

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

ASUNTO	Radicación	08 117 648
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	20

2.1 1 2 1 1

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Via Nacional		
Via PCT (Fase Nacional)	☒	☒
	Capítulo I	Capítulo II
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2007/054201	
Fecha de Presentación Internacional	30/Abril/2007	

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 36 a 45	05/Noviembre/2008
Reivindicaciones:	Folios 46 a 47	05/Noviembre/2008
Dibujos:	Folios 49 a 54	05/Noviembre/2008
Prioridad:	EP 06 009 202.0	04/Mayo/2006

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Polimorfos de ciertos inhibidores de DPP-IV".

El problema planteado en esta solicitud consiste en modificaciones cristalinas polimorfas de un inhibidor de DPP-IV, a su preparación y utilización para la preparación de un medicamento.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formas polimórficas A, B, C, D y E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-

butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina y el procedimiento para la preparación de la forma polimorfa C.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 473/004

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

El uso de la Reivindicación 11 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Título

El título se refiere a un grupo funcional genérico como lo son los inhibidores de DPP-IV, mientras que según lo revelado y reclamado en las reivindicaciones las formas polimórficas que se pretenden proteger están relacionadas específicamente con el compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 1, 3, 5, 7 y 8 que definen los 5 polimorfos deben contener la información del patrón de difracción de rayos X, puesto que el punto de fusión y el DSC son técnicas complementarias que por sí solas no permiten definir la estructura cristalina.

Las Reivindicaciones 1, 3 y 5 no son claras, porque al ser reivindicaciones independientes no caracterizan apropiadamente los polimorfos reivindicados, en cambio las Reivindicaciones dependientes 2, 4 y 6 (respectivamente) sí presentan valores d del diagrama de polvo por rayos X que caracteriza las formas polimorfas A, B y C. Se sugiere modificar las Reivindicaciones independientes de tal manera que la caracterización se encuentre principalmente dada por lo menos por los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° .

Lo anterior aplica también para las Reivindicaciones 7 y 8, ya que no caracterizan apropiadamente las formas polimórficas D y E debido a que no presentan por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° .

La Reivindicación 3 no es clara, porque reclama la forma B, que se transforma en la forma A a una determinada temperatura y esto hace alusión al método de obtención de la forma A, por lo tanto no se puede reclamar la forma B porque se transforma en la forma A.

La Reivindicación 2 no es concisa porque se refiere a un valor "d: 11,49 Å", sin embargo en la tabla 1 de la descripción no se observa dicho valor, el más cercano es 11,59 Å. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

De manera similar a la anterior objeción de concisión, en la Reivindicación 4 al menos 4 de los 5 valores reportados no se encuentran de conformidad con lo mencionado en la tabla 3 de la descripción. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

La Reivindicación 12 no es clara cuando se refiere al "medicamento que contiene el compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina", pues lo adecuado sería que el preámbulo de dicha reivindicación haga alusión directa al medicamento que contiene una de las formas polimórficas A, B o C del compuesto señalado, en las cantidades que correspondan. Adicionalmente el término "al menos" no es claro porque no permite limitar la materia que se pretende reclamar. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad Abril 30 de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2004018468	8-[3-amino-piperidin-1-yl]-xanthines, the production thereof and the use of the same as medicaments.	04/Marzo/2004
D2	Libro ¹	Farmacia Remington	1995

D1:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2004018468&KC=&FT=E&locale=en> EP, divulga (pg. 165, compuesto (142), línea 20 – 21) el compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

D2 (Folios 97 a 108) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

Teniendo en cuenta que la manera apropiada para definir un polimorfo es por su patrón de difracción de rayos X se tomará en cuenta lo reclamado en las reivindicaciones siguientes:

La Reivindicación 2 consiste en la forma polimorfa A, según la Reivindicación 1 del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,49 Å,

¹ A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995 (folios 97 a 108).

7,60 Å, 7,15 Å, 3,86 Å, 3,54 Å y 3,47 Å.

La Reivindicación 4 consiste en la forma polimorfa B, según la Reivindicación 3 del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,25 Å, 9,32 Å, 7,46 Å, 6,98 Å y 3,77 Å.

La Reivindicación 6 consiste en la forma polimorfa C, según la Reivindicación 5 del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 12,90 Å, 11,10 Å, 6,44 Å, 3,93 Å y 3,74 Å.

La Reivindicación 7 consiste en la forma polimorfa D del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque funde a 150±3 °C.

La Reivindicación 8 consiste en la forma polimorfa E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque funde a 150±3 °C.

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

Características esenciales	D1	D2
Forma polimorfa A del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.	Compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
Forma polimorfa B del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.		
Forma polimorfa C del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.		
Forma polimorfa D del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.		
Forma polimorfa E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.		
Forma polimorfa A: diagrama de polvo por rayos X presenta, valores de d: 11,49 Å, 7,60 Å, 7,15 Å, 3,86 Å, 3,54 Å y 3,47 Å.	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional.
Forma polimorfa B: diagrama de polvo por rayos X presenta, valores de d: 11,25 Å, 9,32 Å, 7,46 Å, 6,98 Å y 3,77 Å.		
Forma polimorfa C: diagrama de polvo por rayos X presenta,		

valores de d: 12,90 Å, 11,10 Å, 6,44 Å, 3,93 Å y 3,74 Å.		
---	--	--

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 2, 4, 6, 7 y 8 porque divulgan el compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (pg. 165, compuesto (142), línea 20 – 21).

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

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 2, 4, 6, 7 y 8 y el compuesto del documento D1, consiste en que revelan las formas polimorfas A, B, C, D y E, en donde las formas A, B y C están caracterizadas por sus difractogramas de rayos X y las formas D y E (como también las formas A, B y C) están caracterizadas por sus puntos de fusión.

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

Según la descripción de la solicitud el efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar diferentes formas polimorfas puras de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, particularmente formas polimorfas A – E.

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener polimorfos A – E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud en donde se detallan las características de las formas polimorfas A, B, C, D y E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, (folios 36 a 45) se encuentra en forma resumida que:

Aunque el solicitante presenta formas de obtención por cristalización de cada una de las diferentes formas polimorfas A – E, y señala en las tablas 1, 3 y 5 los reflejos de rayos X indicados hasta 30° 2θ con intensidades normalizadas para las formas A, B y C anhidras, no se evidencian propiedades fisicoquímicas ventajosas tales como, por ejemplo, velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica, higroscopicidad, solubilidad, entre otras, que indiquen que las formas polimorfas A – E puedan tener un efecto técnico superior respecto del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina en forma sólida ya conocido en el estado de la técnica cercano.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se

demuestra las ventajas en las propiedades fisicoquímicas de las formas polimorfas A – E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina reclamadas en la actual solicitud, con respecto al compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina divulgado en D1.

