

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
CARLOS R. OLARTE
office@olartemoure.com

ASUNTO	Radicación	09-62885
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	2 1 5 0 8 3
	Folios	9

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Via Nacional	☐		
Via PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☒
		Capítulo II	☐
No. Solicitud Internacional	PCT/GB2007/004925		
Fecha de Presentación Internacional	20/12/2007		

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 40 a 57	17/06/2009
Reivindicaciones:	Folios 58 y 59	17/06/2009
Prioridad:	US 60/871.255	21/12/2006

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: “UNA NUEVA FORMA CRISTALINA DE 3-{{5-(AZETIDIN-1-ILCARBONIL)PIRAZIN-2-IL}OXI}-5-[1-METILETIL)OXI]-N-1H-PIRAZOL-3-ILBENZAMIDA” (Fl. 74)

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar derivados del compuesto 3-{{5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il}oxi}-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-

Expediente 09-62885 1er Art 45

pirazol-3-ilbenzamida, útil en el tratamiento de enfermedades mediadas por GLK, particularmente diabetes tipo 2.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina de 3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi}-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida con un patrón de difracción de rayos X que posee los valores de 2-theta medidos utilizando radiación CuK α : 24.6°, 18.0°, 25.6°, 23.8°, 11.5° y 9.1°

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/496; A61P3/10; C07D403/14.

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

El objeto de las reivindicaciones 15 y 16 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

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

El uso de las reivindicaciones 11 y 12 se refieren al uso de un compuesto como medicamento y por lo tanto se consideran reivindicaciones de uso, al igual que las reivindicaciones 13 y 14, por lo tanto no son patentables, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 caracteriza la forma cristalina reclamada mediante 2 picos del espectro de difracción de rayos X por lo cual la solicitud carece de claridad ya que estos dos únicos valores no son suficientes para caracterizar de manera inequívoca el cristal reclamado. Un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación, por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2 θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°.
3. Las espectroscopías Raman e IR.
4. La espectroscopía RMN-C13
5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC

La difracción de rayos X es la técnica más útil para el estudio del polimorfismo en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado. Por lo anterior se recomienda al solicitante caracterizar de manera adecuada el cristal reclamado.

La reivindicación 7 se refiere a la figura A. Las reivindicaciones no deben hacer referencia a la descripción o a los dibujos ya que una forma cristalina puede definirse de manera suficiente mediante la descripción de los parámetros discutidos anteriormente.

El término "aproximadamente" utilizado en la reivindicación 8 es impreciso y debe ser retirado.

La reivindicación 8 reclama una forma cristalina del compuesto 3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi}-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida caracterizada por un punto de fusión de 136.8°C, no es claro si el cristal reclamado es corresponde al cristal de la reivindicación 1, ya que de este modo se sugiere generar dependencia de la reivindicación 8 a la 1.

La reivindicación 10 trata de las formas A o A', esta reivindicación carece de claridad ya que se refiere a nombres asignados de manera arbitraria a un cristal por parte del inventor y carece de un significado técnico. Adicionalmente, el proceso reclamado no divulga los reactantes ni condiciones que permiten la obtención del cristal reclamado, los cuales son las características esenciales de un proceso.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la Solicitud de Prioridad: 21-12-2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2005/080359	Compounds	01/09/2005
D2	Farmacia Práctica Remington. Vol. 2. 19ª edición. Ed. Médica panamericana (págs. 2226-2229)	76. Preformulación polimorfismo	1987
D3	Helman Jose. Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV, Ed. Continental, tercera impresión, México (págs. 1106 a 1108)	30. Cristalización	Noviembre de 1982

D1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030227&CC=WO&NR=03015774A1&KC=A1 divulga derivados de la fórmula (I) entre los que se encuentra comprendido el compuesto 3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi}-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida, los cuales son útiles como moduladores de la expresión del receptor GLK (Págs. 4 a 6, 132-136).

D2 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 (págs. 2226 a 2229).

D3 divulga los procesos fundamentales para la obtención de polimorfos, entre los que se encuentra la recrystalización en solvente.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una forma cristalina del compuesto compuesto 3-
{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi}-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-
ilbenzamida.

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

Características esenciales	D1	D2
Una forma cristalina del compuesto 3- {[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi}-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida	Divulga derivados de la fórmula (I) que comprenden el compuesto 3- {[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi}-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida.	Enseña que el fenómeno de polimorfismo consiste en la capacidad de cualquier elemento o compuesto para permanecer en el estado sólido en más de un sistema cristalino.
que tiene un patrón de difracción de rayos X, expresado en términos de ángulos 2θ, medidos utilizando radiación CuKa que presenta los siguientes picos 24.6°, 18.0°, 25.6°, 23.8°, 11.5°, y 9.1°.	No lo divulga	Divulga las técnicas de caracterización de las estructuras cristalinas, entre las que se encuentran la difracción de rayos X como una metodología convencional (pág. 2226 a 2228)

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office¹) posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra Papathoma ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

- 1. Determinar el arte previo más cercano.
- 2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
- 3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
- 4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
- 5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
- 6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Asimismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfo, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (i) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u

¹ http://www.pcb.ub.edu/centrepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf.

(ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporcione una propiedad mejorada o diferente (ej, biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, reactividad y estabilidad química, rango de solubilidad y disolución), (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que divulga derivados de benzamida entre los que se encuentra comprendido el compuesto 3-{{5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il}oxi}-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida (Págs. 4 a 6) y composiciones que lo contienen, donde dichos compuestos poseen actividad como moduladores de la expresión del receptor GLK (Pág. 132-136).

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

La solicitud se diferencia de D1 en que la forma cristalina de 3-{{5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il}oxi}-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida reivindicada, exhibe un patrón de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos: 24.6°, 18.0°, 25.6°, 23.8°, 11.5°, y 9.1° en 2 θ ; mientras que en la anterioridad no se especifica dicho patrón.

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

El Efecto Técnico que logra la nueva configuración cristalina del compuesto 3-{{5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il}oxi}-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida previamente sugerido en D1 no se puede determinar, debido a que la solicitud carece de información que permita establecerlo.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en cómo obtener una forma física alternativa de un compuesto sugerido en D1 y que logre el mismo efecto técnico modulador de GLK útil en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

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

De acuerdo con la información suministrada en la descripción, la figura A representa el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina B objeto de la presente solicitud, y la figura B corresponde al termograma de la forma B del compuesto (fls. 61 y 62). Las anteriores figuras corresponden simplemente a una caracterización del cristal reclamado y no permiten establecer que se haya resuelto algún problema mediante esta estructura cristalina, o que la misma posea un efecto sorprendente o inesperado en relación con los compuestos ya conocidos, para los cuales D1 había demostrado su actividad biológica mediante los test de actividad enzimática de GLK, y el ensayo de unión a GLK/CLKRP (págs. 132 a 136).

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con propiedades mejoradas de la nueva forma cristalina del compuesto 3-[[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi]-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida reclamada en la actual solicitud, con respecto a los compuestos derivados de benzamida divulgados 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, divulga que es una práctica habitual en estudios de preformulación la identificación de los diversos polimorfos de una sustancia, 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. También es conocido 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. 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 (pág. 227, primera columna, primer párrafo).

Adicionalmente el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de una molécula (pag. 2227 dos columnas) y además da a conocer que existen métodos por medio de los cuales es posible obtener dichas formas cristalinas en cantidades mayores (pág. 2227 último párrafo).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo D1, el cual divulga derivados de benzilamida de la fórmula (I) que comprende el compuesto 3-[[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi]-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar otras posibles formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (fl. 196). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la nueva forma cristalina del compuesto seleccionado a partir de

D1, envuelva actividad inventiva, como quiera que la forma cristalina no pose ninguna ventaja inesperada demostrada en la solicitud; ya que la identificación de la nueva forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX y el análisis térmico DSC, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque no existe ningún efecto asociado, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la forma cristalina del compuesto 3-{{5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il}oxi}-5-{{(1-meiletil)oxi}}-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida, con respecto a los derivados de benzamida previamente divulgados en D1, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado una mejora en sus propiedades o la solución a algún problema técnico, siendo el cristal reclamado una forma alternativa del estado de la técnica..

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino de la molécula 3-{{5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il}oxi}-5-{{(1-meiletil)oxi}}-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida comprendido en D1, que aunque es nuevo por no encontrar reportados los datos de DRX presentados, se deriva de la naturaleza del estado sólido del mismo, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud.

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 seleccionar el compuesto 3-{{5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il}oxi}-5-{{(1-meiletil)oxi}}-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida comprendido en D1, con el fin de determinar la existencia de una forma cristalina para el mismo compuesto tal como la reivindicada.

La reivindicación10 reclama *"Un proceso para la formación de una forma cristalina como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 a partir de una solución de la forma A o A' en isopropanol."* (fl. 256).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 3, y las reveladas los documentos D5 y D6, que representa el estado de la técnica:

Tabla 2		
Características esenciales	D1	D3
Un proceso para la formación de una forma cristalina como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 a partir de una solución de la forma A o A' en isopropanol.	Divulga métodos de preparación de los derivados de la fórmula (I)(pág. 34)	Enseña que para recrystalizar debe haber un gradiente de concentraciones entre al solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento, lo cual exige que se alcance una cierta sobresaturación o que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema, y por lo tanto la manera de obtener dicha sobresaturación va a depender del tipo de sistema. Entre las opciones que se presentan se encuentra: Agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas). (Pág. 1106) Sugiere agregar alcohol a soluciones para causar cristalización de sólido (pág. 1106)

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10, porque D1 enseña los compuestos derivados de benzamida de la fórmula (I) que comprende el compuesto 3-[[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi]-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 10 y D1, consiste en que no se divulga de manera específica un proceso para la obtención de cristales del compuesto 3-[[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi]-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida.

Por su parte, el documento D3 enseña las técnicas para la preparación de diversas formas cristalinas (pág. 1106).

El efecto que logra el incluir isopropanol en la solución de la forma A o A' consiste en que permite la obtención del cristal del compuesto 3-[[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi]-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida con valores de 2-theta 24.6°, 18.0°, 25.6°, 23.8°, 11.5°, y 9.1°.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo aplicar las técnicas de cristalización con solventes divulgada en D3 para obtener una forma cristalina alternativa del compuesto 3-[[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi]-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida comprendido en D1?

Sin embargo, una persona versada en la materia sabe que el uso de diferentes solventes en un proceso de recristalización permite la obtención de diferentes formas cristalinas², además el documento D3 enseña que el agregado de un componente en el cual el compuesto a cristalizar sea insoluble (como propanol) a una solución (es decir que sugiere que el compuesto debe estar disuelto, por tanto se requiere de un solvente en el que el compuesto sea soluble), puede modificar las relaciones originales de solubilidad y provocar la formación del soluto a cristalizar (pág. 1106). Por otra parte, la anterioridad D3 ensena el uso de curvas de solubilidad en diagramas de concentraciones versus temperaturas, para elegir la técnica correcta de provocar la cristalización del soluto (pág. 1106 segunda columna último párrafo; pág. 1107 primera columna, primer párrafo y segunda columna último párrafo y pág. 1108 primera columna, primer párrafo).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, frente a la necesidad de obtener nuevas estructuras cristalinas del compuesto 3-[[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi]-5-[(1-meiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida utilizaría la técnica de recristalización, en solventes conocidos e inducir así la cristalización del soluto, según lo revelado en D3, para proporcionar así un proceso como el reclamado. En consecuencia, es evidente el uso de técnicas de recristalización basadas en la disolución de la molécula en solventes adecuados, tal como lo establece D3, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones y temperaturas, con el ánimo de obtener el polimorfo 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 etc., con la expectativa razonable de

2 FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2, 19a Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA
Pagina 2229.

encontrar un ordenamiento cristalino como el reivindicado. Por lo cual el proceso de la reivindicación 10 considera obvio a la luz del estado de la técnica.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005/080359	1 a 10	Nivel inventivo
D2	Farmacia Práctica Remington. Vol. 2. 19ª edición. Ed. Médica panamericana (págs. 2226-2229)	1 a 9	Nivel Inventivo
D3	Helman Jose. Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV, Ed. Continental, tercera impresión, México (págs. 1106 a 1108)	10	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)

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

28 AGO. 2012

Elaborado por: Emilce Cano U.
Revisado por: Jacqueline Alfonso.

OK

Remington

FARMACIA

TOMO 2

19ª edición

Alfonso R. Gennaro

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



EDITORIAL MEDICA
panamericana

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

Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia
*...es un tratado de la teoría y la práctica de las ciencias farmacéuticas,
que contiene información esencial acerca de agentes farmacéuticos y medicinales;
constituye además una guía de la responsabilidad profesional del farmacéutico,
en su calidad de especialista en información sobre drogas dentro del equipo sanitario.
Es un texto y obra de consulta para farmacéuticos, médicos y otros profesionales
de las ciencias farmacéuticas y médicas.*

DIRECTORES

Alfonso R. Gennaro, Presidente
Grafton D. Chase
Ara Der Marderosian
Glen R. Hanson
Daniel A. Hussar
Thomas Medwick
Edward G. Rippie
Joseph B. Schwartz
H. Seve White
Gilbert L. Zink

AUTORES

Los 112 capítulos de esta edición de *Remington* fueron
escritos por los directores, por miembros del Comité Editorial
y por otros autores enumerados en las páginas VII a XI.

Gerente de edición

John E. Hoover, BSc (Pharm)

Asistente editorial

Bonnie Brigham Packer, RNC, BA

Coordinador

Allen Misher 1985-1995

19ª edición

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

CAPÍTULO 83

Preformulación

Galen W. Rodebaugh
Louis J. Ravin

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

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

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

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

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

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

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

Propiedades físicas

Descripción

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

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

Examen microscópico

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

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

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

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

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

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

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

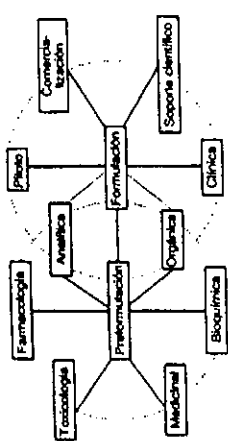


Fig. 83-1. Ciclo del desarrollo del producto.

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

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

En este capítulo comentaremos la evaluación fisiológica que tiene lugar durante la etapa de preformulación del desarrollo. Además consideraremos algunos componentes especiales de la formulación cuya selección puede presentar problemas particulares. La preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la

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

Tamaño de las partículas

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

Las velocidades de sedimentación y floculación en las suspensiones están supeditadas en parte al tamaño de las partículas. En las suspensiones desdobladas

cian con un menor grado de sedimentación y las más pequeñas decantan con mayor rapidez. En las suspensiones floculadas las partículas se encuentran aglomeradas entre sí formando cúmulos que decantan según el tamaño del cúmulo y la porosidad de la masa agreda. Las suspensiones floculadas son las preferidas, dado que tienen una menor tendencia a formar conglomerados y se dispersan con mayor facilidad. En consecuencia, es evidente que la altura final del sedimentación, H_s , asociada con la sedimentación de una suspensión depende del tamaño de las partículas. El coeficiente H_s/H_0 , o el grado de suspendibilidad afectado por el tamaño de las partículas, representa una información valiosa para el formulador que contribuye a preparar una forma farmacéutica satisfactoria.

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

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

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

$$Q = (ASD)/h$$

en donde Q equivale a la cantidad de droga (en gramos) disuelta en el tiempo t , A es la superficie ocupada por el peso total de la muestra, S es la solubilidad de la droga (g/mL) en el medio de disolución, D es el coeficiente de difusión de la droga (cm²/seg) y h es el espesor de la capa de difusión (cm).

Mediante el uso de valores determinados experimentalmente de 9×10^{-6} cm²/seg y 50×10^{-2} cm para D y h , respectivamente, Hussain demostró una excelente correlación entre las velocidades de disolución calculadas en forma teórica y las determinadas en forma experimental. Dittert y col.² comunicaron datos para una droga experimental, el carbamato de 4-acetilamido-2,2,2-tricloroetil, que demuestran que la velocidad de disolución y, a su vez, la biotransformación, eran afectadas por el tamaño de las par-

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

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

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

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

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

las primeras observaciones de este fenómeno se efectuó con la sulfadiazina. La determinación de los niveles sanguíneos demostraron que la droga en suspensión con partículas de 1 a 3 µm se absorbía en forma más rápida y eficiente que una suspensión que contuviese partículas siete veces más grandes. Los máximos niveles sanguíneos fueron aproximadamente un 40% más altos y se observaron dos horas antes. La mayor biodisponibilidad asociada con la reducción del tamaño de las partículas también se observó con la griseofulvina. El grado de absorción de una dosis oral aumentó 2.5 veces cuando la suspensión aumentó aproximadamente 6 veces. La griseofulvina micronizada posibilita una reducción de la dosis en el orden del 50% para obtener una respuesta clínica satisfactoria.

