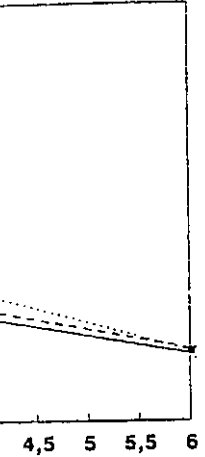
1.4. Consideraciones fisicoquímicas

En este epígrafe se incluyen los estudios destinados a conocer en profundidad la sustancia activa, para obtener el máximo de datos de interés galénico y conocer las propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa pura y en mezcla con determinados disolventes, excipientes y materiales de acondicionamiento. Algunos de estos estudios se llevan a cabo en condiciones extremas de temperatura, luz, humedad y humedad relativa para acelerar y así poder detectar posibles reacciones entre los componentes.

1.4.1. Descripción del estado físico

El primer paso en el conocimiento de una sustancia podría ser la descripción de su estado físico. La mayoría de los fármacos utilizados en la actualidad son

incorporación de tensioactivos
luidos acuosos...) y en algunos
r correlación en esas formula-
n *in vitro* como sucede con algu-
bles o algunos ésteres de eri-



tenidos después de la administración
a paracetamol; +: microcápsulas de
biertas con polímero acrílico.

dos a conocer en profundidad la
le interés galénico y conocer las
a y en mezcla con determinados
amiento. Algunos de estos estu-
mperatura, luz, humedad y oxi-
ciones entre los componentes.

tancia podría ser la descripción
izados en la actualidad son sólidos

dos a las condiciones de temperatura y presión ambientales. Los principios activos
al estado líquido son menos habituales y aún son menos frecuentes las moléculas
activas gaseosas.

Entre los escasos fármacos de naturaleza líquida que se emplean en la actuali-
dad se encuentran el nitrato de amilo (vasodilatador), el clofibrato (antihiperlipi-
démico), el dimecaprol (antídoto para el envenenamiento producido por arsénico,
oro o mercurio), la nitroglicerina (antianginoso), la parametadiona (anticonvulsi-
vante) y el ácido undecilénico (antifúngico), entre otros.

Los principios activos líquidos entrañan algunos problemas adicionales cuan-
do se aborda su preformulación. Muchos de ellos son sustancias volátiles y, en
consecuencia, deben de ser manejados en recipientes herméticamente cerrados
para aislarlos de la atmósfera y así evitar pérdidas. El nitrato de amilo, por ejem-
plo, es un líquido amarillento volátil e inflamable incluso a bajas temperaturas.
Se formula al estado líquido y se dosifica en ampollas de vidrio selladas que con-
tienen una gasa. En el momento de la administración se rompe la ampolla con
los dedos, el líquido humecta la gasa y se producen los vapores que inhala el
paciente.

Este tipo de fármacos líquidos no se puede formular en forma de comprimi-
dos, pero la nitroglicerina constituye una excepción. Se formula en comprimidos
para su administración sublingual. Como tiene tendencia a liberarse del compri-
mido durante el período de almacenamiento, es importante que los comprimidos
se acondicionen en recipientes de vidrio, si no van provistos de un recubrimiento
que les aisle.

1.4.2. Microscopia

El examen microscópico de la materia prima constituye una etapa impor-
tante dentro de la fase de preformulación. Esta técnica suministra información
sobre la forma de las partículas: si son aciculares, laminares, de aspecto rugoso,
etc. Asimismo se puede determinar si son de aspecto cristalino o amorfo. El
tamaño de partícula es un parámetro que también se puede determinar por
microscopia, e incluso puede proporcionar información de si ha habido modifi-
caciones relativas al tamaño medio o a la forma a causa a la manipulación de la
materia prima en alguna fase de los estudios de preformulación, o incluso detec-
tar con las microfotografías las posibles diferencias entre las partículas de un
lote a otro.

1.4.3. Tamaño de partícula

La disolución, la reactividad química y la fluidez de una sustancia, así como la
homogeneidad de la formulación que la contiene, dependen del tamaño, forma y

morfología de la superficie de las partículas que constituyen dicha sustancia activa. Por ello, tiene gran interés en la fase de preformulación el análisis granulométrico, que proporciona información sobre el tamaño medio de las partículas, su homogeneidad y la forma de las mismas.