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

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación (folio 101, página 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina) presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (folio 103, página 1915 columna izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulgo el compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, y que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (ver folios 103 a 105). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de las formas polimórficas I y II reclamadas en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las formas polimórficas A – E de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina con respecto al compuesto conocido con anterioridad (D2) que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado con sus propiedades fisicoquímicas.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D2, al 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina

divulgado en D1, con el fin de determinar la existencia de las formas cristalinas A, B, C, D y E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina tal como las reivindicadas.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 1 – 8, 11 y 12 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 9 consiste en un procedimiento para preparar la forma polimorfa C de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina; caracterizado porque:

- (a) 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se calienta a reflujo en metanol,
- (b) la solución metanólica se enfría a una temperatura de 40 – 60 °C,
- (c) se mezcla con un disolvente tal como terc-butilmetileter,
- (d) la suspensión resultante se enfría primeramente a 15 – 25 °C y, a continuación, a 0 – 5 °C,
- (e) los cristales se filtran con succión y
- (f) se secan a vacío a una temperatura de 70 °C.

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la Reivindicación 9 porque divulga el compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

La diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 9 y el documento D1, consiste en que menciona la forma polimorfa C de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina y define los pasos llevados a cabo para obtener por recristalización tal compuesto.

El efecto que logra incluir esta característica es que proporcionan un método de obtención del polimorfo I de 11 β (4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,9,-dien-3-ona.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar procedimientos de obtención la forma polimorfa C de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

Sin embargo, es de conocimiento común de la persona del oficio normalmente versada en la materia que una forma de obtener polimorfos consiste en el empleo de técnicas de cristalización y re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes (entre los más usados encuentran las mezclas agua/etanol) y/o en cambios de temperatura (por calentamiento y remoción del solvente donde la agitación es necesaria y es un factor que determina la obtención de las formas cristalinas)². Además, también es bien conocido que entre los varios métodos para obtener un crecimiento simple de los cristales, la utilización de soluciones de crecimiento de baja temperatura (como la señalada en la Reivindicación 9) ocupa un lugar destacado debido a su versatilidad y simplicidad.³

² Mersmann, A. "Crystallization technology handbook"; second edition; Marcel Dekker, Inc.; 2001; pgs. 13, 516, 544-550

³ Govindhan D. et al, "Springer Handbook of Crystal Growth" Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010; pgs. 75-76, 566.

En consecuencia, la reivindicación 9 es obvia, porque la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de suministrar procedimientos de obtención formas polimorfas de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, utilizaría las técnicas de cristalización y re-cristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes y/o la remoción del solvente por agitación y calentamiento tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización – re-cristalización y/o la remoción del solvente por agitación y calentamiento en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener los polimorfos de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

Por lo anterior, la Reivindicación 9 y su dependiente 10 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004018468	1 – 12	Nivel Inventivo
D2	Libro	1 – 12	Nivel Inventivo

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

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


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

27 JUN. 2012
Elaborado por: Ricardo Velasco González
Revisado por: Jacqueline Alfonso Roza

OK Lt

n
s
-

Remington 2

FARMACIA

17ª edición

EDITORIAL MEDICA
panamericana

JUNÍN 831 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SANTIAGO DE CHILE - SÃO PAULO

Título del original en inglés
 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17ª ed.
 © 1985, The Philadelphia College of Pharmacy and Science.
 Publicado en su 165º aniversario e impreso por
 Mack Publishing Company - Easton - Pennsylvania

1ª edición, 1886	5ª edición, 1907	9ª edición, 1948	13ª edición, 1965
2ª edición, 1889	6ª edición, 1917	10ª edición, 1951	14ª edición, 1970
3ª edición, 1897	7ª edición, 1926	11ª edición, 1956	15ª edición, 1975
4ª edición, 1905	8ª edición, 1936	12ª edición, 1961	16ª edición, 1980

Traducción de
 EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
 efectuada por el
 Dr. MARIO ARNALDO MARINO
 y la Dra. LUCÍA BARCELONA DE GUERRERO
 Supervisión a cargo del
 Dr. RAÚL ALBERTO PORTA
 Profesor adjunto interino de la Cátedra
 de Farmacotecnia III de la
 Facultad de Farmacia y Bioquímica
 de la Universidad Nacional
 de Buenos Aires

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USAN y el USP *Dictionary of Drug Names* se hace con autorización de la
 Convención USP.
 La Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del
 extracto de partes del contexto original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopoeia (USP) y/o de la National Formulary (NF).
 ni debe ser considerado como tal. En caso de que surja alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales corrientes de la
 USP o de la NF sobre fuerza, calidad, pureza, embalaje o rotulación de las drogas y sus representaciones aquí, prevalecerán el contexto
 y el propósito de los compendios oficiales.

ISBN 950-06-1845-1 (Tomo 1)
 950-06-1846-X (Tomo 2)
 950-06-5019-3 (Obra completa)

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.
 Todos los derechos reservados.
 Este libro o cualquiera de sus partes
 no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,
 ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,
 ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras,
 grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo
 de Editorial Médica Panamericana S.A.

un índice de refracción distinto al de las partículas. Se monta una muestra representativa en un portaobjeto que tenga un retículo calibrado. El recuento se hace en campos elegidos al azar en el portaobjeto y las partículas se miden y se cuentan. Hay que contar 500 a 1000 partículas para que la estadística de los datos tenga significación.

Sedimentación. En las técnicas de sedimentación se juzga la velocidad de la caída de las partículas de acuerdo con su tamaño. Para esto se aplica la ecuación de Stokes (p. 441) que describe la relación entre la velocidad a la cual una partícula sedimenta en un medio líquido y el tamaño de la partícula. Aunque esta ecuación es para partículas esféricas, se la usa mucho para determinar la distribución peso-tamaño de partículas de forma irregular. Los datos obtenidos con este procedimiento suelen ser confiables, aunque a veces el resultado no concuerda con el obtenido con otros métodos por las limitaciones que impone el factor de la forma.

El método de la pipeta de Andreasen es el que más se usa para estudiar la sedimentación. Se toman volúmenes exactos en los momentos previstos y a una determinada profundidad en el líquido. Se evapora el líquido y se pesa el residuo de polvo. Los datos se utilizan en la ecuación de Stokes y se calcula la distribución del peso-tamaño. Este método requiere precauciones porque hay que conseguir una dispersión correcta, hacer un muestreo constante, controlar la temperatura del medio suspensor y alcanzar una concentración dada.