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

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

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

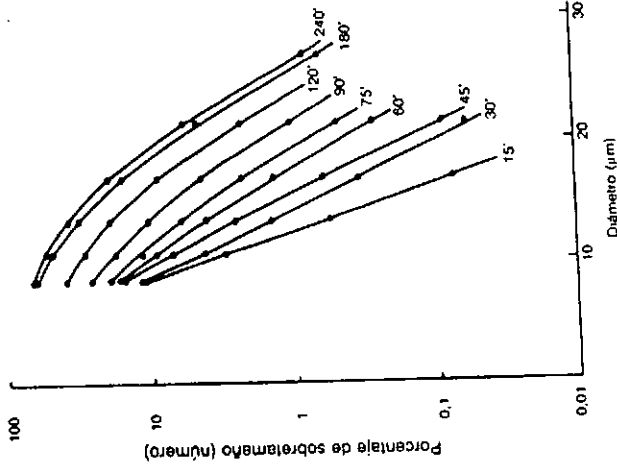


Fig. 83-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental

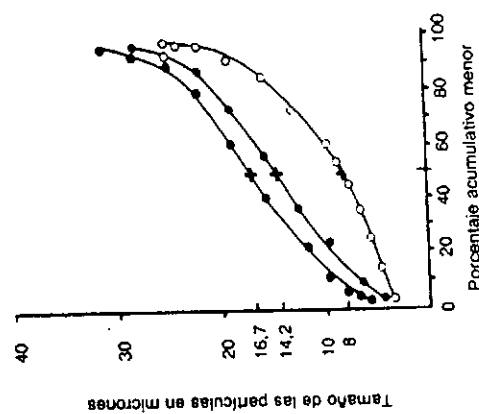


Fig. 83-2. Distribución del tamaño de las partículas de cuentas de vidrio NBS (Material de referencia Estándar N° 1003) expresada en términos de: a) cantidad de partículas; b) peso de las partículas; c) superficie de las partículas.

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

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

Rastreo de corriente. El rastreo de corriente es una técnica que se basa en el pasaje de una suspen- sión líquida a través de una zona sensora en la que las partículas individuales son medidas, contadas y tabu- ladas electrónicamente. La gran ventaja de esta técni- ca consiste en que los datos pueden generarse en lap- sos relativamente breves con un grado razonable de exactitud. Este método permite el conteo de miles de partículas en el curso de segundos para determinar la curva de distribución de tamaños. Los datos se expre- san en cantidad de partículas por intervalo de clase y pueden expresarse matemáticamente como el diáme- tro medio aritmético y graficarse en la forma corres- pondiente. La figura 83-2 ilustra el gráfico de datos típicos obtenidos para el Material de Referencia Es- tándar NBS N° 1003.

El contador *Coulter* y el contador *HJAC* se utili- zan ampliamente para el análisis del tamaño de las partículas en la industria farmacéutica. Estos méto- dos pueden utilizarse con mucha eficiencia en el se- guimiento del aumento de los cristales en suspensión. La figura 83-3 ilustra el cambio de tamaño de las par- tículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de *Forma I* de una droga experimental. Se ob- servó que el crecimiento o aumento de las partículas disminuye significativamente después de las 6 horas. La microfotografía ilustrada en la figura 83-4 demue- stra el incremento significativo del tamaño de las par- tículas después de las 6 horas. El tratamiento ulterior de los datos como revela la figura 83-5 permite esta- blecer velocidades de crecimiento para las partículas suspendidas. La simple lectura de las intersecciones a nivel de la sobredimensión del 1, 2 o 3% y la rela- ción de este aumento del diámetro con el tiempo per-

de las partículas y su distribución en aquellos casos en los que corresponda, sobre todo durante los prime- ros estudios de preformulación, en los que se adoptan decisiones relativas a la forma farmacéutica apropia- da. Los métodos más comunes para determinar el ta- maño de las partículas de los polvos utilizados en la industria farmacéutica consisten en tamizado, mi- croscopia, sedimentación y rastreo de corriente.

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

Microscopia. La microscopia es el método uni- versal más aceptado y directo para determinar la dis- tribución del tamaño de las partículas de los polvos dentro del espectro de subtamizado, pero este méto- do es engorroso e insume tiempo. La preparación del portaobjeto para el conteo de partículas es importan- te debido a que la muestra debe representar la distri- bución del tamaño de las partículas de la muestra a granel. Se recomiendan cuidados especiales para ob- tener una muestra verdaderamente representativa de la sustancia química a granel. La técnica del cono y el fraccionamiento en cuartos por lo general arroja una muestra satisfactoria. La muestra debe estar ade- cuadamente suspendida, dispersada y mezclada com- pletamente en un líquido con un índice de refracción diferente del de las partículas evaluadas. Una mues- tra representativa se monta en un portaobjeto con una grilla calibrada. Para el recuento se seleccionan cam- pos elegidos al azar en el portaobjeto y se determina el tamaño y la cantidad de partículas. Es necesario contar entre 500 y 1.000 partículas para lograr un análisis válido de los datos estadísticos.

La utilidad del microscopio se incrementó signifi- cativamente con el advenimiento de los sistemas de análisis computarizados. Estos sistemas permiten al operador observar las partículas en el campo micro- scópico, considerar los factores relacionados con la configuración de las partículas durante la medición, discriminar entre las partículas de la droga y de los excipientes y eliminar el sesgo del observador duran- te las determinaciones microscópicas. Además, los sistemas computarizados permiten elevar significati- vamente los análisis estadísticos en forma automática, lo que elimina la necesidad de tabulaciones y cálculos ma- nuales. Los sistemas de análisis de imágenes compu- tarizados pueden ser convalidados en forma comple- ta y utilizados con drogas puras o en presencia de ex- cipientes.

se distribuirán entre las dos fases de manera que am- bas llegue a la saturación. Si la sustancia se agrega a los solventes no miscibles en una cantidad insuficien- te como para saturar las soluciones de todos modos seguirá distribuyéndose entre las dos fases en una re- lación de concentraciones definidas. Si C_1 y C_2 son las concentraciones de equilibrio de las sustancias en el disolvente 1 y el disolvente 2, la expresión de equi- librio será la siguiente:

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

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

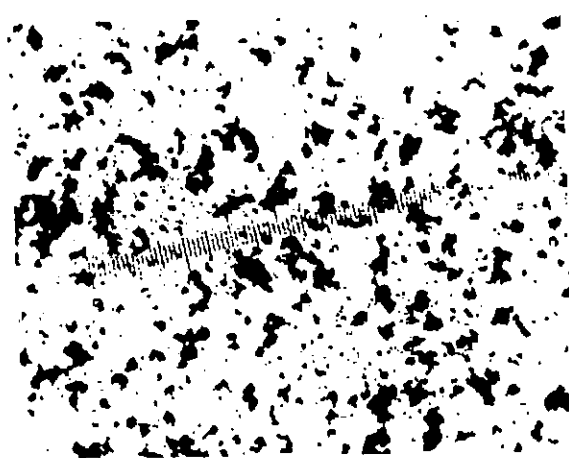
Conociendo el efecto de partición y la constante de distribución se puede estimar el sitio de absorción

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

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

Efecto de partición

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



Forma I
Suspensión inicial



Forma I
Suspensión después de las 6 horas

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

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

Polimorfismo

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

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

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

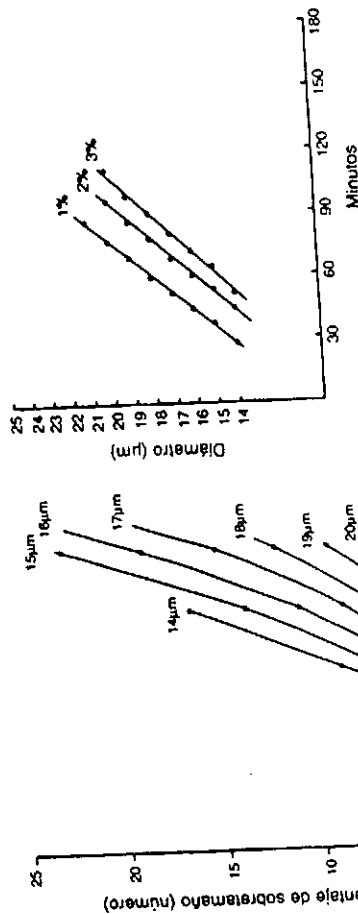


Fig. 83-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

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

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

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

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

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

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

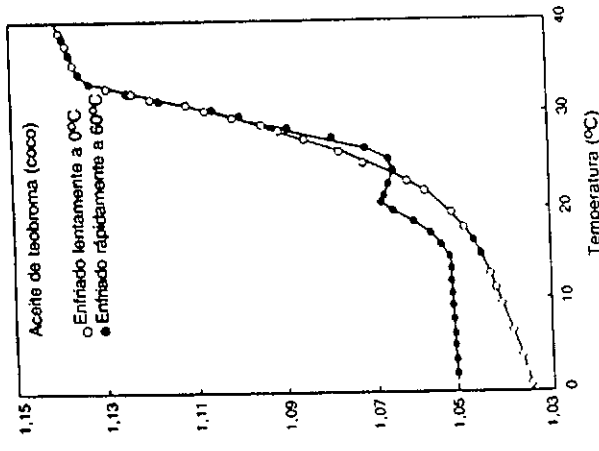


Fig. 83-7. Curvas dilatométricas de teobroma (cacao) con enfriamiento lento y rápido.

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

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

Métodos en platina caliente. El microscopio de platina caliente es una técnica que utiliza una cámara caliente o fría, es sumamente útil para observar la fusión o la solidificación de un compuesto.

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

Difracción de polvo con rayos X. Los materiales cristalinos en forma de polvo dan patrones de difracción con rayos X característicos que consisten en picos en ciertas posiciones y con intensidades variables. Cada patrón cristalino es característico para un polimorfo determinado. Este método posee la ventaja con respecto a otras técnicas de identificación en que la muestra se examina en la forma en la que es presentada. Se recomiendan precauciones para reducir y mantener el control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el método es no destructivo. Este método fue utilizado por varios investigadores para identificar polimorfos en sustancias farmacéuticas.

Espectroscopia infrarroja. Este procedimiento es útil para la identificación de los polimorfos. Deben utilizarse muestras sólidas, dado que los polimorfos de un compuesto presentan espectros idénticos en solución. La técnica puede utilizarse para la identificación cualitativa y cuantitativa.

Métodos térmicos. Se utilizaron las técnicas de calorimetría de rasero diferencial y el análisis térmico diferencial para la identificación de polimorfos. En ambos métodos, la pérdida o la ganancia de calor resultante de transiciones físicas o químicas que se producen en una misma muestra se registran en función de la temperatura a medida que la muestra es calentada con una velocidad uniforme. Las transiciones de las fases producen cambios endotérmicos, exotérmicos y exotérmicos. Por ejemplo, la fusión, la sublimación, la transición sólido-sólido y la pérdida de agua generalmente provocan efectos endotérmicos, mientras que la cristalización produce efectos exotérmicos. El análisis térmico permite calcular los parámetros termodinámicos para los sistemas evaluados. Es posible obtener calores de fusión y determinar el índice de conversión de los polimorfos.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Rabin y Hinchey⁴ utilizaron la dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de teobroma (cacao) a través de la determinación de su volumen específico rápidamente calentado y enfriado en función del aumento de la temperatura. La presencia de la forma metaestable se expresó por una contracción en el rango de la temperatura de 20 a 24°C. Este fenómeno se ilustra en la figura 83-7. La dilatometría es un método sumamente impreciso, muy engorroso e insumo mucho tiempo. La dilatometría no se utiliza en forma generalizada.

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

Los polimorfos pueden clasificarse en uno de dos tipos: 1) *monotrópico*, una forma polimórfica puede convertirse reversible en otra a través de una modificación de la temperatura o la presión, por ejemplo, el azufre y 2) *monotrópico*; una forma polimórfica puede transformarse irreversiblemente en otra por un cambio de temperatura.

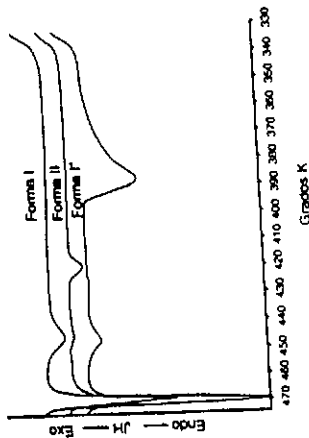


Fig. 83-8. Termogramas para las Formas I, I' e II de SK&F 30097.

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

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

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

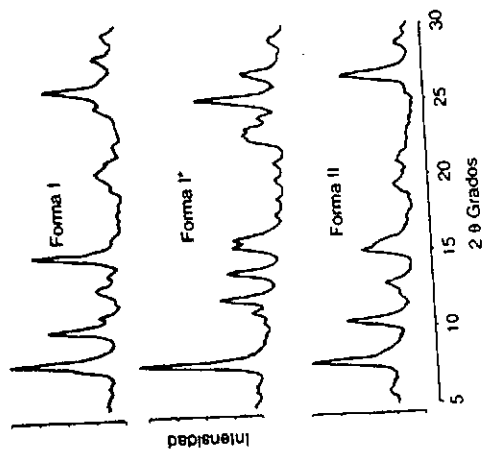


Fig. 83-9. Difractogramas de rayos X para las Formas I, I' e II de SK&F 30097.

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

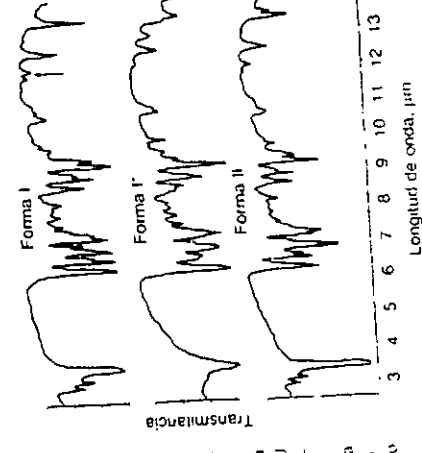


Fig. 83-10. Espectros infrarrojos de las Formas I, I' e II de SK&F 30097.

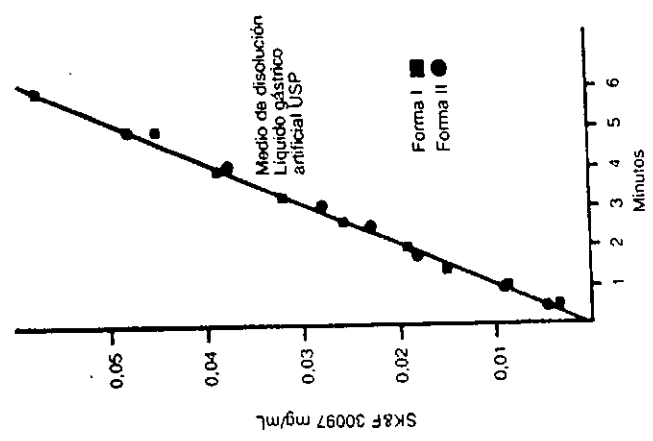


Fig. 83-11. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en el líquido gástrico artificial

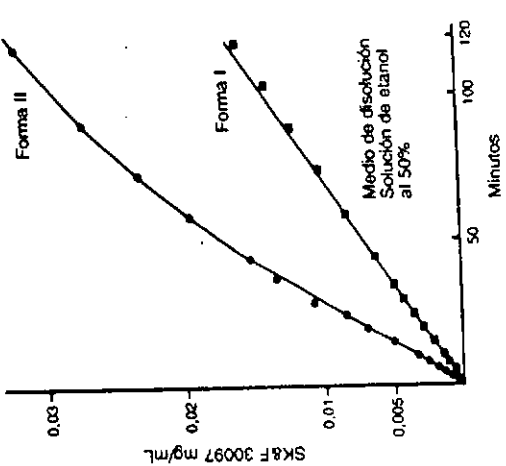


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en una solución de etanol al 50%.

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

Se determinó el comportamiento de solubilidad y disolución de varios polimorfos del palmitato de cloramfenicol. Las figuras 83-13 y 83-14 ilustran los datos obtenidos a diversas temperaturas. El comportamiento de disolución muestra que los máximos valores obtenidos representaron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, la obtención de datos a diversas temperaturas permitía calcular las cantidades termodinámicas implicadas en la transición de la forma metaestable a la forma estable. En la figura 83-15 se ilustra un gráfico en el que se relacionan los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación en línea recta permite calcular los calores de la solución para las diversas formas y además, por extrapolación, determinar un valor aproximado de la temperatura de transición para las distintas formas. Estos valores se encuentran en el cuadro 83-1.

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

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

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

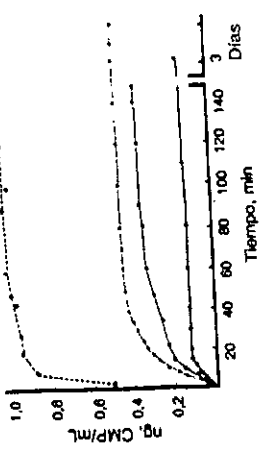


Fig. 83-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B del palmitato de cloramfenicol en alcohol i-butílico al 35% y en agua a 30°C y 38°C. Símbolos: polimorfo A, 30°C, ○; polimorfo B, 30°C, □; polimorfo A, 38°C, ●; polimorfo B, 38°C, ■.

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

$$\Delta S_s = \frac{\Delta H_{s \rightarrow s'} - \Delta G_s}{T} \quad (6)$$

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

Las relaciones termodinámicas comentadas pertenecen de la premisa de que se cumple la ley de Henry. El conocimiento de esas relaciones termodinámicas permite al formulador seleccionar en forma más racional la forma polimórfica más energética de la droga investigada para estudios farmacológicos ulteriores y además contar con una evaluación preliminar de su probable estabilidad.

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

Solubilidad

Cuando se manejan nuevas drogas es sumamente importante conocer algo acerca de sus características de solubilidad, especialmente en sistemas acuosos, dado que estos compuestos pueden tener alguna solubilidad acuosa insuficiente para inducir una respuesta terapéutica. Además, la información de la solubilidad es esencial para el desarrollo de un método de prueba discriminativo para la solución. Cuando una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/mL dentro del rango de pH fisiológico (1 a 7) puede existir un problema de biodisponibilidad y deben iniciarse estudios de preformulación para minimizar este inconveniente. La solubilidad de equilibrio de la droga debería determinarse en un disolvente o sistema de disolvente que no ejerza ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Para ello se coloca un exceso de droga en un frasco junto con el solvente. El frasco se agita a temperatura constante y la cantidad

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

Polimorfo	Temperatura de transición (°C) a la forma A	Calor de la solución, kcal/mol	ΔG_s , cal/mol	ΔS_s , e.u.
A	88	21.8	-18	-17
B	50	15.4	-13	-14
C		17.2	-165	

* Calculado para la conversión al palmitato A

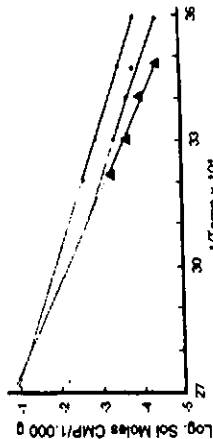


Fig. 83-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C del palmitato de clorfeniramina. Claves: polimorfos A: A; B: B; C: C.