Las técnicas de análisis granulométrico habitualmente utilizadas son la microscopía óptica y la tamización analítica. Y para conocer directamente la superficie específica se emplea la técnica de adsorción de gases.

Para utilizar la microscopía óptica es necesario acondicionar previamente la muestra. Se prepara una suspensión de las partículas en un líquido de índice de refracción adecuado y en el que sean prácticamente insolubles. Se deposita una gota de la suspensión entre un portaobjetos y un cubreobjetos y la muestra preparada se observa al microscopio. Para medir las partículas correctamente el microscopio debe llevar acoplado un ocular Watson. El número de partículas que hay que medir será como mínimo 100. Las partículas, según su tamaño, se agrupan en intervalos cuya amplitud seguirá una progresión previamente fijada constante.

Cada vez tiene más auge la utilización de técnicas de difracción de rayo láser y de espectroscopia de correlación fotónica.

1.4.4. *Cristalinidad y polimorfismo*

En la figura 1.9 se recogen algunas de las diferentes posibilidades en las que puede presentar una sustancia al estado sólido. El hábito cristalino y la estructura interna de una sustancia activa puede afectar a alguna de sus características tales como fluidez y estabilidad química. Hábito cristalino es la descripción del aspecto externo de los cristales, mientras que la estructura interna es la disposición de los elementos dentro del sólido. Una sustancia con una misma estructura cristalina interna puede presentarse con diferentes hábitos cristalinos en función de las condiciones en que ha cristalizado.

Por otro lado, se ha de diferenciar en la estructura interna de una sustancia en estado sólido las dos posibilidades de sustancia cristalina y amorfa. En la sustancia cristalina se repite a lo largo de las tres dimensiones del espacio la disposición de los átomos, moléculas o iones. En la sustancia amorfa no aparece esta ordenación. En ocasiones se puede conseguir que una sustancia solidifique al estado amorfo a partir de una disolución mediante precipitación o enfriamiento rápidos o por un proceso de liofilización.

Las sustancias amorfas son inestables y tienden a transformarse en cristalinidad en un período de tiempo más o menos prolongado. Dado que sus características de fusión, disolución, etc., son diferentes (hay que aportar más energía para fundir o disolver una sustancia cristalina que una amorfa), en el período de reposición de las formas farmacéuticas se podría producir este cambio, con lo que se verían afectadas sus características macroscópicas (disoluciones que precipitan, cri-

stituyen dicha sustancia acti-
ilación el análisis granulomé-
o medio de las partículas, su

iente utilizadas son la micros-
er directamente la superficie

acondicionar previamente la
is en un líquido de índice de
insolubles. Se deposita una
ubreobjetos y la muestra así
partículas correctamente el
El número de partículas que
s, según su tamaño, se agru-
resión previamente fijada y

s de difracción de rayo láser

es posibilidades en las que se
bito cristalino y la estructura
ia de sus características tales
es la descripción del aspecto
terna es la disposición de los
misma estructura cristalina
ristalinos en función de las

a interna de una sustancia al
alina y amorfa. En la sustan-
es del espacio la disposición
orfa no aparece esta ordena-
ia solidifique al estado amor-
enfriamiento rápidos o por

transformarse en cristalinas
Dado que sus características
ortar más energía para fun-
, en el período de reposición
ambio, con lo que se verían
iones que precipitan, creci-

miento cristalino en suspensiones y supositorios), así como su proceso de absor-
ción, es decir, su biodisponibilidad. Esto constituye el mayor inconveniente al incluir
una sustancia amorfa en una forma de dosificación.