Rastreo de corriente. El rastreo de corriente es una técnica en la cual una suspensión en líquido pasa por una zona sensora donde las partículas son medidas, contadas y tabuladas electrónicamente. La gran ventaja de esta técnica radica en que se pueden generar datos en un tiempo relativamente breve con una exactitud razonable. Prácticamente se pueden contar millares de partículas en cuestión de segundos y las cifras sirven para determinar la curva de la distribución de tamaños. Los datos consisten en cantidad de partículas por intervalo de clases y se pueden expresar matemáticamente como el diámetro medio aritmético y graficar como corresponda. La figura 76-2 es un diagrama de los datos típicos obtenidos con el Material de Referencia Estandar NBS N° 1003.

El contador Coulter y el contador HIAC se usan mucho para analizar el tamaño de las partículas en la industria farmacéutica. Pueden servir para seguir muy bien el crecimiento de los cristales en las suspensiones. En la figura 76-3 tenemos el cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa en la forma I de una droga experimental. Parece ser que el crecimiento de las partículas disminuye de manera significativa después de las seis horas. La microfotografía de la figura 76-4 revela el aumento importante del tamaño de las partículas a las 6 horas. El tratamiento adicional de los datos, que se ilustra en la figura 76-5, permite establecer los índices de crecimiento de las partículas suspendidas. Basta

tiempo, para calcular la velocidad de crecimiento de las partículas en una suspensión. Esto se ilustra en la figura 76-6.

Efecto de partición

Si se agrega un exceso de líquido o sólido a una mezcla de dos líquidos no miscibles, este exceso se distribuirá entre las dos fases, de modo que cada una se satura. Si la sustancia se agrega a los disolventes no miscibles en cantidad insuficiente para saturar las soluciones, la sustancia se distribuirá entre ambas capas en una relación de concentraciones definidas. Si C_1 y C_2 son las concentraciones de equilibrio de la sustancia en el disolvente 1 y el disolvente 2, la expresión del equilibrio es:

$$\frac{C_1}{C_2} = k$$

La constante de equilibrio k se conoce como relación de distribución o coeficiente de partición. Biológicamente, para que ocurra una respuesta farmacológica, es necesario que la molécula de la droga atraviese una membrana biológica. La membrana, que consiste en proteína y material lipídico, actúa como una barrera lipófila frente a la mayoría de las drogas. La resistencia de esta barrera a la transferencia de la droga se relaciona con la lipofilia de la molécula respectiva.

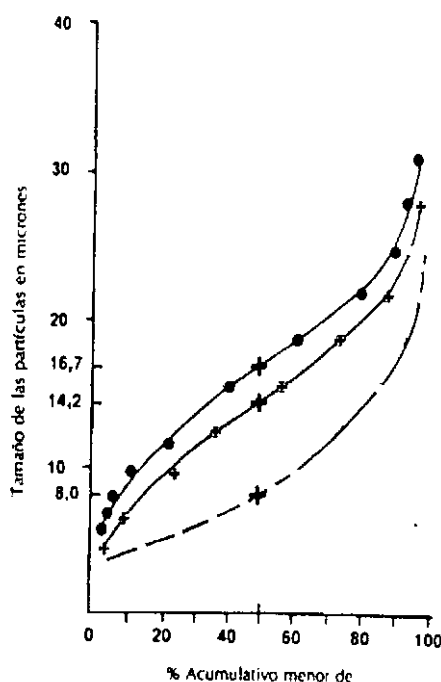


Fig. 76-2. Distribución del tamaño de partículas de cuentas de vidrio NBS expresada en términos de ϕ = cantidad de

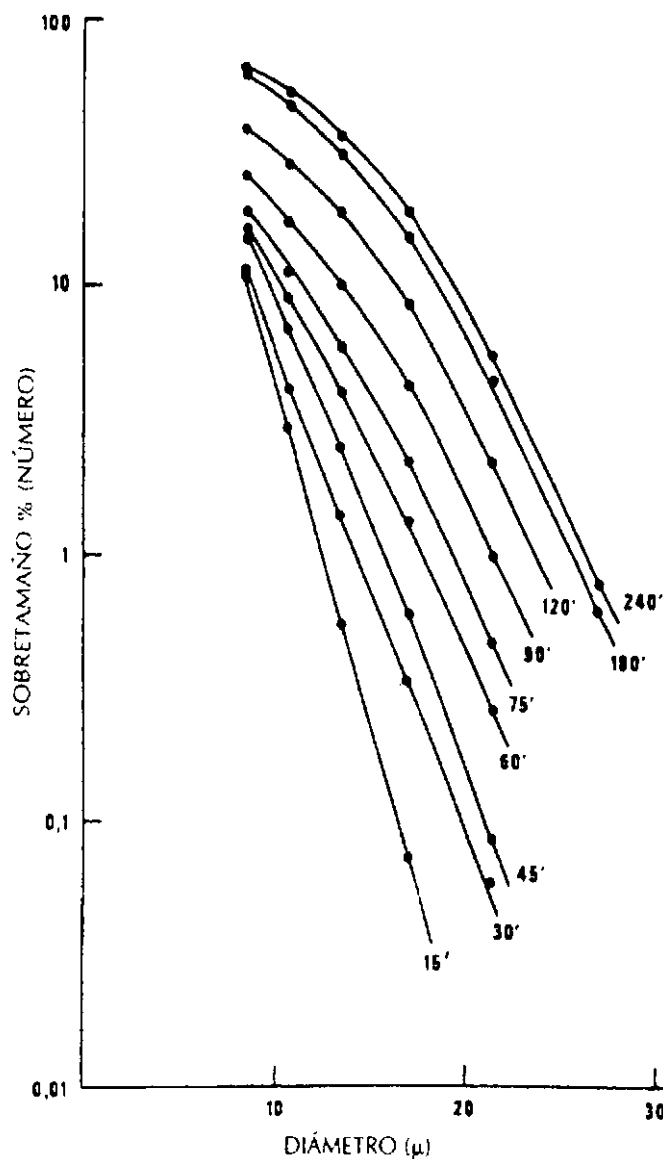


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

(Véase cap. 37 sobre *Absorción, acción y destino de las drogas*).