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

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

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

$$S_t = K_s \left(1 + \frac{K_b}{[H^+]} \right) \quad \text{Ácido débil} \quad (7)$$

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

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

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

Se generalizó el uso de surfactantes de diversos tipos (no iónicos, catiónicos o aniónicos) como agentes solubilizantes para sustancias medicinales (véase el capítulo 19 para ejemplos de usos específicos). La figura 83-16 ilustra el efecto del Tritón WR-1339 en la solubilización de diversos esteroides.¹⁰ En la figura 83-17 se observan los efectos de un surfactante aniónico, un surfactante catiónico y un surfactante no iónico sobre la solubilidad de un compuesto antianginoso evaluado para posibles ensayos clínicos. Estos datos pueden guiar a los investigadores en la selección de agentes solubilizantes para su uso en preparaciones a estudiar en seres humanos, pero debe subrayarse que la aceptabilidad de un agente solubilizante dado depende también de otros factores que determinan su idoneidad para el uso previsto. Por ejemplo, se sabe que los surfactantes interactúan con algunos conservadores y en consecuencia reducen la acción preservadora; por ese motivo, el científico que hace la preformulación invariablemente debe recomendar algún tipo de prueba biológica para demostrar que la actividad de la droga en estudio no disminuye cuando se la solubiliza con un surfactante.

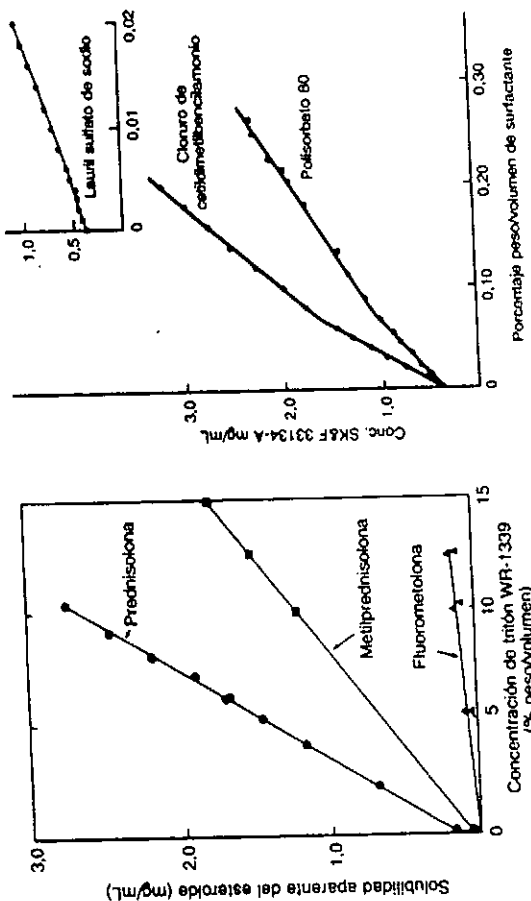


Fig. 83-16. Efecto de concentraciones variables de Tritón WR-1339 en agua sobre la solubilidad de algunos esteroides antiinflamatorios.

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

Formación de sales

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

ción de una sal son la estabilidad física y química, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad.

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

Dado que la estabilidad física y química son esenciales para cualquier producto farmacéutico, es imprescindible que el preformulador evalúe ambos parámetros. La determinación sistemática de la estabilidad térmica, de la estabilidad de la solución (en presencia de diversos valores de pH) y la sensibilidad a la luz de la droga proporcionan datos muy importantes para la selección del derivado más apropiado. Los estudios por lo general comienzan en una fase temprana para identificar problemas potenciales. Las muestras de las sales en cuestión por lo general se evalúan en condi-

Fig. 83-17. Efectos de la concentración de surfactante sobre la solubilidad del SK&F 33-134-A.

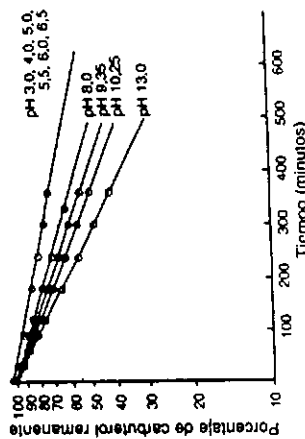


Fig. 83-18. Efecto de pH sobre la degradación de carbuterol a 85°C ($\mu = 0.5$)

estabilidad de conservación de nuevos productos farmacológicos potenciales.

La velocidad de hidrólisis puede estar afectada por la temperatura y por la concentración de iones hidrógeno o hidroxilo cuando el proceso de hidrólisis depende del pH. La figura 83-18 muestra el comportamiento de pseudoprimer orden en función de pH para el carbuterol en solución acuosa a una concentración iónica constante a 85°C. El efecto de la temperatura se ilustra en la figura 83-19 para el carbuterol a pH 4 y 10, respectivamente. En el caso de los sólidos, la cantidad de humedad presente es mínima. Cuando se considera una droga que sufre una degradación hidrolítica se planifican estudios para establecer las condiciones de pH y la concentración de buffer asociadas con una mínima descomposición. A veces una droga puede tolerar un amplio rango de ajuste de pH mientras que otras veces el margen de tolerancia es estrecho. Por ejemplo, se observó que el Cl-988, un dipeptido antagonista de los receptores de colecistiquinina B, demostró un máximo grado de estabilidad entre los valores de pH 6 y 6.5. En la figura 83-20 se ilustra el perfil de estabilidad de la droga según el pH, el cual demostró ser independiente de la forma salina. Este perfil se describe por dos vías de reacción: la degradación espontánea o catalizada por el agua de la forma no ionizada y la degradación específica catalizada por bases de la forma ionizada. La lactamización de la gabapentina se asoció con un perfil de la variación de pH de estabilidad similar, como se ilustra en la figura 83-21. En una solución acuosa, la gabapentina experimenta una aminólisis intramolecular que produce un producto lactámico cíclico y estable dentro de un rango de pH que oscila entre 1.4 y 11.1, con un grado máximo de estabilidad a pH 6. El perfil de variación de pH independiente de los buffers se describió por dos vías de reacción: una lactamización específica de la especie sin carga catalizada por un ácido y una lactamización específica de la especie sin carga catalizada por una base. Otra vía de la carbuterol, hidrolizada mediante un proceso in-

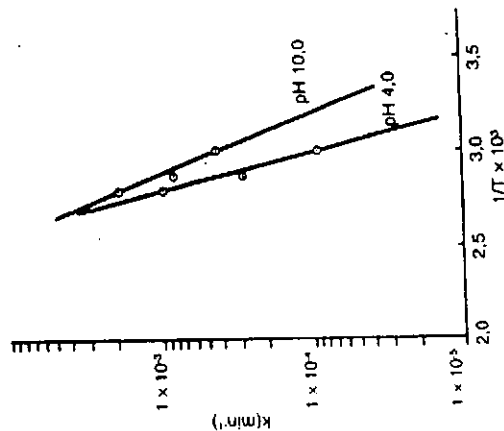


Fig. 83-19. Gráfico de líneas que muestra la dependencia de la temperatura de la hidrólisis del carbuterol a pH 4 y 10

tramolecular, demostró una máxima estabilidad dentro de un amplio rango de pH. Aun cuando estos compuestos se asociaron con un amplio rango de pH para una estabilidad óptima en solución acuosa, no fue posible formularlos y lograr productos con vidas útiles satisfactorias sin el uso de sistemas de codisolventes especiales, condiciones de almacenamiento especiales o ambos factores. La amortiguación de soluciones acuosas con la finalidad de obtener un pH para la estabilidad óptima puede generar problemas de estabilidad. La estabilidad a veces es afectada por la concentración del buffer; por ejemplo, se demostró que la estabilidad del carbuterol era afectada por la concentración de buffer fosfato.

Otra forma en la que el científico de preformulación puede contrarrestar una inestabilidad debido a la hidrólisis consiste en recomendar la preparación de una forma de sal insoluble o preparar una forma farmacéutica sólida. La clorotiazida insoluble es estable en suspensiones acuosas neutras, pero las soluciones de la sal de sodio a un pH relativamente elevado se descomponen rápidamente. A menudo, el reemplazo del agua con algún otro solvente, por ejemplo, alcohol o los solventes polihidroxílicos, reduce la velocidad de degradación hidrolítica en algunos sistemas de degradación hidrolítica en algunos sistemas. Las suspensiones de ácido acetilsalicílico con altas concentraciones de sorbitol mejoraron la estabilidad. La ampicilina también demostró ser más estable cuando se aumentó la concentración de alcohol. La formación de complejos moleculares con ésteres aminorreducen en gran medida la velocidad de degradación hidrolítica.

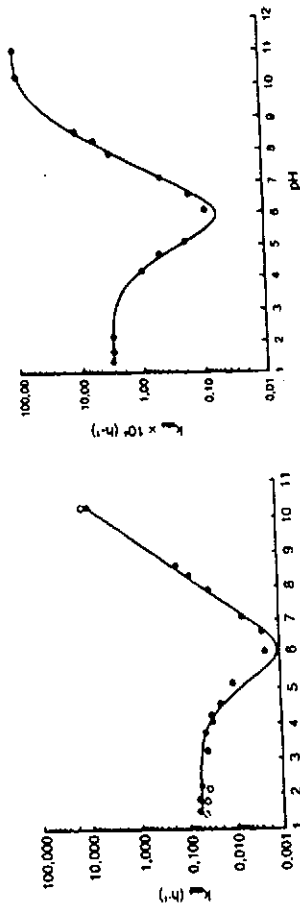


Fig. 83-21. Perfil de la variación de pH para la lactamización de la gabapentina a 80°C y $\mu = 0.5M$ (con NaCl). La línea representa el perfil teórico derivado de la regresión no lineal de cuadrados mínimos de los datos experimentales (●).

Fig. 83-20. Perfil de la variación de pH para la degradación de Cl-988 meglumina (○) y Cl-988 sodio (●) a 80°C y $\mu = 0.5M$ (con NaCl). La línea representa el perfil teórico derivado de la regresión no lineal de cuadrados mínimos de los datos experimentales (●).

También se demostró que la estabilidad de algunos compuestos puede variar según existan en el estado micelar o no micelar. Por ejemplo, existe una diferencia entre la estabilidad química de la penicilina en el estado micelar y la observada en el estado monomérico.

Oxidación. La degradación oxidativa es tan importante como la hidrólisis en la evaluación preliminar de la estabilidad de nuevas drogas. Deben iniciarse estudios para establecer la vía oxidativa a los efectos de luego adoptar medidas para determinar cuáles son los aditivos capaces de minimizar la degradación. La degradación oxidativa es un proceso común a muchas drogas. El ácido ascórbico, la adrenalina, la vitamina A, la clorpromazina, el isoproterenol, la morfina, el resorcinol, y las grasas y los aceites insaturados están sujetos a la degradación oxidativa. La reacción oxidativa depende de varios factores, tales como la temperatura, la concentración de oxígeno en el líquido, las impurezas presentes y la concentración del compuesto oxidable. El efecto de la temperatura sobre las soluciones generalmente es mínimo; sin embargo, en el estado seco este efecto es más pronunciado, dado que otros factores, por ejemplo, la humedad, dictan su comportamiento de estabilidad.

Inicialmente es importante establecer que tenga lugar el proceso de oxidación. Las soluciones de la droga en estudio se exponen a diversas condiciones exageradas de iluminación y tensión de oxígeno en recipientes de vidrio color ámbar y transparente. Las muestras se analizan para determinar la degradación. Una vez establecido que la vía oxidativa es el mecanismo principal de degradación se utilizan los aditivos apropiados para determinar el efecto que puedan ejercer sobre la estabilidad. A veces el pH es un factor crítico, dado que una gran cantidad de procesos de oxidación-reducción dependen de la concentración de iones hidrógeno o hidroxilo. La luz generalmente acelera el proceso de degradación, por lo que la conservación de los productos en recipientes oscuros es una medida importante para preservar la estabilidad

Las alteraciones fotoquímicas muchas veces se relacionan con la formación de otros compuestos o radicales libres que actúan para propagar la descomposición una vez instaurada. Puede producirse una autooxidación en ausencia de luz cuando materiales susceptibles, tales como las grasas y los aceites, se almacenan en presencia de aire. La autooxidación de los compuestos fenólicos reviste especial importancia, ya que ciertas sustancias, como la adrenalina y el isoproterenol, se degradan de esta manera. Los iones de metales pesados, por ejemplo, iones de cobre y hierro, aceleran la oxidación del ácido ascórbico y las fenotiazinas. Con frecuencia, una cantidad ínfima de iones, presentes en la forma de impurezas, puede ser suficiente para aumentar la velocidad de descomposición. Este problema puede revestir importancia, porque los llamados componentes inertes pueden estar contaminados con metales pesados.

La concentración de oxígeno en solución es un factor determinante en muchos casos y a menudo depende de la temperatura de almacenamiento o del solvente empleado. El oxígeno es más soluble en el agua a temperaturas bajas, de manera que las reacciones dependientes del oxígeno a veces pueden desarrollarse con mayor rapidez a bajas temperaturas. El ácido ascórbico es más estable en propilenglicol al 90% o en Jarabe USP que en el agua, presumiblemente debido a la menor concentración de oxígeno en estos vehículos. La degradación oxidativa es un proceso extremadamente complejo, dado que la velocidad global depende de varios factores. Las preparaciones sensibles a la oxidación a veces se estabilizan mediante el agregado de aditivos apropiados. Con ese objetivo se utilizó con éxito el lavado con nitrógeno y compuestos destinados al secuestro de metales e inhibir las reacciones en cadena para mejorar la estabilidad, pero sólo una cantidad relativamente escasa de éstos son aceptables para los productos parenterales. A menudo es necesario combinar componentes y controlar el pH para optimizar la velocidad. Se publica

Los estudios cinéticos detallados para la descomposición oxidativa de la prednisolona.

El farmacéutico físico enfrenta una tarea difícil con la degradación oxidativa. Inicialmente deben planificarse los experimentos que abarquen muchas variables. La preparación de muestras en diversas concentraciones que contengan antioxidantes más agentes secuestradores a varios niveles de pH, y la colocación de ellas en recipientes de vidrio transparentes u opacos con el agregado de nitrógeno o sin él, es un procedimiento común. La evaluación ulterior de estos datos limitados es esencial. Los estudios de sensibilidad a la acción de la luz con diversas formulaciones de proclorperazina permitió la selección de una fórmula estable. En un estudio con idoxudina se demostró que colocar la solución acuosa en un recipiente opaco fue suficiente para proteger el producto de la degradación oxidativa.

Interacción entre la droga y el excipiente. Los estudios de interacción entre la droga y el excipiente se diseñan con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse de manera sistemática en las formas farmacéuticas finales. La lactosa, la sucrosa, el sulfato de calcio, el fosfato dicálcico, el estearato de almidón y magnesio son algunas de las sustancias evaluadas rutinariamente en combinaciones. Algunas observaciones básicas con la droga o su forma salina a veces pueden determinar qué tipo de excipientes deben utilizarse. Por ejemplo, no puede pensarse en el uso de sucrosa o lactosa si la droga considerada es una amina primaria. Este sistema puede interactuar y dar lugar a la formación de un compuesto de color fácilmente detectable por un viraje de color.

Se utilizaron diversos medios para la detección de interacciones e incompatibilidades potenciales. Se recurrió a técnicas de reflectancia difusa para la detección de interacciones. Estos procedimientos se llevaron a cabo al comparar los espectros obtenidos inicialmente con aquellos obtenidos después de la conservación en condiciones exageradas. Una desviación de la absorción se interpretó como una interacción. También se recurrió a la cromatografía de capa delgada. Cuando se presentaban los excipientes generalmente es recomendable colocar una mezcla de ellos en las mismas condiciones en las que fueron sometidas las muestras excipientes-droga. Este procedimiento permitirá una comparación de los cromatogramas de ambos sistemas. La presencia de nuevos productos de degradación permite determinar la fuente con mayor facilidad.

Las mezclas que contienen como mínimo dos niveles de concentración de la droga con excipientes se colocan en frascos herméticos que contengan agua al 5%. Estos recipientes se conservan en condiciones exageradas de luz y calor durante períodos temporales diversos. Las muestras resultantes se observan visualmente y se analizan mediante una técnica apropiada para obtener una determinación cuantitativa. En esta etapa de evaluación de la estabilidad, consisten

5-(hidroximetil)furfural. También existe la posibilidad de una isomerización, es decir, el proceso relacionado con el cambio de una estructura en otra con la misma fórmula empírica pero con diferentes propiedades en uno o varios aspectos, pero esta posibilidad también es remota. En ocasiones pueden producirse la desaminación y la descarboxilación. Este tipo de modificaciones se detecta fácilmente, dado que los productos de degradación resultantes poseen propiedades completamente distintas.