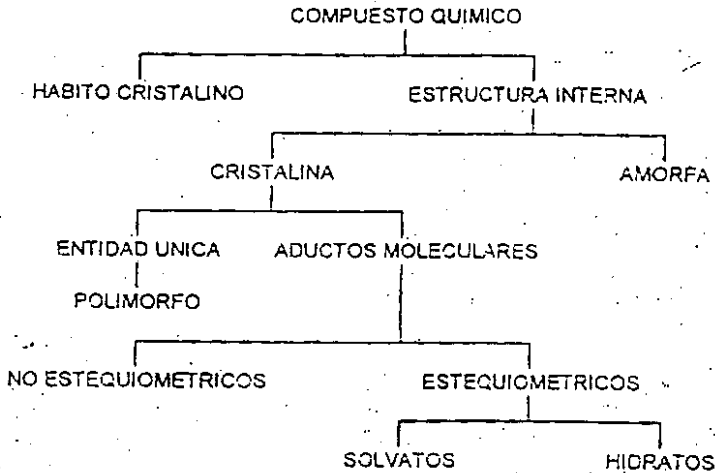


FIGURA 1.9. Diferentes posibilidades en que puede aparecer un compuesto químico al estado sólido.

Un compuesto cristalino puede cristalizar con una determinada cantidad de disolvente. Si el disolvente de cristalización no está en proporciones estequiométricas con la sustancia activa, esta posibilidad al estado sólido se debe rechazar, por las dificultades que entraña su reproductibilidad. Si el disolvente de cristalización está en proporciones estequiométricas, origina los solvatos, de los cuales sólo se incluirán en el estudio de preformulación los hidratos.

La identificación de los hidratos es importante, porque sus parámetros de solubilidad pueden ser significativamente inferiores a los de las formas anhidras, lo que podría redundar en la velocidad y cantidad de fármaco absorbido, al incluir el hidrato en una forma farmacéutica.

En múltiples ocasiones cuando se inicia la preformulación no se tienen tipificadas todas las posibles formas al estado sólido del principio activo y es posible la aparición de diversos polimorfos. "Polimorfismo" es un término técnico que se utiliza en Biología y en Cristalografía para describir el hecho de que un fenómeno natural pueda tener lugar de dos o más formas diferentes.

En Cristalografía el polimorfismo se refiere a materiales cristalinos naturales o sintéticos. Si una sustancia se presenta en dos formas cristalinas, a una tempera-

tura dada, sólo una es estable y la otra es la forma inestable o metastable. A veces hay más de dos formas cristalinas, como es el caso del fenobarbital, del que se ha identificado hasta once formas diferentes; para su denominación se comienza adjudiándole el término I al polimorfo de mayor punto de fusión, y II, III, etc., a los que presentan puntos de fusión en orden decreciente.

La importancia que puede tener el que un fármaco posea dos o más formas cristalinas se debe a que, al ser entidades químicamente idénticas, pero físicamente diferentes, las características que derivan de su estructura al estado sólido también difieren. Así, presentarán no sólo diferente punto de fusión, sino que también pueden tener diferente densidad, capacidad para fluir, compresibilidad, calores de fusión y disolución, solubilidad, etc. Estas diferencias pueden originar dificultades en los procesos tecnológicos de elaboración de las formas farmacéuticas cuando se pase de utilizar un polimorfo a otro. Asimismo, si se trabaja con la forma metastable es probable que durante el almacenamiento de algunas formas farmacéuticas se produzca la transición hacia la más estable, originando, como en el caso de la transición amorfo/cristalino, dificultad en redispersión cuando se trata de suspensiones, crecimiento cristalino, etc.

Por lo anteriormente expuesto, el fenómeno del polimorfismo puede provocar alteraciones relativas a la biodisponibilidad del fármaco en función del polimorfo que, incluido en la forma farmacéutica, se administra al organismo. La utilización del polimorfo que tenga mayor solubilidad puede proporcionar niveles sanguíneos suficientes para obtener una acción terapéutica, mientras que la forma estable al disolverse más lentamente y en menor proporción puede dar lugar a concentraciones en sangre que resulten insuficientes para lograr una acción terapéutica. Este hecho se ha puesto de manifiesto en diferentes ocasiones. Así, del palmitato de cloranfenicol se conocen dos polimorfos denominados A y B (según la nomenclatura indicada anteriormente les correspondería la denominación I y II). El polimorfo A, más estable y de mayor punto de fusión, presenta menor biodisponibilidad que el polimorfo B, inestable, de menor punto de fusión y mayor solubilidad.