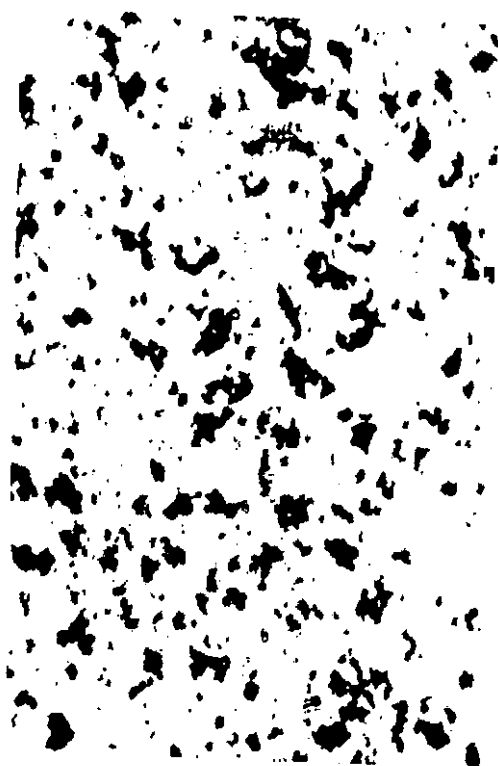
Conociendo el efecto de partición y la constante de disociación se puede estimar el sitio de absorción de una nueva entidad química. Presumiendo que en el estómago el pH es 1 a 3 y en el intestino delgado 5 a 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a 3) se absorberán más pronto en el estómago y las más básicas (pK_a 8) lo harán más pronto en el tracto intestinal, pero existen excepciones porque algunas drogas tienen bajos coeficientes de partición y/o se ionizan mucho en toda la gama de pH fisiológicos, aunque siempre despliegan una buena biodisponibilidad a pesar de esto.

Polimorfismo

El polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se debe a que pueden ocurrir por

puede ser de distinta forma en los polimorfos pero esto no es necesario y, en efecto, ciertos cambios de forma entrañan la formación de moléculas distintas y, por ende, no constituyen polimorfismo. A los isómeros geométricos o tautómeros, aunque sean interconvertibles y lo hagan en forma reversible, no se los puede denominar polimorfos, si bien pueden comportarse de manera confusamente similar.

Un criterio seguro para clasificar como polimórfico a un sistema es el siguiente: dos polimorfos serán de estructura cristalina distinta pero idénticos en el estado líquido o de vapor. Los isómeros dinámicos funden a temperaturas distintas, lo mismo que los polimorfos, pero los productos fundidos son de composición distinta. Con el tiempo cada uno de estos productos fundidos se convierte en una mezcla equilibrada de los dos isómeros y sus composiciones son termodependientes. Es indudable que algunos casos publicados de polimorfismo son isomerismos dinámicos porque los dos se comportan de manera muy similar.

uti-
en-
cri-

FORMA I
SUSPENSIÓN INICIAL



FORMA I
SUSPENSIÓN A LAS 6 HORAS

Fig. 76-4. Microfotografías del cambio de tamaño de los cristales en una suspensión de la forma I de una droga experimental.

to o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbono, que en el diamante cristaliza en el sistema cúbico y en el grafito en el sistema hexagonal. En general, los distintos polimorfos de un compuesto dado tienen una estructura y propiedades tan distintas como los cristales de dos compuestos diferentes. Así, la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma de los cristales, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general, se tendría que poder obtener cristales de formas distintas de una droga y modificar así las propiedades de desempeño de ese compuesto. Para hacer esto hay que conocer el comportamiento de los polimorfos. Se han publicado muchas reseñas sobre el tema del polimorfismo. Además en la bibliografía aparecen muchas indicaciones de la importancia del polimorfismo en productos farmacéuticos. Los trabajos de Kuhnert-Brandstatter y col., con esteroides, barbitúricos y antihistamínicos representarían el estudio más intensivo que se ha hecho sobre polimorfismo y drogas. En Inglaterra, Mesley y col., valiéndose de la espectroscopia infrarroja, describieron el polimorfismo de esteroides, barbitúricos y sulfonamidas. Los estudios de preformulación suelen incluir rigurosos

Entre los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vídrioso, la estabilización de formas metaestables, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación.

El cometido inicial del preformulador es determinar si la droga que está evaluando existe en más de una forma cristalina. Por lo general para producir la cristalización de una forma metaestable se siguen los siguientes procedimientos:

a) Fúndase por completo una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjeto y obsérvese la solidificación entre polares cruzados. Si luego de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o si se puede inducir ésta mediante sembrado o raspado, es probable que existan por lo menos dos formas polimórficas del compuesto. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. El superenfriamiento puede inducirse con una muestra pequeña, manteniendo el trozo fundido unos 30 segundos unos 10° por encima del punto de fusión, dejando cuidadosamente el

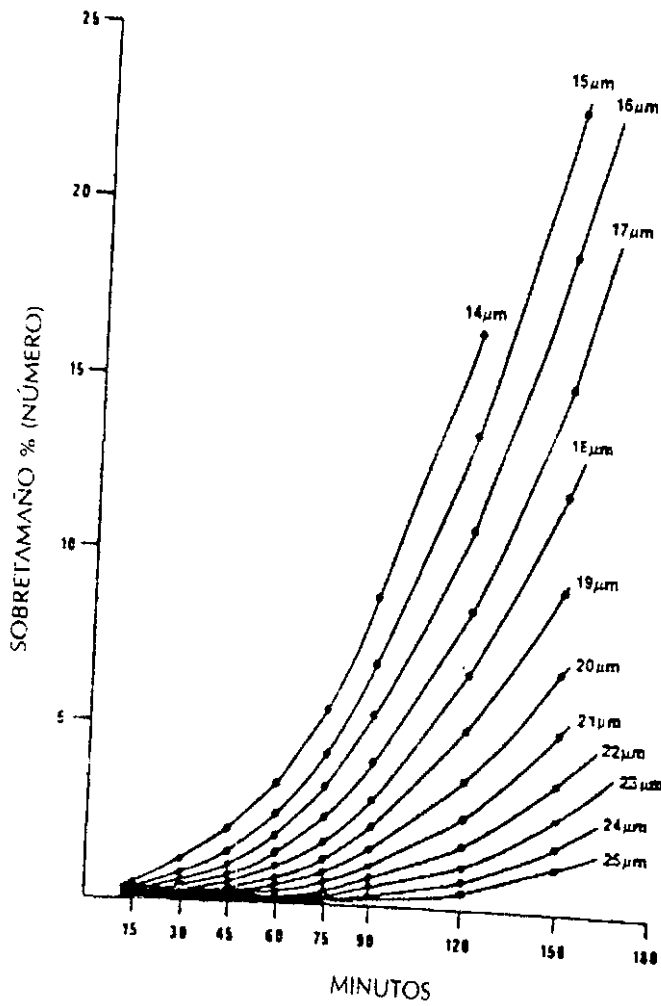
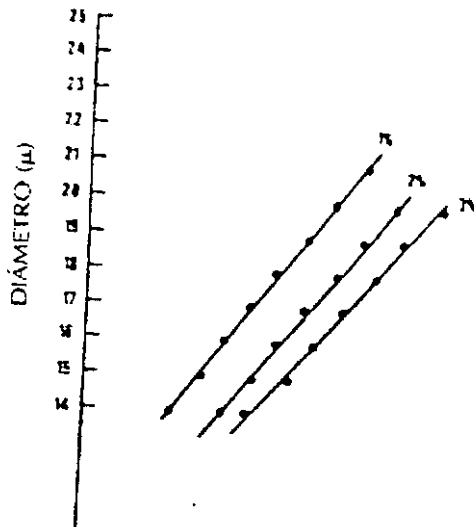