Permeabilidad

La evaluación de permeabilidad debe incluir estudios para determinar el pasaje de moléculas de drogas a través de las membranas biológicas. Estas membranas actúan como barreras lipídicas frente a la mayoría de las drogas y permiten la absorción de sustancias liposolubles mediante la difusión pasiva. Las membranas insolubles en lípidos atravesadas estas barreras con considerable dificultad. La teoría de la partición del pH explica la interrelación de la constante de disociación, la liposolubilidad, el pH en el sitio de absorción y las características de adsorción de las drogas a través de las membranas. Esta teoría evolucionó como resultado de una serie de investigaciones en animales de laboratorio y en seres humanos. Y es la base de una gran parte de los conocimientos actuales acerca de la absorción de drogas.

Los datos derivados de los estudios fisicoquímicos básicos descritos antes pueden proporcionar al científico preformulador indicios acerca de las posibles dificultades relacionadas con la absorción. Se dispone de técnicas experimentales que pueden utilizarse para obtener una evaluación más precisa de los problemas relacionados con la absorción. Un sistema *in vitro* que se ha empleado con frecuencia consiste en un sistema acuoso/solvente orgánico/acuoso que posee la ventaja de su simplicidad y permite un control preciso del pH y la evaluación del espesor de la membrana y otras variables. Este sistema puede describirse matemáticamente en términos precisos. Sin embargo, la interpretación y la correlación de los datos son de valor limitado cuando se las aplica a sistemas biológicos.

Otro procedimiento *in vitro*, la técnica del saco invertido, es un método simple y reproducible para determinar las propiedades de absorción de las drogas. Este método se basa en la eversión de segmentos aislados de intestino delgado de rata, el llenado de estos segmentos con una solución de droga a evaluar y la determinación del pasaje de la droga a través de la membrana. Esta técnica se utilizó para medir la permeabilidad de una cantidad de drogas; también permite la evaluación del transporte pasivo y activo de las drogas. La desventaja del procedimiento consiste en el hecho de que la preparación es removida del animal y separada de su irrigación sanguínea normal.

La técnica *in situ* desarrollada por Doluisio y col.²⁰ para el estudio de la permeabilidad de las membranas contrarrestaría las desventajas de la técnica del saco invertido. Dado que en este método el intestino no es separado de su irrigación sanguínea, los resultados obtenidos deberían ser similares a los obtenidos en animales intactos. La desventaja de esta técnica consiste en que el procedimiento no tiene en cuenta las pérdidas de líquido de la solución por la absorción a nivel intestinal. Este problema puede resolverse agregando a la solución marcadores no absorbibles, como el rojo fenol.

Las técnicas descritas pueden proporcionar al científico preformulador indicios acerca de posibles problemas relacionados con la absorción o indicar que las dificultades para el pasaje de una droga determinada a través de las membranas biológicas serán mínimas o nulas. Esta información, juntamente con posibles estudios en el hombre, sirve para establecer una posible correlación *in vitro/in vivo* para la disolución y la biodisponibilidad. Estos datos son importantes para determinar las especificaciones de control de calidad que garantizarán un comportamiento biológico reproducible en otros lotes de producto.

Proteínas y péptidos

Las proteínas y los péptidos producidos para la comercialización de la biotecnología enfrentan a los científicos preformuladores con nuevos desafíos. En general, las drogas proteicas y peptídicas se asocian con un mayor costo de producción; son más potentes y más difíciles de analizar que las drogas no proteicas y no peptídicas. Estas drogas a menudo se formulan como drogas parenterales en lugar de formas farmacéuticas orales debido a que no se absorben a nivel del tracto GI, son inestables en los líquidos GI o experimentan un metabolismo de primer paso rápido. La degradación de las proteínas y los péptidos no sólo tiene lugar mediante una reacción con uniones covalentes sino también por desnaturalización. En estos casos generalmente no es aplicable la predicción de la vida útil de almacenamiento mediante la ecuación de Arrhenius.

La degradación mediante una reacción con uniones covalentes puede asociarse con las siguientes reacciones principales: hidrólisis, transpeptidación, racemización, oxidación, formación de dicetopiperazina, intercambio disulfúrico y fotodescomposición. La hidrólisis puede tener lugar a nivel de la unión peptídica (R-NH-CO-R), pero es más estable que la unión ésterica (R-O-CO-R), salvo que el éster sea asistido por un grupo vecino. En consecuencia, péptidos tales como la oxitocina y el captopril son suficientemente estables para formulaciones parenterales líquidas. La transpeptidación se produce cuando los residuos aminoácidos se reciclan nuevamente sobre la cadena peptídica y el producto cíclico intermedio experimenta una hidrólisis. La racemización puede

tener lugar en un medio ácido o alcalino, y si la proteína o la glicina se encuentran en la posición *N*-terminal se facilita la formación de dicetopiperazina. La cisteína, la metionina y el triptófano son susceptibles a la oxidación, y dado que el intercambio disulfúrico depende de la concentración, con frecuencia se forman oligómeros como consecuencia de la creación de uniones disulfúricas entre las cadenas peptídicas. La fotodescomposición de los residuos de triptófano puede conducir a cambios de color y la formación de fotoproductos de mayor peso molecular.

La degradación por desnaturación se produce cuando se altera la estructura conformacional de una proteína o un péptido. Los factores potenciales capaces de desnaturar una molécula consisten en la fuerza iónica, la tensión superficial o condiciones de procesamiento que sometan la molécula a fuerzas tensionales o a la adsorción. La identificación de la conformación preferida y los mecanismos que pueden alterarla es un factor esencial en la formulación de la molécula como una droga estable. Las uniones de hidrógeno actúan estabilizando la estructura conformacional y la presencia de agua promueve las uniones de hidrógeno. Por lo tanto, agentes capaces de interferir con la interacción agua-proteína, como las sales y las moléculas con cadenas laterales iónicas, pueden conducir a una inestabilidad configuracional.

El aumento de tamaño de la molécula de proteína, en comparación con el tamaño de las moléculas farmacológicas orgánicas sintéticas más tradicionales, complica los métodos analíticos convencionales y determina que cualquier método considerado sea inadecuado para la cuantificación y la caracterización completas de la proteína. Por este motivo es necesario recurrir a una variedad de métodos analíticos y los estudios de estabilidad se convierten en un ejercicio complejo y engorroso. Por lo general, la caracterización de la proteína requiere la evaluación de cada rasgo estructural o funcional de la molécula. Los ensayos de caracterización pueden incluir la determinación de la secuencia de aminoácidos, el punto isoeléctrico, el tamaño molecular y el patrón de glucosilación. La técnica más comúnmente utilizada para la determinación del peso molecular es un método electroforético, la electroforesis con gel y poliacrilamida con sulfato de sodio (SDS-PAGE). También se utiliza la cromatografía de permeación con gel y la ultracentrifugación para determinar el peso molecular y la distribución de tamaño molecular. Para la cuantificación de proteínas se están utilizando con frecuencia técnicas como la cromatografía por HPLC, tales como la cromatografía con fase invertida, intercambio iónico y exclusión del tamaño.

Es posible recurrir a diversos métodos para el estudio de la desnaturación de las proteínas. Estos métodos consisten en el análisis térmico, la determinación de la concentración crítica de micelas, la determinación del punto de turbidez, la dispersión de la luz y la espectrometría fluorescente. El análisis térmico

mico con un microcalorímetro de rastreo se utiliza para medir las energías de transición en solución y es un método adecuado para determinar el efecto de los excipientes estabilizadores sobre las proteínas en solución. También puede recurrirse a la determinación de la concentración crítica de micelas como una herramienta para estudiar la capacidad de un excipiente para estabilizar u obstaculizar las interacciones hidrofóbicas que promueven la formación de micelas. La determinación del punto de turbidez (la temperatura durante el enfriamiento, a la que una solución de proteína turbia) también se propuso como un instrumento para estudiar los efectos de los solventes o los excipientes sobre la desnaturación. La espectrometría fluorescente puede utilizarse para medir la desnaturación térmica mediante el uso de una sonda fluorescente cuya fluorescencia aumenta en presencia de una proteína desnaturada.

El último procedimiento analítico para las proteínas consiste en el bioensayo que evalúa la actividad biológica deseada. Aun cuando los bioensayos determinan la actividad biológica de la molécula, los resultados generalmente muestran grandes variaciones entre los distintos ensayos. Además, con frecuencia estos estudios no permiten establecer diferencias entre dos proteínas de actividad similar. A pesar de ello, los ensayos reguladores por lo común exigen un bioensayo como parte integral de cualquier protocolo de estabilidad.

Las proteínas y los péptidos pueden estabilizarse de diversas maneras, por lo general empleando procedimientos empíricos más que teóricos. En el caso de las formulaciones parenterales se agregan excipientes para incrementar la estabilidad. La albúmina sérica, una proteína relativamente estable, es comúnmente utilizada como agente estabilizador de péptidos y proteínas. Esta sustancia puede inhibir la adsorción superficial y actuar como un crioprotector durante la liofilización. Ciertos aminoácidos, como los ácidos glutámico o aspártico, pueden quelar metales, por ejemplo, el cinc, que puede causar agregación, sin embargo, algunos iones metálicos (p. ej., el calcio) son esenciales para la estabilidad de ciertas amilasas y proteasas. Los fosfolípidos y los ácidos grasos también son estabilizadores potenciales. Aun cuando los surfactantes ejercen un importante efecto desnaturante, estos agentes también pueden inhibir los efectos de otros factores desnaturantes.

A diferencia de lo que ocurre con las drogas no proteicas, un medio acuoso diluido puede no ser favorable para las proteínas. En consecuencia debe intentarse crear un medio ambiente similar al habitual natural de la proteína específica. Este medio deberá contener una abundante cantidad de proteínas y carbohidratos, una baja cantidad de oxígeno y un alto grado de agua inmóvil. Sin embargo, a medida que se definen con mayor precisión las metodologías para el estudio de la desnaturación y la degradación, será posible limitar en forma selectiva la cantidad de excipientes requeridos para estabilizar una preparación dada.

Componentes de la formulación

Aunque la evaluación preliminar de los excipientes comúnmente empleados con las nuevas drogas se convirtió en un procedimiento de rutina en los estudios de preformulación, en ocasiones surgen problemas debido a la interacción con aditivos diversos, como los conservadores, estabilizadores, colorantes y, posiblemente, agentes aromáticos. Se justifica una discusión de algunos inconvenientes observados para alertar a los formuladores de la importancia de posibles interacciones siempre que se agregue otro componente a una formulación.

Conservadores. Siempre que se prepare una forma farmacéutica líquida o semisólida es necesario incluir un conservador. Durante muchos años se utilizó el benzoato de sodio, el ácido sórbico y los ésteres metílicos y propílicos del ácido *p*-hidroxibenzoico (parabenos) como conservadores. Algunos investigadores observaron que los parabenos se inactivan en presencia de diversos agentes tensioactivos y gomas vegetales. Esta pérdida de la actividad podría deberse a la formación de complejos entre el conservador y el surfactante. Se utilizó una técnica de diálisis para demostrar una interacción entre el polisorbato 80 y los parabenos. Esta observación adquiere una importancia fundamental si el nivel de conservador agregado es aproximadamente al umbral de actividad del conservador. Es posible que el efecto conservador deseado no se logre a menos que se agregue un exceso de conservador que compense la parte que forma complejos. También se demostró la formación de complejos moleculares cuando los parabenos se mezclan con polietilenglicol, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. El grado de fijación fue menor que el observado con el polisorbato 80. El ácido sórbico también interacciona con los polisorbatos, pero no interacciona con los polietilenglicoles. Los compuestos de amonio cuaternario también son fijados por el polisorbato 80 y así reduce su actividad conservadora. El alcohol bencilo también fue adsorbido por ciertos tipos de tapones de goma. Estudios ulteriores demostraron que la goma butílica no interacciona con el alcohol bencilo.

Antioxidantes. Durante la evaluación de la preformulación de compuestos sensibles a la oxidación, a menudo se prueban varios niveles de concentraciones de antioxidante agregados a sistemas acuosos a fin de establecer la eficacia relativa de los antioxidantes. El bisulfito de sodio y el ácido ascórbico son dos agentes antioxidantes utilizados con mucha frecuencia en los sistemas farmacéuticos. El bisulfito de sodio da lugar a la formación de una sal hidrosoluble e incolora cuando se oxida. Esta sal se une a las dobles ligaduras, reacciona con los aldehídos y ciertas cetonas, y contribuye a las reacciones de clivaje del bisulfito. Muchas de las reacciones observadas con el bisulfito son irreversibles, y los ácidos sulfónicos resultantes a menudo son biológicamente inactivos. La adrenalina demostró interacción con el bisulfito para dar lugar a la formación de un producto de adición

bisulfito. Otras drogas simpaticomiméticas, sobre todo los derivados del alcohol orto o para-hidroxibencilico, también reaccionan en forma similar con el bisulfito. El alcohol *meta*-hidroxibencilico en cambio no reacciona con el bisulfito. A veces estas interacciones son reversibles, como ocurre con las moléculas de adrenocorticoesteroides.

El ácido ascórbico es menos reactivo. Sin embargo, cuando esta droga se combina con compuestos que poseen un núcleo amino primario se observa una tendencia a la interacción con formación de una base Schiff intensamente coloreada. Debe tenerse presente esta posibilidad en la selección del antioxidante apropiado.

Agentes suspensores. En ocasiones será necesario considerar el uso de un agente suspensor para formular algunas preparaciones de suspensión preliminar para la evaluación de la estabilidad antes de comenzar las pruebas de toxicidad. El farmacéutico físico deberá tener presente la posibilidad de que estos aditivos reaccionen con la droga en estudio. Los compuestos hidrosolubles aniónicos, como la carboximetilcelulosa sódica, el ácido alginico, la carboximetilcelulosa (muco de tilanda) y otros hidroxicoloides, si bien por lo general se consideran sustancias inertes, a menudo interaccionan con las drogas en solución. La carboximetilcelulosa y la carboximetilcelulosa forman complejos, o tal vez sales, con numerosos agentes medicinales, como la procaina, la clorpromazina, el benadril, la quinina, la clorfeniramina, la nometina y la kanamicina. En algunos casos la formación del complejo confirió una mejor estabilidad al sistema. Si se sospecha este problema es necesario realizar estudios adecuados para garantizar la ausencia de interacciones en el sistema evaluado.

Colorantes. Si bien las pruebas de preformulación generalmente se llevan a cabo mucho antes de considerar la coloración de las formas farmacéuticas, este aspecto del proceso no debe ser ignorado. Los colorantes son sustancias químicas y contienen sitios reactivos capaces de generar incompatibilidades. Diversos estudios demostraron que los colorantes céntricos reaccionan con las drogas. Ciertos azúcares, como la dextrosa, la lactosa y la sucrosa, demuestran incrementar el índice de decoloración del FD&C Azul #2. También se formaron complejos insolubles cuando se combinaron compuestos de amonio cuaternario con el FD&C Azul #1.

Resumen

La evaluación de preformulación de nuevas drogas se convirtió en una parte integrante del proceso de desarrollo. El conocimiento acabado de las propiedades fisicoquímicas de la nueva droga en estudio proporciona al farmacéutico encargado del desarrollo, los datos esenciales para la creación de formas farmacéuticas estables y eficaces. Muchos de los problemas comentados y de las soluciones propuestas en

FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA

TOMO IV

Dr. José Helman

CIA. EDITORIAL CONTINENTAL, S. A. DE C. V., MEXICO

DISTRIBUIDORES:

ESPAÑA-ARGENTINA-CHILE-VENEZUELA-COLOMBIA-PERU

Bolivia — Brasil — Costa Rica — Dominicana — Ecuador — El Salvador
Estados Unidos — Guatemala — Honduras — Nicaragua — Panamá — Paraguay
Portugal — Puerto Rico — Uruguay

Cristalización

AURELIO R. HERNANDEZ

30.1. ESTADO CRISTALINO

Definimos un cristal como una partícula homogénea de sólido, en donde los elementos químicos constitutivos, átomos, moléculas o iones, están dispuestos según esquemas en el espacio que se repiten regularmente, formando un reticulado característico que puede ponerse en evidencia, por ejemplo, por técnicas de difracción con rayos X. Es así que el cristal aparece como la forma más organizada de la materia no viva. Una sustancia cristalina puede corresponder a uno de los siguientes cinco tipos, de acuerdo a las uniones que mantienen en sus posiciones dentro de la red espacial a las partículas elementales:

— **Cristales metálicos**, formados por átomos de los elementos electropositivos, unidos por fuertes enlaces interatómicos de tipo electrostático, con gran movilidad de electrones (iones positivos o negativos). Esa movilidad (vaporización o ebullición) les confiere excelentes propiedades conductoras del calor y de la electricidad. En las aleaciones metálicas, que no siguen las reglas de la valencia, puede haber o no una definida orientación de los átomos de cada componente.

Operación unitaria de gran importancia por la cada vez mayor cantidad de productos cristalinos que la industria elabora. Desde la producción clásica de azúcar, sal de cocina fertilizantes, materiales cerámicos, productos farmacéuticos, hasta los campos actualmente en desarrollo de metalurgia moderna, estado sólido, virología, son ejemplos de aplicación de los fundamentos de la cristalización. Si bien hasta el presente, en los cálculos de equipos se recurre en alta proporción a técnicas empíricas, es de esperar que un esclarecimiento de los principios involucrados, conduzca a avances espectaculares y necesarios en esta operación.

La cristalización puede tener lugar a partir de soluciones, sólidos fundidos o vapores. En el primer caso, el cristal formado en el líquido que la fase homogénea en la que se encuentra el soluto, al disminuir la temperatura y purificación de la misma, es posible así conseguir puridades del 99.99% aun para componentes en soluciones muy semejantes (separación de isómeros) a temperaturas relativamente altas (materiales termosensibles). Considerar sólo la cristalización de soluciones, por corresponder a la mayor parte de la industria.