Las fases que hay que seguir para investigar el polimorfismo en la nueva molécula serían:

- Recristalización a partir de los disolventes habitualmente empleados en las últimas etapas de la síntesis y en los procesos tecnológicos de elaboración de formas farmacéuticas.
- Identificación de los cristales obtenidos mediante difracción de rayos X y al menos otra técnica de evaluación del polimorfismo como espectroscopia de infrarrojos, calorimetría diferencial de barrido, microscopia, etc.
- Si se confirma la existencia de polimorfos, se cuantifican las características fisicoquímicas que pueden afectar a la biodisponibilidad, estabilidad y reproductibilidad de los procesos de fabricación. Así se determinaría el perfil de solubilidad, estabilidad, morfología cristalina, comportamiento calorimétrico y perfil de humedades de equilibrio.

o metastable. A veces el barbitol, del que se han iniciado se comienza adjuvación, y II, III, etc., a los

posea dos o más formas lénicas, pero físicamente al estado sólido también fusión, sino que también npresibilidad, calores de den originar dificultades farmacéuticas cuando se baja con la forma metanunas formas farmacéuticando, como en el caso de cuando se trata de sus

orfismo puede provocar en función del polimorfo organismo. La utilización nionar niveles sanguíneos s que la forma estable al dar lugar a concentraciación terapéutica. Este es. Así, del palmitato de y B (según la nomenclaminación I y II). El poli-a menor biodisponibilidad y mayor solubilidad. orfismo en la nueva molé-

almente empleados en las mológicos de elaboración

difracción de rayos X y al o como espectroscopia de icroscopia, etc.

ntifican las características ilidad, estabilidad y repro-e determinaría el perfil de omportamiento calorimé-

- Si los resultados indican que las propiedades físicas de los polimorfos hallados pueden afectar a la calidad y/o la biodisponibilidad del fármaco a partir de la forma de dosificación, es necesario desarrollar un proceso reproducible para sintetizar siempre el polimorfo deseado. Si no se puede evitar en la síntesis la mezcla de polimorfos, es necesario realizar un control cuantitativo, previamente validado, para asegurar la proporción de polimorfos.

Actualmente, en los laboratorios farmacéuticos, las técnicas analíticas que se utilizan para caracterizar el estado sólido y detectar así la posible presencia de polimorfos, amorfos, hidratos, etc., son las que se indican a continuación.

Las técnicas de microscopia óptica y electrónica de barrido sirven para distinguir la forma y el aspecto de las partículas; luego proporcionarán información sobre el hábito cristalino y detectarán las sustancias amorfas. La microscopia electrónica de barrido no es una técnica rutinaria dentro del laboratorio farmacéutico por la dificultad que entraña la preparación de la muestra y lo costoso que resulta el manejo y mantenimiento de los equipos.

Existen también distintas técnicas de análisis térmico:

- La microscopia de platina caliente permite detectar visualmente los cambios que sufre una muestra durante el aporte de calor. Entre otros fenómenos se puede determinar cualitativamente la pérdida de disolvente de cristalización, las transformaciones cristalinas, los procesos de fusión y recristalización, la sublimación y recristalización, la descomposición, etc.
- La calorimetría diferencial de barrido (DSC) cuantifica los procesos que sufre una muestra durante su calentamiento, indicando si el proceso es endotérmico (pérdida de disolvente, fusión, etc.) o exotérmico (recristalización, descomposición, etc.). Asimismo, permite detectar la presencia de impurezas, dado que uno de los datos que se pueden calcular por calorimetría diferencial de barrido es la pureza de la sustancia analizada.
- La termogravimetría mide los cambios de peso que experimenta la muestra al aumentar la temperatura o a lo largo del tiempo a una temperatura determinada.

En la figura 1.10 se recogen las curvas de DSC correspondientes a dos polimorfos y un hidrato de la prednisolona.