Fig. 76-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

caliente y obsérvese si ocurre una transformación sólido-sólido durante el calentamiento.
 c) Sublímbese una pequeña cantidad del compuesto y procúrese inducir una transformación entre el sublimado y la muestra original mezclando ambos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si los dos son polimorfos, el más estable será más insoluble y habrá de crecer a expensas de la

forma metaestable más soluble. Este proceso proseguirá hasta que la forma metaestable se haya transformado por completo en la forma estable. Si las muestras no son polimorfos, una puede disolverse pero la otra no crecerá. Si ambas son formas idénticas, no pasa nada.
 d) Manténgase un exceso del compuesto en una pequeña cantidad de disolvente mantenido cerca del punto de fisión



del compuesto. Aíslese el sólido suspendido. Tómese la precaución de mantener la temperatura mientras se realiza este paso. Ensáyese el material aislado con una muestra original utilizando el procedimiento que se delinea en c).

e) Recritalícese el compuesto a partir de la solución mediante enfriamiento rápido y obsérvese una porción del material precipitado suspendido en una gota del líquido madre. Luego se puede sembrar la gota con el compuesto original para verificar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo distinto, tiene que tener lugar una transformación de fase en la solución.

Una vez que se ha establecido que ocurre polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en formas posológicas.

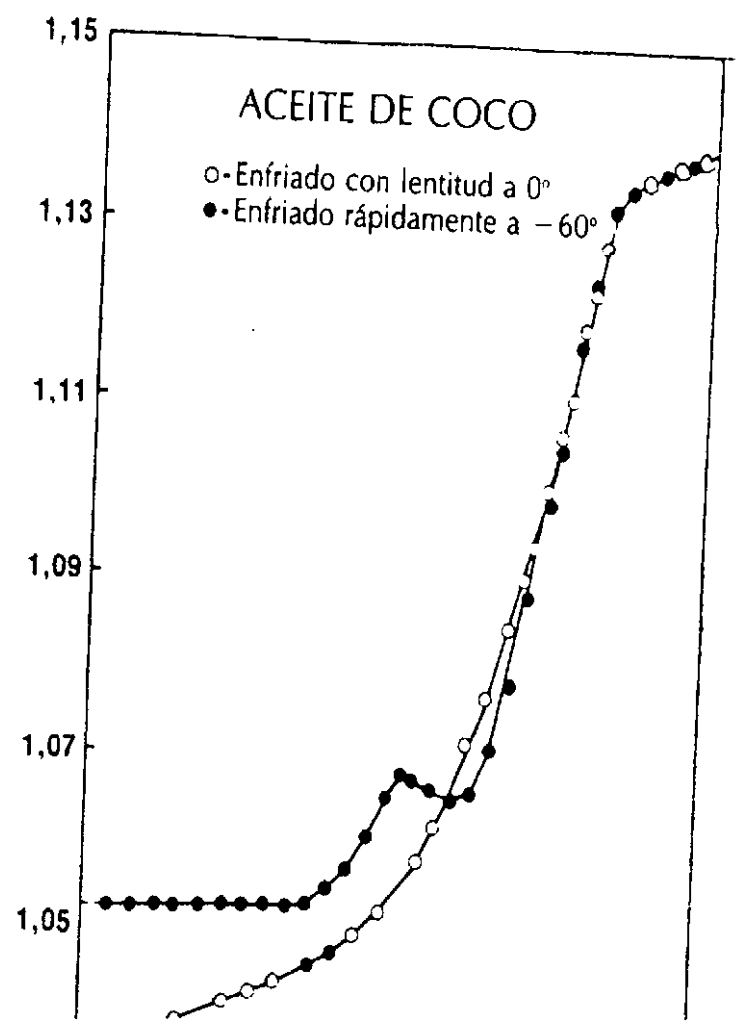
Habiéndose comprobado que un compuesto existe en más de una forma cristalina, existen varias técnicas para identificar sus distintas fases polimórficas. Cada una de estas técnicas podría servir para identificar la fase, pero adoptando una combinación de métodos se puede aislar e identificar cada modificación cristalina. A los efectos de confirmar la presencia de más de una

forma cristalina de un compuesto, conviene identificar las modificaciones con más de un método porque a veces si se usa un solo método para confirmar los polimorfismos pueden ocurrir equívocos.

Microscopia. Para identificar polimorfos se usa la cristalografía óptica. En su reseña sobre cristalografía, Biles comenta esta aplicación. Los cristales existen en formas isotrópicas y anisotrópicas. En presencia de cristales isotrópicos la velocidad de la luz es la misma en todas direcciones, en tanto que los cristales anisotrópicos tienen dos o tres velocidades luminosas o índices de refracción. Este método requiere los servicios de un cristalógrafo avezado.

Métodos de etapa caliente. El microscopio polarizante dotado de una platina caliente o fría es muy útil para investigar polimorfos. El microscopista experimentado sabe en seguida 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 si se debe aprovechar el polimorfismo como recurso para mejorar una forma posológica. Kodlers y MCrone hacen un comentario detallado de estos métodos.

Difracción de rayos X en polvos. Los materiales cristali-



nos pulverizados producen imágenes de difracción de rayos X características que consisten en picos en determinadas posiciones y de intensidades variables. Cada trazado del retículo cristalino es característica de un determinado polimorfo. Este método tiene la ventaja, sobre otras técnicas de identificación, en que se examina la muestra tal como se presenta. Hay que poner cierto cuidado para reducir y mantener el control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el método no es destructivo. Varios investigadores han hecho difracción de rayos X para identificar polimorfos en productos farmacéuticos.

Espectroscopia infrarroja. Este procedimiento es útil para identificar polimorfos. Deben usarse muestras sólidas porque los polimorfos de un compuesto tienen espectros idénticos cuando están en solución. La técnica se puede emplear para hacer identificaciones cualitativas y cuantitativas.