BIBLIOGRAFÍA

1. C. Van Heerden, D. Nobel y D. W. Krevet, *Chem. Eng. Sci.*, **1**, 37 (1951).
2. P. R. Johnson, U.S. Patent 2,585,469 (1952).
3. J. Kozény, *Sitz. Akad. Wiss. in Wien*, **136a**, 217 (1927).
4. M. Leva, *Chem. Eng. Progr.*, **44**, 619 (1948); **47**, 39 (1951).
5. O. P. Agarwal y J. A. Storrow, *Chem. Ind., London*, 278 (1951).
6. R. Andrieu, *Thèse*, University of Nancy, Francia (1956).
7. H. Kramers, *Chem. Eng. Sci.*, **1**, 35 (1951).
8. G. L. Matheson, W. A. Herbst y P. H. Holt, *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 1104 (1949).
9. R. H. Wilhelm y M. Krawak, *Chem. Eng. Progr.*, **44**, 201 (1948).
10. F. A. Zenz y D. F. Othmer, *Fluidisation and Fluid—Particle Systems*, Ed. Reinhold, N. Y. (1960).
11. A. J. Baer y J. Klassen, *Can. J. Research*, **F28**, 287 (1950).
12. P. C. Carman, *Trans. Inst. Chem. Engrs. (London)*, **15**, 150 (1937).
13. S. Ergun, *Chem. Eng. Progr.*, **48**, 89 (1952).
14. J. Furukawa y T. Ohmae, *Chem. High Polymers (Tokio)*, **8**, No. 2, 111 (1951).
15. C. O. Müller y A. K. Logwin, *Ind. Eng. Chem.*, **43**, 1220 (1951).
16. a. S. Yagi y T. Shirai, *Chem. Eng. (Tokio)*, **16**, 2 (1952).
b. S. Yagi e I. Muchi, *Ibid.*, **16**, 307 (1952).
17. H. Verschoor, *Appl. Sci. Research*, **A2**, 155 (1950).
18. R. Jottrand, *J. Appl. Chem. (London)*, **2**, Supl. Issue, S17 (1952).
19. F. Zenz y N. A. Weil, *A. I. Ch. E. J.*, **4**, 472 (1958).
20. F. Zenz, *Petr. Refiner*, **36**, No. 7, 175 (1957).
21. K. Ridgway y E. Segovia, *Mfg. Chemist Aerosol News*, **37**, No. 12, 39 (1966).
22. J. P. Richardson y W. N. Zakl, *Trans. Inst. Chem. Engrs. (London)*, **32**, 35 (1954).
23. J. Frantz, *Chem. Eng.*, **69**, 161 (1962).
24. L. J. Jolley y J. E. Stanton, *J. Appl. Chem. (London)*, **2**, Supl. Issue, S62, S68 (1952).
25. W. Lewis, E. R. Gilliland y W. C. Bauer, *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 1104 (1949).
26. R. D. Morse, *Chem. Eng. Progr.*, **47**, 199 (1951); **51**, 1170 (1955).
27. P. H. Pinchbeck y F. Popper, *Chem. Eng. Sci.*, **6**, 57 (1956).
28. D. E. Wuster, U. S. Patent 2,648,609 — 2,997,241.
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **48**, 451 (1959).
29. R. E. Singiser y W. Lowenthal, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 168 (1961).
30. M. W. Scott, H. A. Lieberman y A. S. Rankell, *Ibid.*, **53**, 314 (1964).
31. S. R. Talby y M. A. T. Cocquerel, *Trans. Inst. Chem. Engrs.*, **39**, 195 (1961).
32. B. S. Malone, *Thesis*, University of London (1963).
33. P. Reboux, *Phénomènes de fluidisation*, Association Française de Fluidisation (1954).
34. E. R. Gilliland y E. A. Mason, *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 1191 (1949); **44**, 218 (1952).

- t = tiempo
 ρ = densidad
 λ = factor de forma de la partícula
 μ = viscosidad del fluido
 ρ = densidad
 ρ_f = densidad del fluido
 ρ_s = densidad del sólido
 ϕ = ángulo de fricción interna

subíndice i: Indica propiedad referida al componente i.

— Cristales iónicos, resultan de la combinación de elementos fuertemente electropositivos con otros fuertemente electronegativos, como sucede en la sal común. Siguen las reglas de la valencia y los iones resultantes son los que forman el reticulado cristalino, manteniéndose unidos por potentes fuerzas electrostáticas (tipo Coulomb). Pueden incluir agua de cristalización y fundidos son buenos conductores de la electricidad.

— Cristales de valencia, formados por combinaciones de los elementos livianos del medio de la Tabla Periódica, como sucede en los carburos y en el diamante. Siguen las reglas de la valencia y están fuertemente unidos por pares de electrones compartidos (covalencia). Ello les confiere gran dureza, pobres clivajes, baja conductividad eléctrica y altos puntos de fusión.

— Cristales moleculares, formados por átomos inertes (gases raros) o por moléculas de orbitas exteriores completas (compuestos orgánicos) débilmente unidos por fuerzas residuales del tipo de Van der Waals. Son blandos, con bajos puntos de fusión y no siempre siguen las reglas de la valencia.

— Semiconductores, incorporan con facilidad determinadas impurezas, lo que les confiere propiedades particulares muy interesantes que han encontrado aplicación tecnológica (caso del Ge y del Si-transistores-tírtistor).

30.2. SISTEMAS CRISTALOGRAFICOS

Los cristales pueden presentarse en gran variedad de formas. Para cada sustancia de fíndla, sus cristales presentan caras que, independientes de su tamaño relativo, forman entre ellas ángulos constantes y característicos. En esa constancia de ángulos se basa el sistema de clasificación cristalográfica (Ley de Haüy).

Se elige un sistema de ejes de simetría, generalmente tres, como intersección de tres planos característicos del cristal. Esos tres ejes, al ser cortados por un cuarto plano nos dan tres segmentos, cuyas medidas re-

lativas caracterizan al cristal. Esas podrán ser iguales para los tres ejes, iguales para dos y distinto para el tercero, o bien distintos para los tres.

Las combinaciones que resultan de considerar tales tres longitudes de ejes y los ángulos constantes entre caras, permiten reducir las treinta y dos clases de simetría cristalina, que Hassel describió en 1930, a sólo siete sistemas cristalográficos, que son los siguientes (ver Fig. 30.1 y Cuadro 30.1):

A. Sistema triclínico (anórtico): tres ejes de distinta longitud, ángulos distintos, ninguno de 90°.

B. Sistema monoclínico: tres ejes de distinta longitud, dos en ángulo recto y el tercero inclinado respecto de los otros dos.

C. Sistema ortorrómbico (rómbrico): tres ejes de distinta longitud perpendicular entre sí.

D. Sistema romboédrico (trigonal): tres ejes de igual longitud, igualmente inclinados, ángulos iguales entre sí y distintos de 90°.

E. Sistema tetragonal: tres ejes perpendiculares entre sí, dos iguales en longitud y distintos al tercero.

F. Sistema hexagonal: único sistema con cuatro ejes de simetría. Tres ejes iguales a 60° uno de otro, en un mismo plano. Un cuarto eje perpendicular a los anteriores y de distinta longitud.

G. Sistema cúbico (regular): tres ejes de igual longitud, perpendiculares entre sí.

Que una sustancia cristalice en el sistema cúbico, no quiere decir que la forma con que se presenten sus cristales sea la de un cubo. El macrocristal que observemos podrá ser un cubo, una aguja, una placa, o una lámina, o incluso un agregado o racimo de cristales imperfectos. Esa disposición final resulta de un crecimiento relativo distinto para las diferentes caras, tipo de crecimiento que es característico de cada material. Pero, prolongando adecuadamente dichas caras, encontraremos que la simetría que resulta es la correspondiente al sistema cúbico, esto es, tres ejes de igual longitud relativa, perpendiculares entre sí.

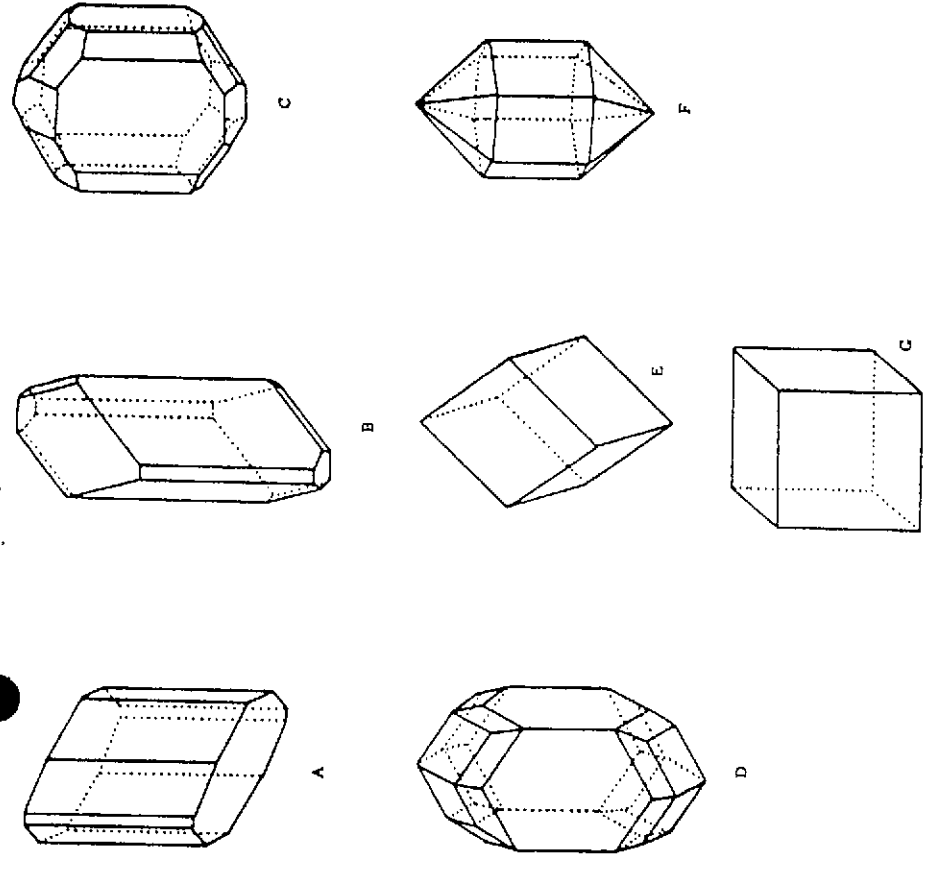


Fig. 30.1. Sistemas cristalográficos. A = triclínico; B = monoclínico; C = ortorrómbico; D = tetragonal; E = romboédrico; F = hexagonal; G = cúbico.

CUADRO 30.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS SISTEMAS CRISTALOGRAFICOS

PARAMETROS CRISTALINOS	ANGULOS CRISTALINOS	
LONGITUDES AXIALES		
$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	NaCl — SnCl — CsCl — Cu
$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	SnO_2 — Sn
$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	K_2SO_4 — I_2
$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	Al_2O_3 — As — Bi
$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta = \gamma = 90^\circ$	KClO_4 — S
$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
$a = b = c \neq d$	$\alpha = \beta = \gamma = 60^\circ$	SiO_2 (cuartzo) — Berilo
	$\delta = 90^\circ$	

21

30.3. FUNDAMENTOS TEORICOS

Como en todo proceso de transferencia de materia entre fases, la fuerza impulsora es un gradiente de concentraciones, entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento. Esto exige que se alcance una cierta sobresaturación, o sea que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponde a la temperatura y presión del sistema. La manera de obtener esa sobresaturación, va a depender del tipo de sistema que consideremos. Podrá ser:

- por eliminación de solvente (concentración de la solución por evaporación);
- disminución de la temperatura (enfriamiento);
- agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de

alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas).

A. Solubilidad y Sobresaturación

Ostwald propuso por primera vez el término "sobresaturación" introduciendo así mismo los conceptos de "estado metaestable" y "labilidad" al exponer su teoría de la formación y crecimiento de cristales.

La solubilidad de un soluto en un solvente, a distintas temperaturas, da lugar a la curva de saturación o de solubilidad, en diagramas de concentraciones versus temperaturas. Tales curvas de equilibrio presentan formas diferentes para sustancias distintas y de su observación se puede inferir el grado de dependencia de la solubilidad respecto de la temperatura para cada sustancia. En general, esa relación no se obtendría sin recurrir a determinaciones experimentales que permitan el trazado de las curvas correspon-

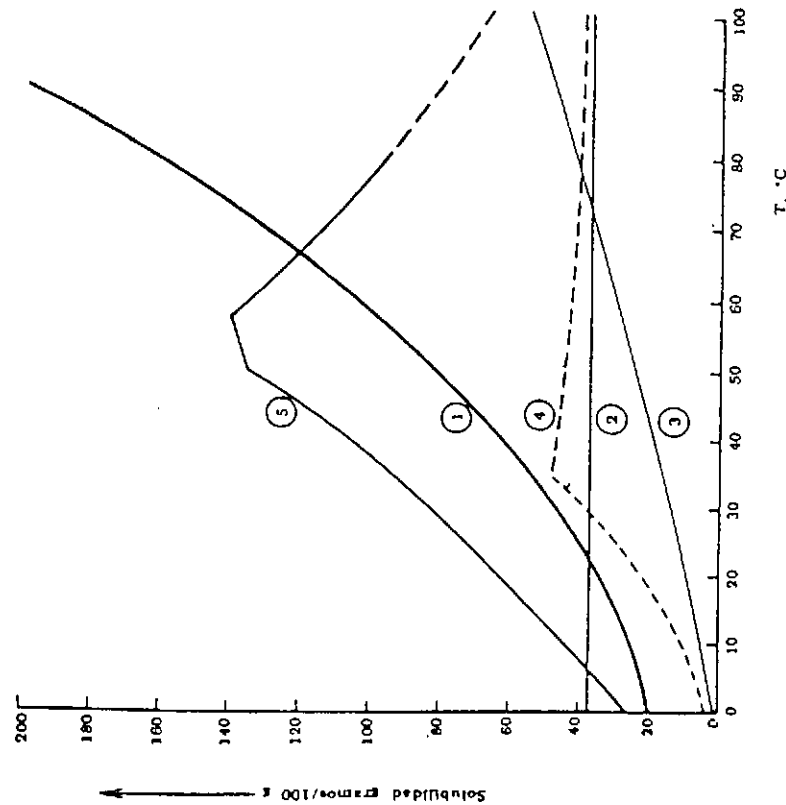


Fig. 30.1. Curvas de solubilidad. 1. KNO_3 ; 2. NaCl ; 3. $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$; 4. KClO_3 ; 5. $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

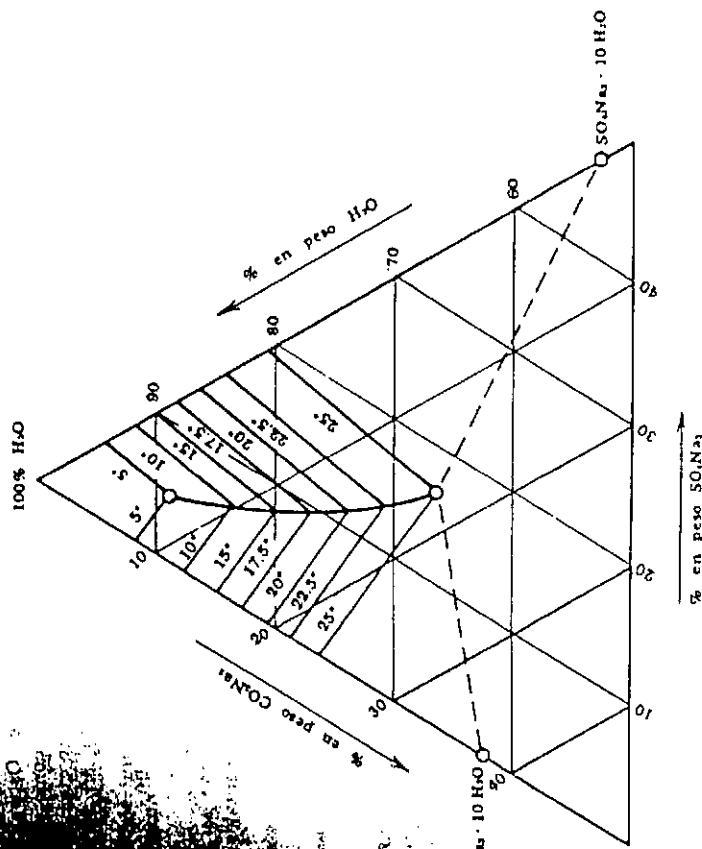


Fig. 30.3. Solubilidad del sistema $\text{Na}_2\text{CO}_3 - \text{Na}_2\text{SO}_4 - \text{H}_2\text{O}$. Diagrama triangular.

dientes. Por otra parte, es evidente que el conocimiento de tales diagramas es imprescindible para elegir la técnica correcta de provocar la cristalización del soluto.

Así podemos ver en la Fig. 30.2 que el enfriamiento de la solución para cristalizar el ClNa disuelto, probablemente no es económico, en tanto, si sería la técnica indicada para el NO_3K .

Cuando se trata de sistemas con tres componentes o sistemas multicomponentes que pueden considerarse como si fueran sólo tres, los datos de solubilidades mutuas se presentan generalmente en forma de diagramas triangulares. Sobre cada lado se llevan las concentraciones de un componente y los vértices corresponden a componentes puros. Las mezclas binarias están ubicadas sobre los lados, y todo punto interior del triángulo corresponde a un sistema ternario. A tales diagramas son de aplicación los esquemas de adición o sustracción de fases o corrientes, según la regla de la palanca o del centro de gravedad, lo que permite técnicas gráfi-

cas de resolución de problemas de cálculo de diseños industriales en forma elegante y rápida (ver Fig. 30.3).