La técnica de difracción de rayos X en polvo proporciona un espectro que es característico de la sustancia activa e indica si es amorfo o cristalino. Al ser una técnica no destructiva, permite su utilización en la caracterización incluso de sustancias cuyo tamaño de lote es muy reducido. Cuando existen dudas sobre una posible recristalización a partir de un amorfo, o de transformación de un polimorfo en otro, esta técnica proporciona resultados concluyentes, puesto que se dice

que el espectro de rayos X es como la huella digital de cualquier compuesto al estado sólido.

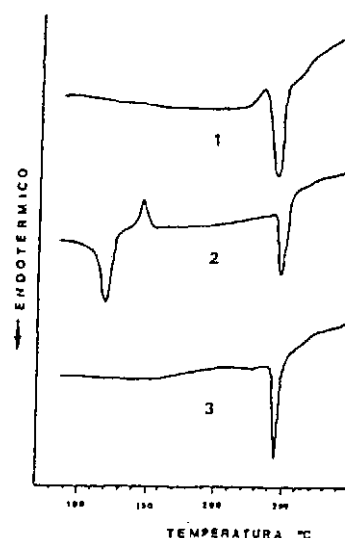


FIGURA 1.10. Curvas de DSC de prednisolona: (1) forma I, anhidra; (2) hidrato de la forma I; (3) forma II.

En la figura 1.10 se recogen los espectros de difracción de rayos X de las diferentes formas de ampicilina según la Farmacopea de los Estados Unidos de 1995 (USP 23).

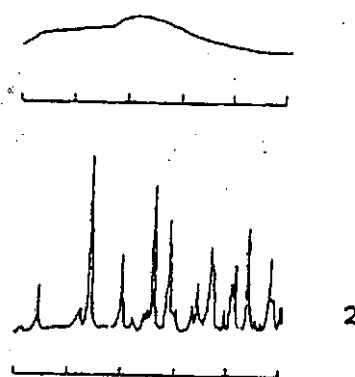


FIGURA 1.11. Espectros de difracción de rayos X de cuatro formas sólidas de ampicilina (USP 23): (1) ampicilina amorfa (anhidra), (2) ampicilina trihidrato.

cualquier compuesto al esta

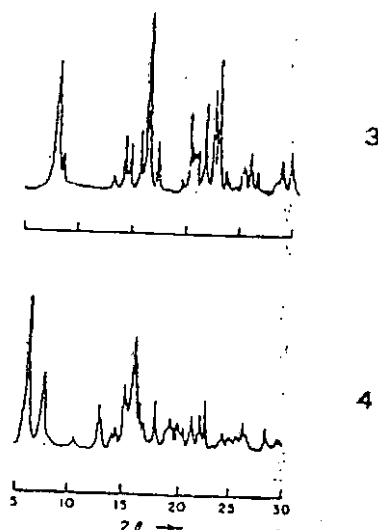


FIGURA 1.11. (continuación) (3) polimorfo 1 de ampicilina anhidra, (4) polimorfo 2 de ampicilina anhidra.

idra; (2) hidrato de la forma I; (3)

1.4.5. Punto de fusión

La determinación del punto de fusión de un principio activo puede medirse utilizando fundamentalmente tres técnicas:

- Método del capilar.
- Microscopía de platina caliente.
- Calorimetría diferencial de barrido.

El método del capilar consiste en la observación directa, o bajo lupa, de la muestra introducida en un capilar, el cual se encuentra en contacto con una pieza metálica con calentamiento programado. Así se obtiene información sobre el intervalo de fusión, pero resulta difícil determinar de forma exacta el punto de fusión.

La microscopía de platina caliente permite la observación microscópica de las partículas, tal y como se indicó en el apartado de polimorfismo. El microscopio va equipado con una platina que se calienta a una velocidad controlable y se puede registrar el inicio de la fusión, la temperatura a la que funde la mitad de la muestra y la fusión total.

La calorimetría diferencial de barrido proporciona, no sólo el punto de fusión exacto, sino también el calor de fusión. La presencia de impurezas se detecta con este método de análisis térmico como se ha comentado anteriormente. En la figura 1.12 se recogen las curvas de DSC del ácido benzoico con diferentes grados de impurezas.

cción de rayos X de las dife-
los Estados Unidos de 1995

as sólidas de ampicilina (USP 23):
na trihidrato.