Métodos térmicos. La calorimetría de rastreo diferencial y el análisis térmico diferencial se han usado extensamente para identificar polimorfos. En ambos métodos la pérdida o ganancia calórica debida a los cambios físicos o químicos que ocurren en una muestra, se registra en función de la temperatura al calentar la sustancia a un ritmo uniforme. Las transiciones de fase producen cambios entálpicos endotérmicos y exotérmicos. Por ejemplo, la fusión, sublimación, transición sólido-sólido y la pérdida de agua suelen producir efectos endotérmicos, en tanto que la cristalización produce efectos exotérmicos. El análisis térmico permite calcular los parámetros termodinámicos para los sistemas que se evalúan. Guillory obtuvo el calor de fusión del sulfatiazol y de la metilprednisolona. Ravin y col. utilizaron la calorimetría de rastreo diferencial para seguir el índice de conversión de los polimorfos del sulfatiazol.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin e Higuchi* emplearon dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de cacao midiendo el volumen específico de este aceite enfriado rápidamente y con lentitud en función del aumento de la temperatura. La presencia de una forma metaestable se manifestó por una contracción en la gama térmica de 20 a 24° (fig. 76-7). La dilatometría es de gran exactitud, pero es muy tediosa e insume mucho tiempo. No se la usa mucho.

Para estudiar el polimorfismo se usa a veces la resonancia magnética polar, la resonancia magnética nuclear y la microscopía electrónica.

Los polimorfos pueden clasificarse en dos tipos: 1) enantiotrópicos, en que una forma polimórfica puede convertirse de manera reversible en la otra modificando la temperatura o la presión, como el azufre, y 2) monotrópica, en que una forma polimórfica es inestable a todas las temperaturas y presiones, como los estearatos de glicerilo. A una temperatura y presión dadas sólo una forma polimórfica es termodinámicamente estable, pero pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables habrán de pasar a las formas de retículo estable con el correr del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacéutico se notó con la novobiocina. La droga amorfa se absorbía bien, pero al formularla en suspensión ocurría una reversión de la forma metaestable a otra cristalina más estable, de modo que se absorbía mal.

Habiéndose determinado que una droga existe en más de una forma cristalina, se deben establecer las condiciones en que se puede producir cada una de ellas. De este modo se pueden mantener las condiciones de cristalización apropiadas de lote en lote para asegurar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de la recristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden hacer que predomine una forma de cristal. En esta investigación preliminar, para establecer estas condiciones hay que monitorear las formas preparadas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se hizo calorimetría de rastreo diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polimorfos y que se los podría preparar satisfactoriamente. En las figuras 76-8 a 76-10 aparecen los datos respectivos para llegar a esta conclusión. Cuando se demuestra que hay polimorfos se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacéutico o biológico.

Al principio se pueden hacer pruebas de disolución para detectar diferencias en las solubilidades de equilibrio aparentes, siempre que se utilice un sistema de

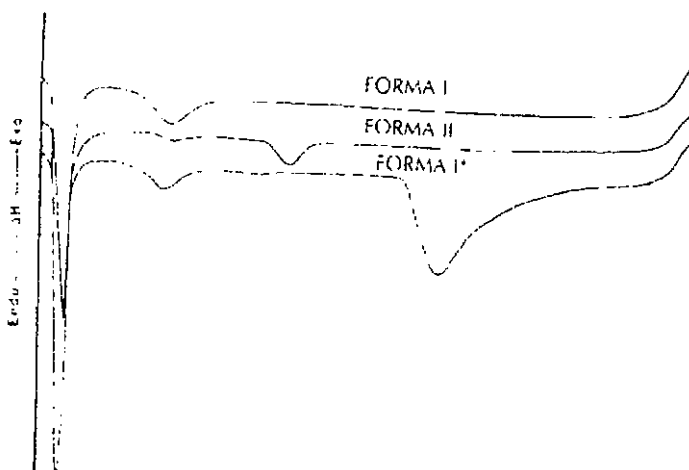
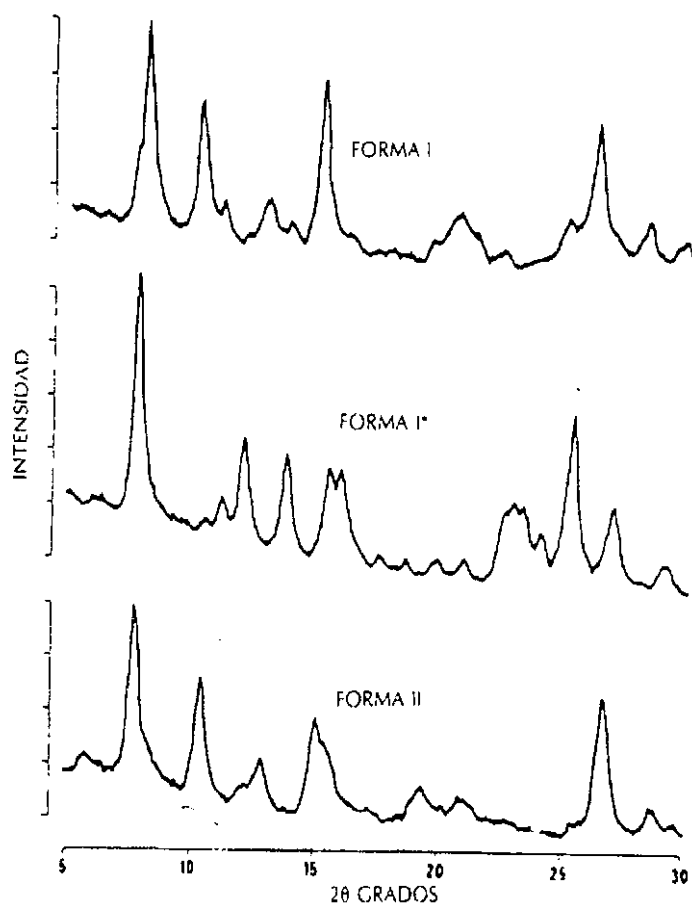


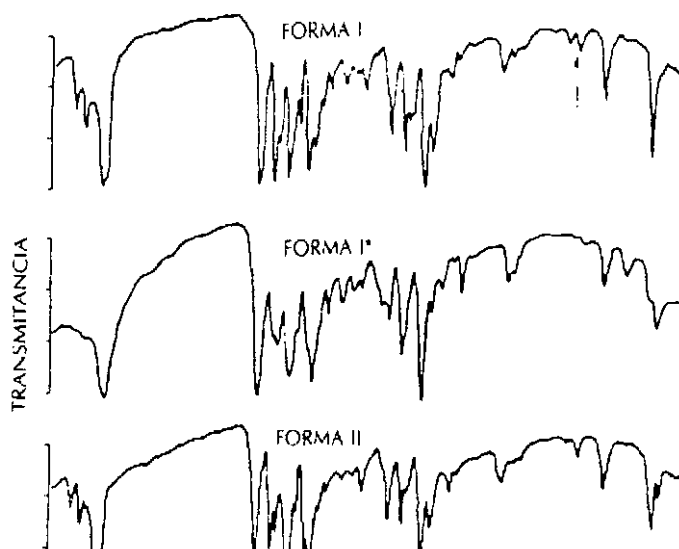
Fig. 76-9. Difractogramas de rayos X de las formas I, I* y II de SK&F 30097.



disolventes discriminativo. La figura 76-11 ilustra los datos de disolución para dos polimorfos de un derivado del indol que tenían una disolución similar en el medio empleado, pero al emplearse un medio de disolución más discriminativo aparecieron diferencias en sus características de disolución. Esto se representa en la figura 76-12. De acuerdo con los datos presentados para el derivado del indol se llegó a la conclusión de

que no habría ninguna diferencia apreciable en la disponibilidad de las dos formas si se las administrase por vía oral como forma posológica sólida. Esto se confirmó después en animales de experimentación.