La teoría de Ostwald (57) y los trabajos confirmatorios de Miers (48) parecen llevar al siguiente esquema para el proceso de cristalización.

En sistemas de sustancias en disolución, el solvente aparece con una cierta capacidad de sobresaturación, lo que hace que la formación y crecimiento de cristales no tenga lugar a partir de la solución, no bien se exceda el valor de saturación. Es necesario alcanzar un cierto grado de exceso respecto a ese valor de solubilidad, teóricamente máximo, para que el fenómeno de cristalización se produzca. Es posible así, encontrar valores de sobresaturación a cada temperatura, para todo sistema soluto-solvente, de manera tal que se puede representar en el diagrama temperatura-concentraciones (Fig. 30.4) una curva llamada de sobresaturación, aproximadamente paralela a la de solubilidad. Esa curva nos indica que no habrá formación de cristales en la solución considerada, hasta

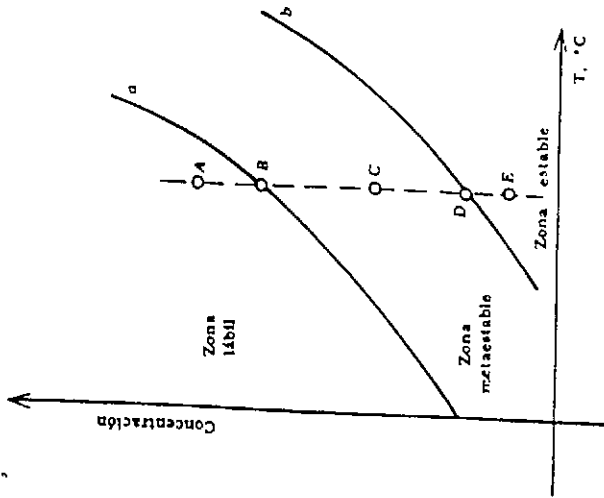


Fig. 30.4. Curva de sobresaturación. Diagrama temperatura/concentración. A, límite de sobresaturación; B, límite de saturación.

que la temperatura o la concentración no se modifiquen de manera de sobrepasar dicha curva de sobresaturación y penetrar en la región lábil. Entre ambas curvas, la de solubilidad y la de sobresaturación, se extiende la zona metaestable, tal que todo punto dentro de ella, como el C, representa un sistema metaestable que no cristalizará el soluto, pero, que permitirá el crecimiento de cristales que se le adicionen (siembra de cristales). Los puntos incluidos en la zona lábil, como el A, corresponden a sistemas inestables que, espontáneamente, generarán núcleos, disminuyendo la concentración hasta el valor correspondiente al punto D al cabo de un cierto tiempo. Como ya se dijo antes, sistemas representados por los puntos D (saturación) o E (no saturación) no darán lugar a la formación ni crecimiento de cristales.

Si bien se ha demostrado últimamente que los límites de sobresaturación, para un determinado sistema pueden variar con las condiciones externas, como ser temperatura inicial, valor del pH, intensidad de agitación, viscosidad de la solución, grado de impurezas, etc., lo que ha restado algo de va-

lidez a los postulados de Ostwald-Miers, el esquema descrito es útil como representación simplificada del comportamiento de soluciones (2, 16, 27, 28, 29, 80, 90).

B. Nucleación—Formación de Centros de Cristalización

En el proceso de cristalización se pueden diferenciar dos etapas fundamentales:

- Nucleación o formación de gérmenes o centros de cristalización.
- Crecimiento de dichos núcleos para formar el macrocristal.

Ambos procesos estarán ocurriendo simultáneamente, pero, para clarificar el problema, comenzaremos por considerarlos por separado (10, 14, 25, 60).

Entendemos por nucleación la formación, a partir de una fase homogénea metaestable, de las más pequeñas partículas capaces de permanecer estables y continuar creciendo en tamaño. Partículas de menor tamaño que los núcleos se disolverán en la solución. El mecanismo es el mismo para la formación de núcleos a partir de una solución, de un sólido fundido, o bien de vapores condensantes. Precisamente, muchos de nuestros conocimientos actuales, que aplicamos a cristalización en soluciones, han resultado de estudios efectuados sobre sustancias fundidas y vapores en condensación (lluvia artificial). La nucleación podrá ser espontánea o indu-

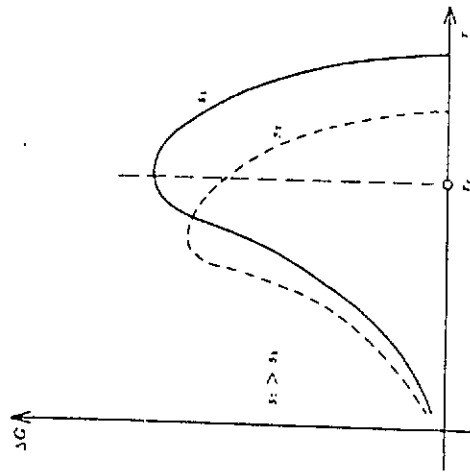


Fig. 30.5. Energía libre de nucleación

cida se da raramente y pareciera variaciones fortuitas de concentraciones en escala molecular.

Uno de los siguientes métodos: método mecánico, como resultado de choques entre cristales e in- por efecto de ondas ultrasónicas, catalíticos debidos a cristales o agregados, a impurezas só- incorporadas al sistema, ya sea, microscópicas o microscópicas, y a só- pertenecientes o atrapados en las paredes del recipiente, variaciones locales de concentraciones (temperaturas por deficiente agita- o evaporación superficial.

trabajo necesario para la formación un núcleo cristallino puede obtenerse por aplicación de la fórmula de Gibbs (1) considerando el aumento de superficie que se produce:

$$W = \frac{1}{5} \Sigma (\sigma \cdot A) \quad (1)$$

siendo:

- σ = energía superficial
- A = superficie de una cara del cristal
- $\Sigma \sigma \cdot A$ = energía de todas las caras del cristal

Cuando W es muy grande, la solución es estable y no cristaliza; si W es baja aumenta la probabilidad de formación de cristales (1).

Partiendo de esta ecuación de Gibbs, La Mer (39, 40) ha derivado una expresión que permite calcular el cambio en energía libre, ΔG , que se produce por la formación de núcleos de radio r :

$$\Delta G = 4 \cdot \pi \cdot r^2 \cdot \sigma - \frac{4}{3} \pi r^3 \cdot \rho \cdot \Delta G_v \quad (2)$$

La Fig. 30.5 es la representación gráfica de esta ecuación y muestra un máximo que corresponde al valor de r_c (radio crítico del núcleo). Si el agregado de partículas elementales alcanza a sobrepasar dicho valor de r_c en tamaño, se producirá espontáneamente un crecimiento, ya que a un aumento de r a partir de ese valor crítico, corresponde una disminución de

G. También es cierto que, a partir de r_c yendo hacia la izquierda, a valores menores para r , la energía libre baja (redisolución del núcleo).

La conclusión más importante que obtenemos de la gráfica de la Fig. 30.5 es que el núcleo debe sobrepasar un cierto valor crítico mínimo para hacerse estable y dar lugar, por crecimiento, a la aparición de cristales. Además, tanto mayor es la sobresaturación, menor el tamaño del núcleo crítico, como muestra la curva S_2 (51, 54, 55, 85, 86).

Las mismas conclusiones se obtienen a partir de la ecuación de Lord Kelvin, mostrando que, en condiciones similares, la presión de vapor de superficies convexas es mayor que la de superficies planas:

$$P_r = P_s + \frac{2 \cdot \sigma \cdot \rho_v}{r \cdot \rho_l} \quad (3)$$

siendo:

- P_r = presión de vapor en superficies convexas de radio r
- P_s = presión de vapor en superficies planas
- σ = tensión superficial
- ρ_v, ρ_l = densidades del vapor y del líquido

Esto resulta porque las moléculas en gotas grandes están unidas más fuertemente que en las gotas pequeñas, por lo que los agregados mayores tienden a continuar creciendo a expensas de los pequeños.

Si bien esto supone que nunca se podrían formar gotas pequeñas, en la realidad siempre se producirán heterogeneidades localizadas, suficientemente grandes en escala molecular, como para dar lugar a la aparición de cierto número de núcleos.

Lo mismo se aplica al caso de soluciones y núcleos cristalinicos.

La expresión de Lord Kelvin permite llegar a la siguiente, propuesta por Frenkel (4) que da el trabajo de nucleación, verdadera barrera energética a superar para que la formación de núcleos tenga lugar:

$$\Delta W = \frac{16 \cdot \pi \cdot \sigma^3 \cdot V_m^2}{3 \cdot n \cdot R \cdot T \cdot \ln S} \\ = \frac{4 \cdot \pi \cdot \sigma^3 \cdot V_m}{3 \cdot n \cdot R \cdot T \cdot \ln S} D_c$$

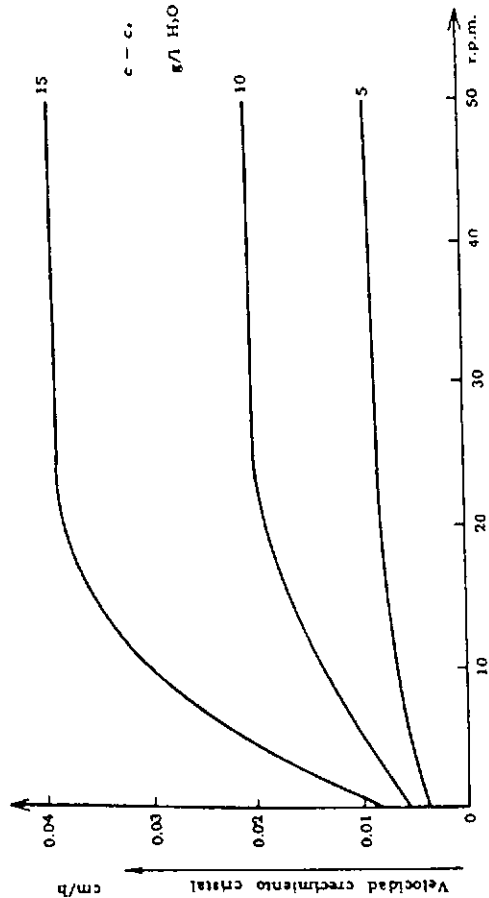


Fig. 30.9. Velocidad de crecimiento de los cristales en función de la velocidad del agitador.

K = constante para el proceso en superficie. Varía para las distintas caras de concentración en el seno de la solución.

c = concentración de saturación

n = exponente, igual o mayor que uno.

De la expresión anterior (8, 73, 74) y expresando a m y a A en función de una dimensión característica del cristal L , y suponiendo que todos los cristales considerados tienen la misma forma, la que se mantiene constante durante el creci-

miento y, que éste se realiza en condiciones homogéneas y constantes de agitación y temperatura, podemos deducir:

$$\frac{dL}{dt} = k\Delta c \quad (7)$$

o sea, "todos los cristales geoméricamente semejantes, de la misma sustancia, suspendidos en la misma solución, crecen con la misma velocidad, independientemente del tamaño inicial". Esta es la llamada Ley ΔL , o Ley de McCabe (43, 44).

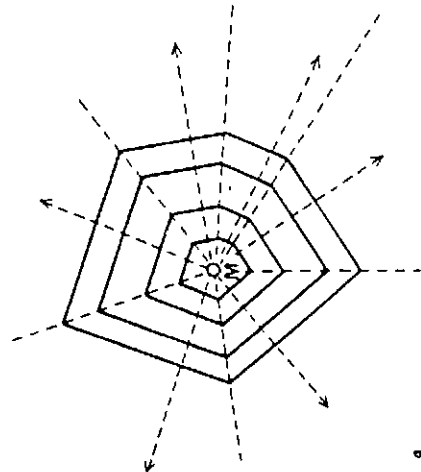


Fig. 30.10. a, crecimiento de las caras de un cristal invariante; b, velocidad de traslación de las caras de un cristal hipotético.

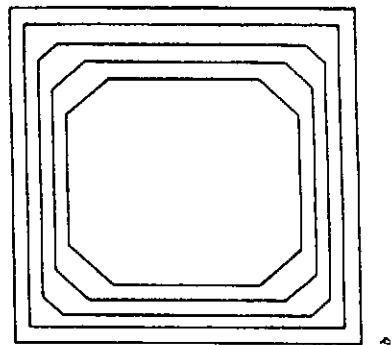


Fig. 30.11. Hábito cristallino en el sistema cúbico. A, caras cúbicas creciendo lentamente (NaCl); B, caras octaédricas creciendo a velocidades intermedias (KCl); C, caras octaédricas creciendo más rápidamente (alumbre de cromo, $\text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$).

la forma del cristal, por lo que las caras de mayor crecimiento son las que crecen más lentamente que las de menor crecimiento, Fig. 30.10a. En un supuesto punto M, un núcleo original) por la traslación de la cara. Se dice que las caras crecen al crecer, en forma de caras de un cristal de crecimiento. Podemos decir que la velocidad de crecimiento del cristal, sólo que tienen la velocidad de crecimiento, persistirán, en tanto que la velocidad tenderán a desaparecer.

Forma o Hábito de un Cristal

El término se alude al tamaño relativo de las caras de un cristal. El hábito cristalino depende de las condiciones de crecimiento, en particular de la velocidad de crecimiento y por ello del grado de sobresaturación (Fig. 30.11). Es muy importante la presencia de determinadas impurezas. Si el cristal crece muy rápidamente, presenta tendencia a formas externas alargadas, por ejemplo, agujas en lugar de cubos.

Se ha encontrado que la absorción de sustancias agregadas a la solución (colorantes, etc.) en las diferentes caras de un cristal, modifican el hábito de éste, llegándose a producir algunas caras en beneficio de otras (19).

También deben considerarse las modificaciones que se producen cuando cristales crecen en aproximación y adhieren. Se forman cristales gemelos, con partes de

orientación mutua bien precisa, o racimos o aglomerados, con cristales unidos sin orientación fija totalmente al azar. En general, en la práctica industrial, esto no es conveniente, ya que aumenta la capacidad de retención de aguas madres en los intersticios del aglomerado, desmejora la presentación del producto final y aumenta su tendencia a compactarse.

Este fenómeno no puede predecirse y sólo la experiencia indicará cómo se verá afectado el aspecto de un producto al modificarse las condiciones de cristalización. Se suele recurrir al uso de inhibidores de nucleación superficial, agentes surfactantes para impedir la formación de aglomerados (3, 4, 6, 26, 53, 59, 63, 64, 88).

b. Mecanismo del Crecimiento

Kossel (38) y Stranski (71) han estudiado los valores de energía necesarios para fijar iones en el retículo de un cristal del tipo cloruro de sodio.

Considerando distintas posiciones posibles para fijar un nuevo ion y la ganancia de energía que se obtendría en cada caso, resulta la siguiente escala de posibilidades decrecientes (Fig. 30.12):

Posiciones = 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6

El ion se fija en la posición 1, de modo que se sigue completando la hilera y sólo

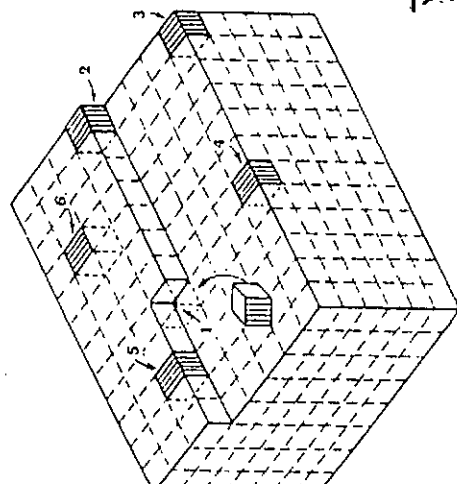


Fig. 30.12. Ganancias de energía al fijarse un ion en un cristal de cloruro de sodio. Posición 1, 0.8738; posición 2, 0.494; posición 3, 0.249; posición 4, 0.180; posición 5, 0.090; posición 6, 0.066.

entonces comienza a formarse una nueva sobre la posición 2.

El esquema resultante sería el de crecimiento capa por capa, con ciertos valores de energía mínima que deben ser superados.

No obstante, los valores de sobresaturación que serían necesarios para dar lugar a la formación de una nueva capa (25 al 50%), según el esquema anterior, no se corresponden con los resultados obtenidos experimentalmente (crecimiento de cristales con sólo 1% de sobresaturación).

Esta dificultad ha sido superada por la teoría de Frank (1949) (22) de dislocación en espiral. La experiencia muestra que los retículos cristalinos de los cristales reales, distan mucho de ser perfectos y las imperfecciones o dislocaciones resultan a menudo en desplazamientos de los planos superficiales e internos del cristal. Una dislocación común es la mostrada en el trabajo

de Fullman (23) equivalente a la disposición que se obtendría si efectuáramos un corte en el cristal y empujáramos una parte hacia arriba y otra hacia abajo, creando una especie de plano inclinado. Esa disposición genera puntos aptos para la captación de nuevas partículas sobre el plano de dislocación, con valores de energía de fijación del orden de los indicados por Kossel para el punto 1 de la Fig. 30.12. Es en estos puntos donde se fijarían las nuevas partículas al llegar a la cara del cristal, de manera de ir completando nuevos niveles o planos reticulares.