La ecuación de Nernst relaciona el índice de aumento de la concentración con la solubilidad de un sólido que se está disolviendo y se la suele escribir así:



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

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

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} C_s$$

para las condiciones experimentales donde $C_s > C_t$. Siendo D una propiedad de la molécula de soluto y del disolvente, no depende de la forma en estado sólido. Se pueden seleccionar las condiciones experimentales de modo que A , V y h se mantengan constantes para medir las velocidades de disolución de distintas formas polimórficas. Entonces la velocidad de disolución es directamente proporcional a C_s y la solubilidad de saturación y las diferencias en las solubilidades se pueden relacionar con sus energías libres.

Se ha determinado la solubilidad y el comportamiento de disolución de varios polimorfos del palmitato de cloranfenicol. En las figuras 76-13 y 76-14 se ilustran los datos obtenidos a varias temperaturas. Del comportamiento de disolución se desprende que los

Cuadro 76-1. Valores termodinámicos calculados para los polimorfos A, B, C del palmitato de cloranfenicol

Polimorfo	Temp. de transición (°C) a la forma A	Calor de disolución kcal/mol	ΔG_T , cal/mol ^a	ΔS_{fus} , e.s.u.	ΔS_{trans} , e.s.u. ^a
A	—	21.8	—	—	—
B	88	15.4	-774	-18	-17
C	50	17.2	-465	-13	-14

^a Calculado para la conversión al polimorfo A.

valores máximos obtenidos fueron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, obteniendo datos a varias temperaturas se podrían calcular las cantidades termodinámicas afectadas en la transición de la forma metaestable a la estable. En la figura 76-15 se han diagramado los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación rectilínea permite calcular los calores de solución para las diversas formas y también aproximar, mediante extrapolación, las temperaturas de transición para las diversas formas. Estos valores se consignan en el cuadro 76-1⁵.

A temperatura y presión constantes se pueden calcular las diferencias de energía libre entre los polimorfos por:

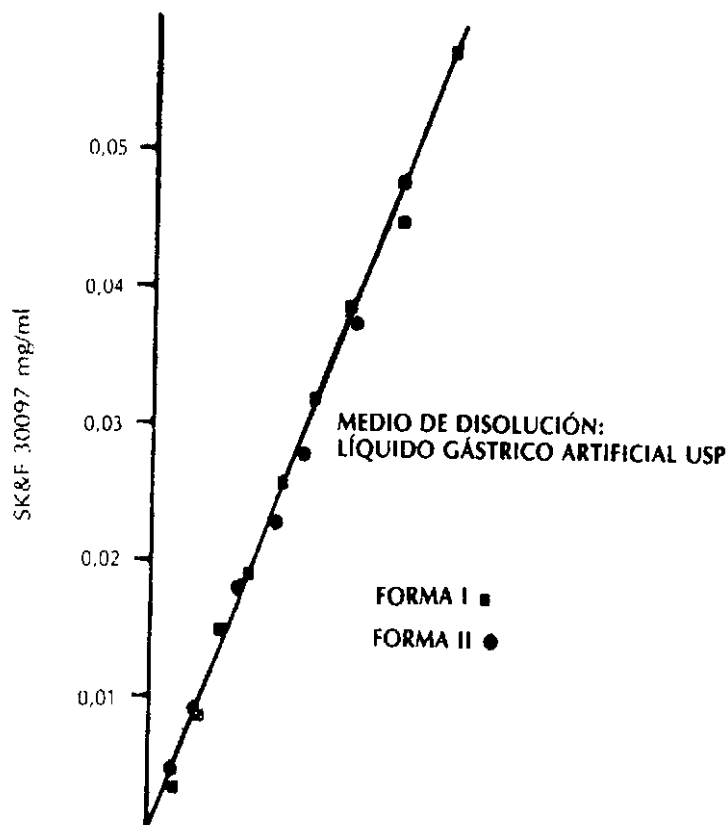


Fig. 76-12. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en solución de etanol al 50%.

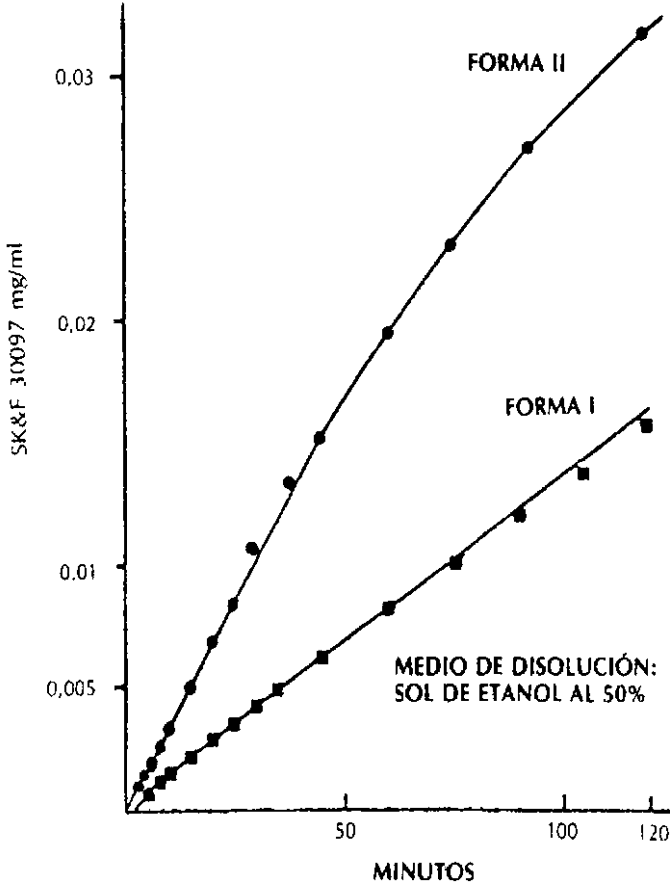


Fig. 76-13. Curvas de disolución del polimorfo C de palmitato de cloranfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y agua a 30, 20, 15 y 6°. Clave: 30°, ○—○; 20°, ■—■; 15°, △—△; 6°, ●—●.