A medida que el proceso continúa, se va recorriendo un camino en espiral que regerá constantemente la dislocación sin que se termine de formar una nueva cara. El crecimiento puede continuar así, sin necesidad de nueva nucleación en cada capa. Técnicas de observación en el microscopio

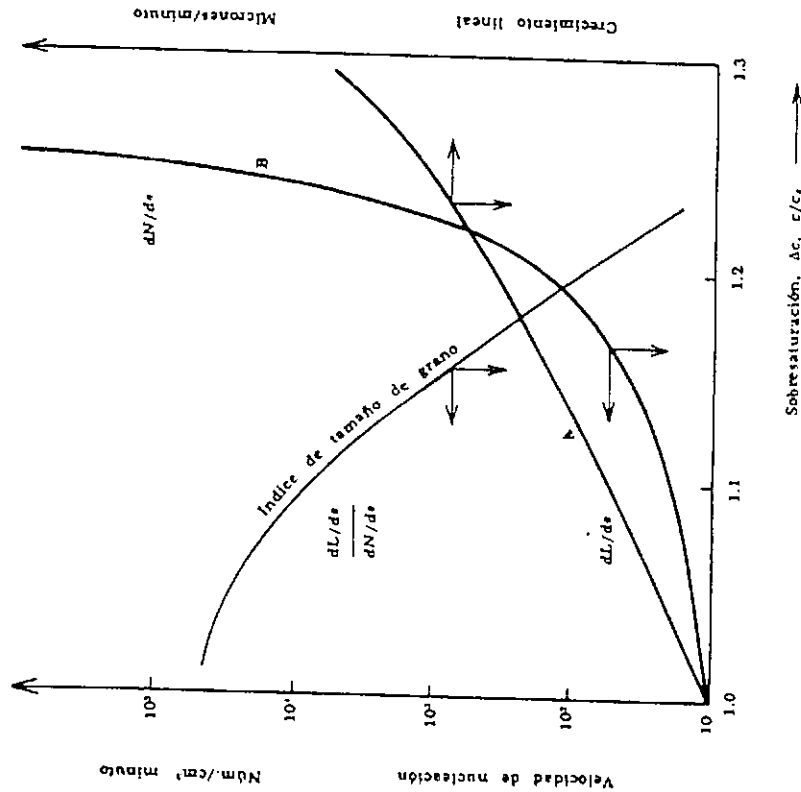


Fig. 30.13. Formación y crecimiento de cristales. Las curvas muestran el comportamiento hipotético del sistema (21). (Reproducido con autorización de American Institute of Chemical Engineers).

de tamaño pequeño), ésta podrá ser conducida con altos valores de sobresaturación (formación de gran número de núcleos). El proceso resultará en gran número de granos cristalinos de alta área específica y pequeño tamaño. Esto es lo que sucede generalmente en los cristalizadores más simples y pequeños;

— si el proceso exige cristales grandes cobra importancia el control de la sobresaturación, de modo de trabajar con los valores mínimos compatibles con la producción que se necesita. Generalmente este requerimiento se traduce en un tiempo de larga permanencia para los cristales, de manera de asegurar su crecimiento hasta los valores necesarios. Por la imposibilidad de cálculos cuantitativos, el diseño de equipos que aseguren una producción elevada de cristales de gran tamaño obliga a recurrir a modelos experimentales que suministren las soluciones aproximadas a nuestro problema.

Las curvas anteriores van a ser influidas por cambios en las variables operativas como velocidad de agitación, temperatura, concentración, viscosidad; por el tamaño y número de cristales presentes en el sistema, y muy importante, por la presencia de impurezas.

El cristal que se forma durante el proceso de cristalización es prácticamente puro, pero debido a su propiedad de absorber y ocluir cantidades importantes de las aguas madres, va a aparecer contaminado cuando se lo separa del recipiente. La experiencia muestra que un kilogramo de cristales puros puede llevar consigo de uno a diez kilogramos de licor madre impuro, dependiendo ello de su tamaño, forma y presencia o no de agregados cristalinos (11, 13, 17, 18, 20, 41).

Esas cantidades apreciables de líquidos pueden hallarse como resultado de mecanismos diversos:

— Como capas adsorbidas: todo cristal, aun luego de someterlo a cuidadosas técnicas de lavado, quizás lleva adherido, una fina capa, monomolecular, de líquido sujeto por fuerzas de adsor-

30.4. PUREZA DEL PRODUCTO

El cristal que se forma durante el proceso de cristalización es prácticamente puro, pero debido a su propiedad de absorber y ocluir cantidades importantes de las aguas madres, va a aparecer contaminado cuando se lo separa del recipiente. La experiencia muestra que un kilogramo de cristales puros puede llevar consigo de uno a diez kilogramos de licor madre impuro, dependiendo ello de su tamaño, forma y presencia o no de agregados cristalinos (11, 13, 17, 18, 20, 41).

$$\frac{dL}{d\theta} = \int \frac{dN}{d\theta}$$

denominada "índice del tamaño del grano" que presenta una progresión característica. De estas curvas deducimos que, a bajas sobresaturaciones el crecimiento predomina sobre la formación de nuevos cristales, pero con bajos valores de velocidad para ambos procesos. A altas sobresaturaciones, en especial más allá del punto C, la situación se invierte y la nucleación predomina fuertemente sobre el crecimiento de los cristales. Podemos establecer entonces las siguientes reglas prácticas (52, 65, 66, 76, 79):

— si el tamaño del grano cristallino no interesa en nuestra operación (índice

ción. Esa cantidad retenida será relativamente más importante en los cristales pequeños que para los grandes. Salvo que el cristal se haya formado con una estructura porosa, la presencia de esa capa de líquido no causa una contaminación grave, a menos que se deseen alcanzar puridades que excedan el 99,98%.

— **Contenido en bolsones dentro del cristal:** al formarse el cristal, pueden ocurrir anomalías en el crecimiento que lleven a la creación de espacios inferiores que contengan líquido madre. Este fenómeno es en particular notable con aquellos cristales que presentan tendencia a formar aglomerados. En tales casos, sólo rompiendo dichos aglomerados, ya sea mecánicamente o por fusión, va a ser posible separar el líquido atrapado. El agregado de determinadas impurezas a la solución a partir de la cual se va a cristalizar el producto, puede modificar de modo favorable el hábito de éste y evitar la formación de aglomerados. La experiencia es necesaria para encontrar qué productos y en qué proporción conviene usar con tal fin.

— **Retenido en el cristal por capilaridad:**

Las caras de los cristales en contacto unas con otras, dejan entre sí, pequeños canales que pueden actuar como finos capilares, reteniendo firmemente al líquido madre. Las técnicas de lavado, centrifugado y secado a presión o al vacío se muestran ineficaces para separar por completo al líquido retenido en tales capilares (33, 34, 35).

Como ilustración de la impureza que puede comunicar al producto de un cristallizador el líquido retenido, se pueden tomar los siguientes valores como promedios aceptables:

Masa cristalina separada por simple decantación	Pureza
Masa cristalina filtrada al vacío	50%
Masa cristalina separada por centrifugación	70%
Masa cristalina separada por filtración, seguida de soplado de aire caliente de modo de fundir parte de los cristales	85%
	95%

En todos los casos se puede incrementar la pureza obtenida por técnicas adecuadas de lavado buscando de disolver la cantidad mínima de cristales.

En trabajos de Pfann (94, 95, 96) desarrollados en los laboratorios de la Bell Telephone, se ha introducido una técnica promisoría de purificación de productos por cristalización. Desarrollada en principio para purificar el Germanio necesario para los transistores, se ha extendido a otros metales y sustancias orgánicas e inorgánicas. Es la denominada fundición por zonas y permite alcanzar puridades del orden de 99,999% (97, 98). Consiste en someter el material a purificar, que en forma de barra está contenido dentro de un cilindro refractario, a un proceso de fusión en movimiento, de tal manera que la zona de fusión se desplaza lentamente a lo largo de la barra y la recorre en toda su longitud. Cuando la zona fundida deja una sección, provoca la cristalización del material en un estado de mayor pureza, y arrastra con el líquido las impurezas. Al sucederse el pasaje de zonas fundidas, el material es recristalizado cada vez a partir de soluciones más ricas y va incrementando así su pureza. Las impurezas se acumulan en un extremo de la barra y se fácilmente separadas. Se han desarrollado técnicas basadas en el mismo esquema, pero utilizando zonas viajeras de congelación en vez de fusión (99).

Otro dispositivo, apto para trabajo continuo, ha sido propuesto por Arnold (92, 93) y desarrollado con apoyo de la Phillips (100, 101, 102).

Se trata de la purificación continua en columnas a contracorriente, que consiste en esencia en desplazar la masa cristalina en contracorriente de la fase líquida, dentro de una columna, provocando la fusión y formación de los cristales allí mismo. La alimentación líquida es introducida en el centro de la columna, y ésta posee en un extremo, medios de congelar y en el otro, medios de fundir los cristales. Un tornillo o cualquier otro medio mecánico dentro de la columna, va empujando el material cristallino desde el extremo donde se formó hacia el extremo caliente, donde se fundirá. Ese movimiento en un sentido de los cristales, origina un movimiento inverso de la fase líquida y crea así el contacto en contracorriente de ambas fases. A medida que los cristales se mueven de la zona fría a la caliente, el líquido atrapado dentro de

la disolver las paredes, y abandonando el sólido. Se repite a cada cristal, teniendo en cuenta el contacto entre fases. La columna es equivalente a etapas de contacto de eficiencia, cercana al 100%, para separaciones muy buenas en el tiempo de residencia (103, 104).

ENDIMIENTO DE LA OPERACION

El estudio de una operación de cristalización, a partir de balances materiales a lo largo de las curvas de solubilidad, que en tales diagramas cumple la regla de la palanca o gravedad.

El proceso en estudio es de aquellos en los que por el largo contacto de cristales con líquidos madres, se puede admitir equilibrio de fases, el rendimiento se obtendrá a partir de los datos de concentraciones en la solución al principio y al final de la operación. Para aquellos otros casos en que no hay una situación de equilibrio exigirá un tiempo muy largo (soluciones muy viscosas) o bien no se dan las condiciones para la estabilidad (recolección de la masa cristalina en el fondo del recipiente con muy poca superficie de contacto entre líquido y sólido), los rendimientos calculados con la regla anterior van a ser altos con respecto a los reales.

Otra complicación se presenta cuando los cristales contienen agua de cristalización o cuando hay una excesiva evaporación de líquido. En tales casos, los balances materiales conviene que sean hechos con referencia al agua en exceso para hidratar toda la sal, al agua remanente, luego de descontar la evaporada.

Algunos ejemplos permitirán aclarar lo anterior.

Ejemplo I

Una solución al 30% de carbonato de sodio es enfriada lentamente hasta 15°C, separándose cristales de carbonato de sodio decahidrato. La solubilidad del CO_3Na_2 a 15°C según resulta de tablas es de 17.5 g de sal anhidra por cada 100 g de agua.

Cristalización

En el proceso de cristalización se evapora un 4% del peso original de la solución la alimentación es de 10 000 kg de solución, ¿cuál será la masa de decahidrato obtenida?

Solución: la fórmula a usar resulta un balance material aplicado al equipo con referencia a la sal anhidra, según siguiente deducción:

Sean:

W = peso de cristales al finalizar el proceso (kg de decahidrato)

R = relación de pesos moleculares

hidrato o anhidro $\left(\frac{PM \text{ hidrato}}{PM \text{ anhidro}} \right)$

C = solubilidad del producto en solución final (kg soluto anhidro/100 agua)

W_0 = peso soluto en alimentación (anhidro)

S_0 = peso solvente inicial (kg agua)

ΔS = peso de solvente perdido por evaporación (kg de agua)

Balance material para el soluto anhidro: peso soluto anhidro que ingresa = peso cristales anhidros + peso soluto en solución final

$$W_0 = \frac{W}{R} + 100 \left[S_0 - \Delta S - \left(W - \frac{W}{R} \right) \right]$$

(restando a la masa inicial de solvente la pérdida por evaporación y el agua incorporada a los cristales como agua de cristalización)

$$100 W_0 = 100 \frac{W}{R} + C(S_0 - \Delta S)$$

$$100 W_0 - C(S_0 - \Delta S) = \frac{W}{R} - CW + C \frac{W}{R}$$

$$100 W_0 - C(S_0 - \Delta S) = W \left(\frac{100}{R} - C + \frac{C}{R} \right)$$

$$W = R \frac{100 W_0 - C(S_0 - \Delta S)}{100 - C(R - 1)}$$

$$(18)$$

En nuestro caso,

$$R = 286.2/106 = 2.70$$

$$C = 17.5 \text{ kg/kg}$$

$$\Delta S = 0.04 \times 10\,000 = 400 \text{ kg}$$

129

$W_s = 0.30 \times 10\,000 = 3\,000\text{ kg}$
 $S_s = 10\,000 - 3\,000 = 7\,000\text{ kg}$

Luego:

$W = 2.70 \frac{100 \times 3\,000 - 17.5(7\,000 - 400)}{100 - 17.5(2.70 - 1)}$
 $= 7\,091.1\text{ kg}$

El rendimiento de la operación será:

$\frac{7\,091.1}{2.70 \times 3\,000} = 0.875 = 87.5\%$

Ejemplo 2

Se ha concentrado por evaporación a 60°C una disolución de NO_3K hasta que alcanza saturación. Se desea calcular el enfriamiento necesario para precipitar el 30% de la sal.

Datos de solubilidad del NO_3K en gramos por 100 g de agua

0°C	10°C	20°C	30°C	40°C
13.3	20.9	31.6	45.8	63.9
50°C	60°C	70°C		
85.5	110.0	138.0		

Construimos el diagrama de concentraciones versus temperaturas y allí interpolamos

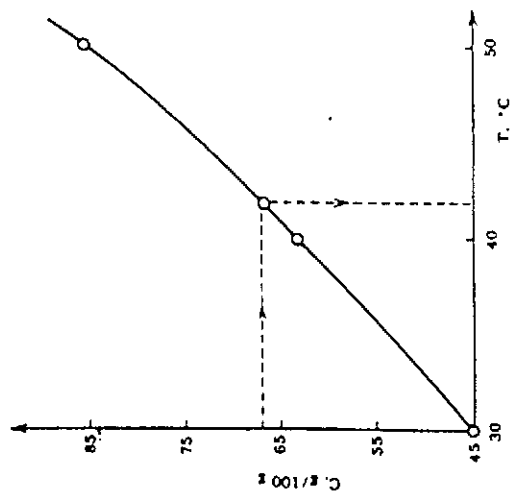


Fig. 30.14. Gráfico de concentraciones de solución saturada de KNO_3 vs. temperatura (rendimiento de operaciones).

para la concentración residual que debe presentar la solución luego de eliminar el 30% de la sal original (Fig. 30.14). Esa concentración será:

$110 - 77 = 33\text{ g}/100\text{ g de agua}$

Del gráfico resulta que la temperatura final será de 22°C por lo que el enfriamiento ha de ser de 60 - 22 = 38°C.

Ejemplo 3

Una mezcla líquida de m-cresol y p-cresol a 35°C es enfriada para separar los isómeros. Suponiendo que se alcance situación de equilibrio entre los cristales y el líquido residual y que la etapa posterior de filtrado separe ambas fases por completo, encontrar las composiciones y caudales de ambas corrientes cuando alimentamos 50 moles/h con un contenido de 10% moles de m-cresol y enfriamos hasta 5°C a 1.0 atm de presión.

Los datos de equilibrio se dan bajo forma de diagrama temperatura-concentraciones (Fig. 30.15).

En dicho diagrama, las curvas marcadas "composiciones de la solución", dan las temperaturas a las que coexisten una fase sólida y soluciones de las composiciones indicadas como fracciones molares de m-cresol. Los puntos marcados E_1 y E_2 son los correspondientes a los eutécticos y delimitan valores mínimos de enfriamiento. Por encima de esos valores siempre existirá una fase líquida; por debajo, el sistema se habrá solidificado por completo. Entre 0 y 0.40 de m-cresol, el sólido que se separa por enfriamiento será p-cresol. Entre 0.90 y 1.00 de m-cresol, el sólido que cristaliza es m-cresol. Entre esos valores de los eutécticos, 0.40 y 0.90, el sólido que cristaliza es un compuesto intermolecular formado por dos moléculas de m-cresol por cada molécula de p-cresol. Las distintas regiones que quedan delimitadas en el diagrama de fases, tienen indicaciones de las fases presentes y la composición que le corresponda a cada punto será el valor de m-cresol como si se hubiera mezclado a ambas fases.