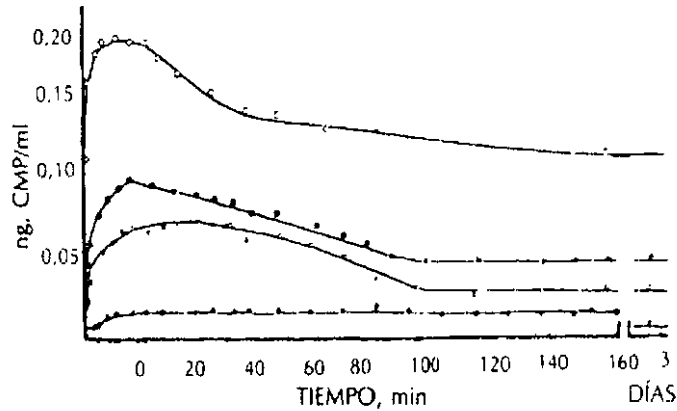
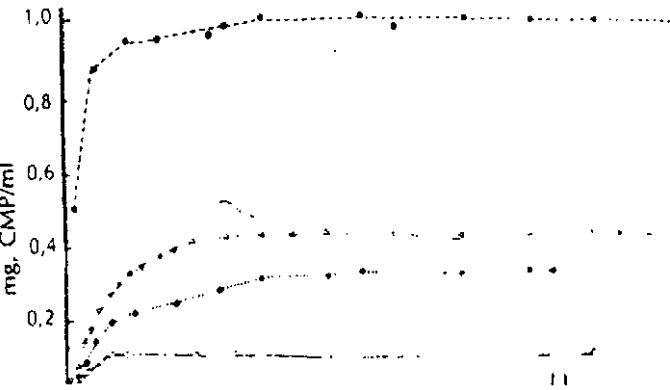


Fig. 76-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B de palmitato de cloranfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y agua 30 y 38°.



$$\Delta G_t = RT \ln \frac{C_s \text{ Polimorfo A}}{C_s \text{ Polimorfo B}}$$

Esta ecuación relaciona a la solubilidad C_s de las formas polimórficas a una temperatura dada T , con las diferencias de energía libre ΔG_t . El cuadro 76-1 también contiene las diferencias de energía libre calculadas para los polimorfos. También se pueden determinar los cambios de entalpía para las diversas transiciones restando el calor de solución obtenido para la forma estable del correspondiente a la forma metaestable. Además, a cualquier temperatura en particular T , la entropía para la transición de polimorfos se puede evaluar con la siguiente relación:

$$\Delta S_t = \frac{\Delta H_{B \rightarrow A} - \Delta G_t}{T}$$

En el cuadro 76-1 también se incluyen los valores calculados para las transiciones. A la temperatura de transición el ΔG_t es igual a cero y la entropía se puede calcular despreciando el término de la energía libre en la ecuación precedente.

Las relaciones termodinámicas que acabamos de comentar se basan en la presunción de que se cumple la Ley de Henry. El conocimiento de estas relaciones termodinámicas permite que el preformulador elija de manera más racional la forma polimórfica más energética de la droga que se investiga para estudios farmacológicos adicionales y también tenga una estimación preliminar de su probable estabilidad.

Cuando un grupo de preformulación investiga de manera inadecuada las formas polimórficas de las drogas pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El crecimiento de cristales en las suspensiones, con la consiguiente falta de uniformidad, mal aspecto, mala biodisponibilidad, transformaciones que ocurren durante la molienda o granulaciones que alteran las características físicas y biológicas, respuesta farmacológica inadecuada y mala estabilidad química, son problemas típicos que se ponen de manifiesto después.

Solubilidad

Al trabajar con drogas nuevas es de extraordinaria importancia conocer algo acerca de sus características

de solubilidad, en especial en sistemas acuosos, porque deben poseer alguna solubilidad limitada en medios acuosos para suscitar una respuesta terapéutica. Si una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/ml en la gama de pH fisiológico (1 a 7) puede plantearse un problema de biodisponibilidad y hay que emprender estudios de preformulación para mejorar el problema. La solubilidad de equilibrio de la droga se debe determinar en un disolvente o sistema disolvente que no surta ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Esto se hace colocando un exceso de droga en un frasco ampolla con el disolvente. Se agita el frasco a temperatura constante y se determina periódicamente la cantidad de droga analizando el líquido sobrenadante. No se alcanza el equilibrio hasta que por lo menos dos muestras sucesivas arrojan el mismo resultado. La experiencia con determinaciones de la solubilidad indicaría que se suele alcanzar el equilibrio agitando de un día para otro (unas 24 horas). Las determinaciones de solubilidad se pueden hacer a varias temperaturas porque los productos resultantes de la droga en última instancia estarán sujetos a amplias variaciones térmicas.

Si la solubilidad de la droga es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada, hay que tomar medidas para mejorar su solubilidad. El enfoque que se adopte suele depender de la índole química de la droga y del tipo de producto que se desea preparar con ella. Si la droga es ácida o básica, su solubilidad puede ser influida por el pH. Mediante la aplicación de la ley de acción de masas se puede prever con bastante exactitud la solubilidad de las drogas que son ácidos o bases débiles en función del pH empleando las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles.

Ácido débil	Base débil
$S_t = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right)$	$S_t = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right)$

Existen muchas drogas que no se disuelven aunque se ajuste el pH. Las drogas que son ácidos o bases muy débiles pueden requerir un pH que está fuera de los límites fisiológicos tolerables o causar problemas de estabilidad con los componentes de la fórmula. Por ejemplo, un indol experimental tiene una solubilidad de equilibrio de unos 50 mg/ml a pH 1.2 pero al aumentar el pH de este sistema a cerca de 2, la solubi-

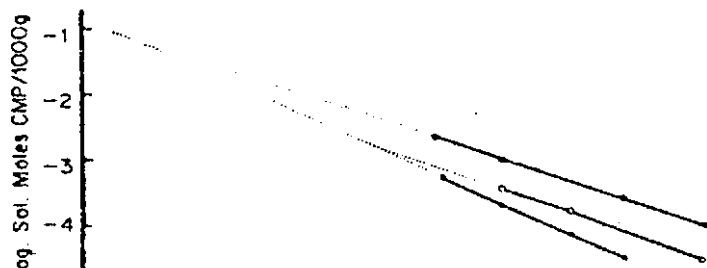


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para