En nuestro problema, el sistema alimentado al equipo estaría identificado por el punto F (35°C, 10%) y el enfriamiento hasta 5°C nos llevaría al punto E, que representa un sistema inestable que se

SOLUCIÓN

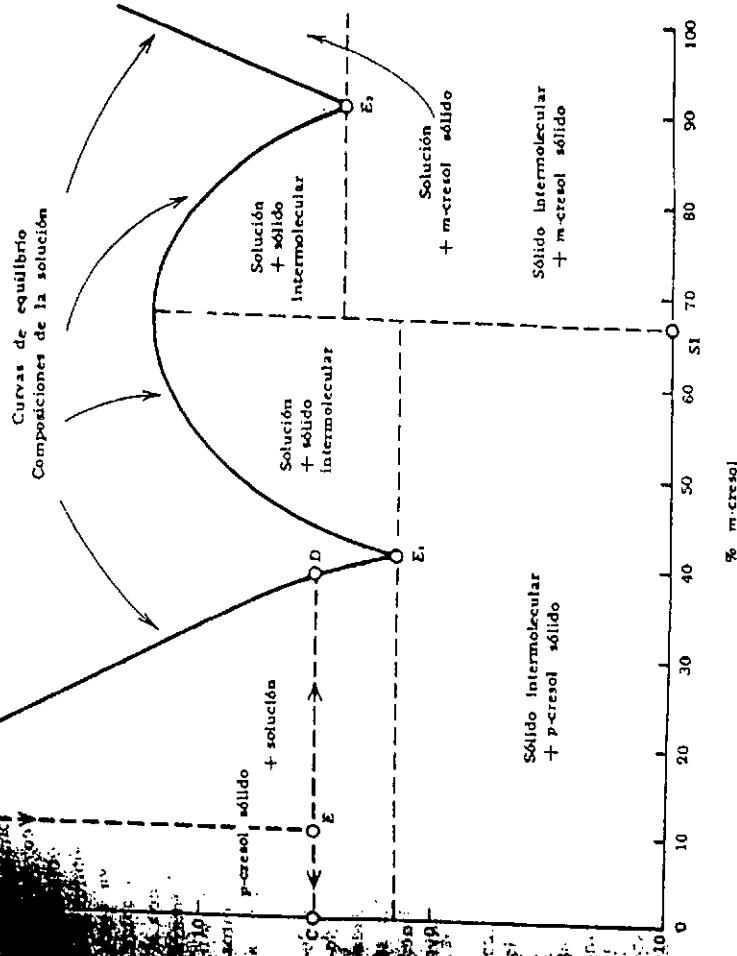


Fig. 30.15. Diagrama de fase m-cresol-p-cresol. 1 atm. (Rendimiento de operaciones).

desdoblaría en dos fases, una representada por el punto D, correspondiente a una solución de composición 0.38 en m-cresol y un sólido p-cresol puro, representado por el punto C. Por aplicación de la regla de la palanca:

$\frac{C}{S} = \frac{\text{masa p-cresol}}{\text{masa solución}} = \frac{ED}{CE} = \frac{4.2}{1.5} = 2.8$

(Los valores 4.2 y 1.5 de los segmentos los leemos en la Fig. 30.15). Además, deberá ser

$$C + S = 50 \text{ moles/h}$$

Resolviendo el sistema de dos ecuaciones con dos incógnitas resultan

$$S = 13.13 \text{ moles/h de composición } 0.38 \text{ en m-cresol}$$

$$C = 36.87 \text{ moles/h de p-cresol puro.}$$

Si acaso continuáramos con el enfriamiento, se seguiría desprendiendo p-cresol puro como cristales y quedaría una solución cada vez más pobre en ese compuesto (más rica en m-cresol), hasta alcanzar el punto E_1 del eutéctico. Un enfriamiento más allá del valor correspondiente al eutéctico daría por resultado la cristalización de toda la masa del sistema como p-cresol mezclado con compuesto molecular (0.67).

Partiendo de alimentaciones con riqueza en m-cresol comprendidas entre 0.90 y 1.00 , por enfriamiento obtendríamos m-cresol como cristales puros, no bien alcanzáramos la curva de equilibrio y soluciones más pobres en m-cresol que la original. Como meta final de un enfriamiento continuo, tendríamos ahora el eutéctico E_2 .

Para alimentaciones con riqueza en m-cresol comprendidas entre 0.40 y 0.90 , cuando al enfriar alcanzáramos la curva de equilibrio se separarían cristales del sólido molecular de composición 0.67 , y quedaría una solución que de acuerdo a la ubicación de la alimentación inicial podría terminar en E_1 o bien en E_2 .

Las alimentaciones con composición inicial correspondiente a un eutéctico, 0.40 o 0.90 o bien al sólido intermolecular, 0.67 , al cristalizar lo harán como si fueran sustancias puras, dando un sólido de igual composición que el líquido originario.

Ejemplo 4

Una solución acuosa contiene Na_2CO_3 con una fracción en peso de 0.20 y Na_2SO_4 con una fracción en peso de 0.05 a 25°C . Si se enfrían 1000 kg de esta disolución hasta 17.5°C ¿qué cristales se separan y en qué cantidad?

Si se continuara con el enfriamiento hasta 10°C ¿cuál sería la composición de los cristales y qué cantidad se formaría de ellos? Se dispone del correspondiente diagrama de equilibrio.

Solución

El diagrama triangular que corresponde a este sistema, Fig. 30.16, presenta curvas de solubilidad isotérmicas (trazo grueso). Sobre cada lado se representa, como está indicado, porcentajes en peso de cada componente. El vértice G corresponde a 100% de agua. Los puntos D y C, corresponden respectivamente al decahidrato del carbonato de sodio ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$) con 37.1% de sal anhidra) y al decahidrato del sulfato de sodio, ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$) con 44.1% de sal anhidra). La curva AB representa condiciones de saturación con ambos solutos. A la izquierda de esa curva, cada punto de las isoterma, corresponde a un sistema saturado en carbonato sódico y no saturado en sulfato sódico. Por enfriamiento de tales soluciones se obtendrán cristales de decahidrato del carbonato puros y una solución remanente, cuya composición corresponderá a un punto sobre la línea que une el sistema original con el punto D. Si el enfriamiento continuara hasta cortar la curva AB, a partir de allí se separarán cristales de ambos hidratos y la solución remanente se desplazará a lo largo de AB.

Por el contrario, las isoterma, a la derecha de AB son soluciones que por enfriamiento cristalizarán sulfato sódico decahidrato y las disoluciones residuales se hallarán en la prolongación de la línea que pasa por C y el punto representativo del sistema original.

Todo punto dentro de la zona DBH corresponde a un sistema formado por cristales de carbonato sódico decahidrato y solución saturada en dicha sal, pero no en sulfato sódico. Igualmente, todo sistema representado por un punto dentro de la zona delimitada por BCI contendrá cristales de sulfato sódico decahidrato y una solución saturada en sulfato, pero no en carbonato. Los puntos encerrados dentro de la zona EDBCF corresponde a sistemas saturados en ambos decahidratos, con cristales de ambos y una disolución representada por el punto B.

Retirar de un sistema agua por evaporación, conducirá a un sistema final representado por un punto sobre la línea que pasa por el punto original y el vértice G, del agua pura.

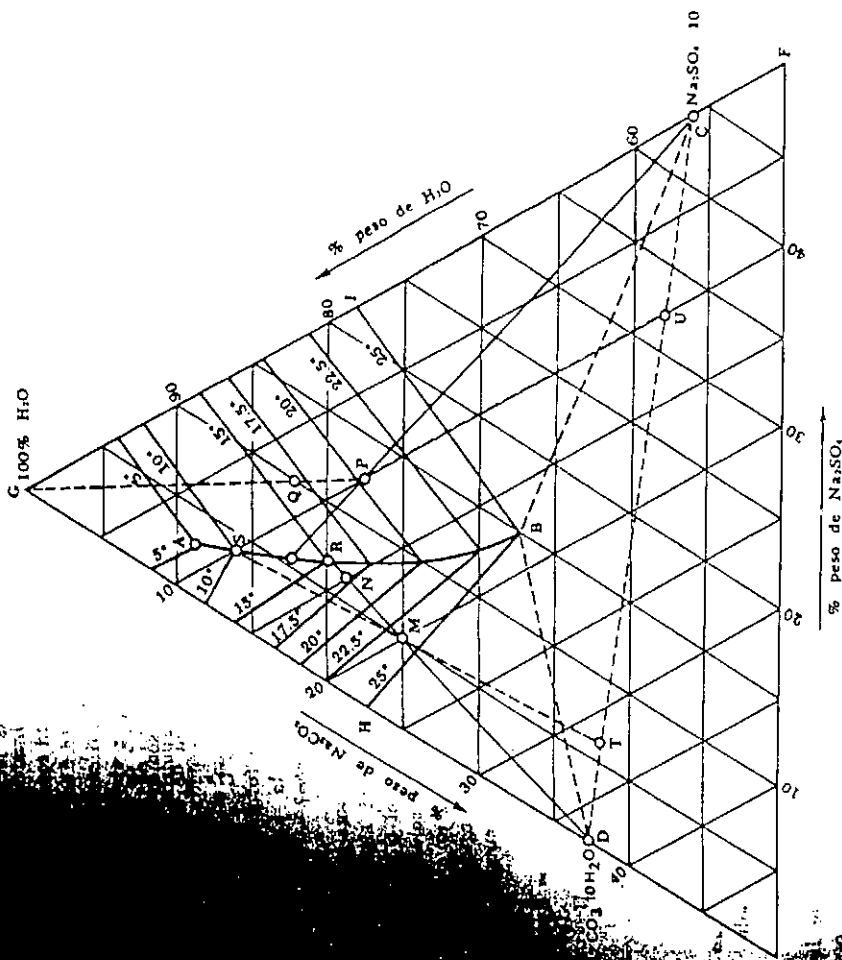


Fig. 30.16. Diagrama triangular del sistema $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ y H_2O (ejemplo 4).

En nuestro caso, el sistema original está ubicado en el punto M, de acuerdo a las fracciones dadas. Al enfriar hasta 17.5°C se separarán cristales de $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$, punto D, y quedará una solución correspondiente al punto N, con los siguientes valores de concentraciones:

$$x_{\text{Na}_2\text{CO}_3} = 0.06$$

$$x_{\text{Na}_2\text{SO}_4} = 0.15$$

$$x_{\text{H}_2\text{O}} = 0.79$$

Los pesos de ambas fases pueden obtenerse a partir de un balance material o bien por aplicación de la regla de la palanca:

Balances de materia:

$$1000 \times 0.2 = D \times 37.1 + N \times 0.15$$

$$D + N = 1000$$

resolviendo el sistema de dos ecuaciones

$$D = 227 \text{ kg}$$

$$N = 773 \text{ kg}$$

Regla de palanca:

$$\frac{N}{D} = \frac{DM}{MN} = \frac{61}{18} = 3.4$$

siendo 61 y 18 las lecturas de los segmentos DM y MN que hacemos en el diagrama

$$D + N = 1000$$

llegando al mismo resultado que antes.

Si continuáramos enfriando llegaríamos al punto R y luego continuaríamos por la línea AB hasta alcanzar el punto S sobre

la isoterma de 10°C, que nos da la composición de la solución final:

$$x_{Na_2CO_3} = 0.10 \quad x_{Na_2SO_4} = 0.04$$

$$x_{H_2O} = 0.86$$

Balance material:

$$Na_2CO_3 = 1\,000 \times 0.20 = D \times 0.371$$

$$+ 0.1 (1\,000 - D - C)$$

$$Na_2SO_4 = 1\,000 \times 0.05 = C \times 0.441$$

$$+ 0.04 (1\,000 - D - C)$$

que resuelto nos da

$$D = 392 \text{ kg, } Na_2CO_3 \cdot 10 H_2O$$

$$C = 64 \text{ kg, } Na_2SO_4 \cdot 10 H_2O$$

Por aplicación de la regla de la palanca: leemos en el diagrama $\overline{MT} = 51 \text{ mm}$
 $\overline{MS} = 42 \text{ mm}$

$$\frac{S}{T} = \frac{\overline{MT}}{\overline{MS}} = \frac{51}{42} = 1.2$$

y siendo

$$S + T = 1\,000$$

nos da

$$S = 545 \text{ kg}$$

$$T = 455 \text{ kg}$$

siendo

T la mezcla de los dos decahidratos
S la solución remanente

se cumplirá

$$\frac{D}{C} = \frac{\overline{TC}}{\overline{TD}} = \frac{141}{23} = 6.13$$

y siendo

$$D + C = 455$$

nos da resuelto:

$$C = 63.8 \text{ kg}$$

$$D = 391.2 \text{ kg}$$

lo que prácticamente coincide con el resultado anterior.

Se ve que una vez determinado el punto S (10°C sobre la curva AB) se une dicho punto con el representativo del sistema original, M, y se prolonga dicha línea hasta cortar la que une C y D, correspondientes a los decahidratos que están cristalizando juntos. Queda así determinado

T y podemos hacer las lecturas de $\overline{TC}$ y $\overline{TD}$.

Ejemplo 5

Una solución con 10% de sulfato sódico y 8% de carbonato sódico en peso, es privada por evaporación de agua a razón de 20 kg por cada 100 kg de solución y luego enfriada hasta 10°C. ¿Cuántos kilogramos de cristales se formarán y cuál será su composición, si la alimentación es de 5 000 kg de solución?

Solución. En nuestro diagrama triangular el punto correspondiente al sistema alimentado al cristizador es el Q. Por evaporación obtendremos una solución más concentrada representada por un punto situado en la prolongación del segmento QG, digamos el punto P que debe cumplir con la relación:

$$\frac{G}{P} = \frac{\overline{PQ}}{\overline{QG}}$$

de donde

$$\overline{PQ} = \overline{QG} \frac{G}{P} = 61.5 \frac{20}{80} = 15.4$$

ya que G representa al agua evaporada P a la solución concentrada.

QC es leído en el diagrama y de las operaciones resulta el valor de PQ que nos permite ubicar P en el triángulo. Por enfriamiento de P se cristalizará sulfato de sodio decahidrato y luego que alcancemos con la solución remanente la curva AB, nos moveremos a lo largo de ella hasta alcanzar la isoterma de 10°C, punto final del enfriamiento. Coincide con el punto S, que representa así la solución final y la masa de cristales representada por el punto U, en donde la prolongación de SP corte a la recta DC de los hidratos. El valor del segmento QG lo obtenemos por lectura directa en el diagrama triangular. Una vez efectuadas las operaciones y obtenido $PQ = 15.4 \text{ mm}$ podemos ubicar el punto P. Esta solución se somete a enfriamiento, con lo que separará sulfato de sodio hidratado hasta que la solución remanente que se va desplazando a lo largo de la prolongación del segmento PC alcance la curva AB. A partir de ese mo-

mento provoca la cristalización y nos moveremos hasta alcanzar la isoterma final del enfriamiento, lo cual al punto S. Ese punto es la solución final, en tanto que la línea separada corresponde a la mezcla de ambos hidratos en la que den los valores de los $\overline{DU}$ y $\overline{UC}$ según la regla de la

$$\frac{\overline{SP}}{\overline{PU}} = \frac{U}{S} = \frac{34}{79}$$

$$\frac{\overline{PU}}{\overline{PU}} = \frac{U + S}{S} = \frac{80}{79}$$

$$PU = 55.9 \text{ kg}$$

$$U = 24.1 \text{ kg}$$

$$\frac{\overline{DU}}{\overline{UC}} = \frac{C}{D} = \frac{120}{44}$$

de donde

$$\frac{\overline{DU} + \overline{UC}}{\overline{UC}} = \frac{C + D}{D} = \frac{24.1}{44} = \frac{164}{44}$$

$$D = 6.55 \text{ kg} \quad C = 17.55 \text{ kg}$$

Estos cálculos han sido hechos para 100 kg de solución original; tratándose de 5 000 kg de alimentación, los valores finales serán

$$Na_2CO_3 \cdot 10 H_2O = 327.5 \text{ kg}$$

$$Na_2SO_4 \cdot 10 H_2O = 877.5 \text{ kg}$$

$$\text{Masa total de cristales} = 1\,205 \text{ kg}$$

30.6. ENERGIA NECESARIA

La cristalización es generalmente un proceso exotérmico y por ello cuando se realiza por enfriamiento se debe proceder a retirar el calor sensible y el desprendido durante la formación de los cristales. En tales casos, se recurre al uso de aire, agua o salmueras como medios refrigerantes.

Cristalización

Cuando se utiliza evaporación de solución para concentrar la solución como técnica de cristalización, si se trabaja al vacío, el calor sensible puede proveer al proceso de evaporación y si se opera a presiones normales, se deberá calentar el sistema.

El cálculo del calor a aportar se realiza utilizando los diagramas entálpicos que se dispone de los mismos. En tales casos basta hallar la diferencia de entalpías correspondiente al estado inicial de la solución y el final, de mezcla de cristales y solución remanente, ya que

$$\Delta H = Q \text{ por ser } W = 0$$

Si hubiera evaporación, se buscará en las tablas el valor de entalpía que corresponda al vapor y se lo sumará a las entalpías de cristales y solución remanente para obtener el dato de entalpía del sistema final.

Cuando no se dispone de los diagramas entálpicos necesarios, se puede utilizar, como una aceptable aproximación, que el valor de calor de disolución, obtenido de tablas calibrado de signo, corresponde al calor de cristalización (91).

30.7. DISTRIBUCION DE TAMAÑOS DE LOS CRISTALES

La distribución de tamaños en los cristales producto de un equipo de cristalización es una de las dificultades más importantes para el operador y uno de los aspectos menos conocidos. Intrínsecamente relacionado a otros factores como ser pureza, hábito, estabilidad de clasificación, separación posterior de sólidos y líquidos, etc., se la obtiene recurriendo a las técnicas habituales de granulometría por tamizado a través de alguna de las series usuales de tamices (Tyler). El diseñador trata de establecer de qué manera influyen sobre la distribución de tamaños, las distintas variables que intervienen en un proceso de cristalización en determinado equipo.

Los datos obtenidos a través de una operación de tamizado, se suelen presentar en la forma común de porcentaje en peso de cristales correspondientes a determinado tamaño. Con tales datos se construyen los conocidos diagramas diferenciales y acumulativos que muestran las Figs. 30.17 y 30.18.

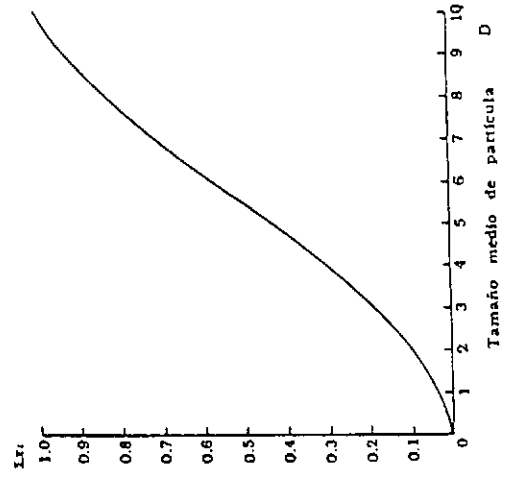


Fig. 30.17. Tamaño de los cristales. Diagrama de distribución acumulada. x_i = total acumulado de retenidos hasta cada tamiz (g/g); D = tamaño medio de partícula.

Otro tipo de diagrama muy ilustrativo, es el que muestra la relación entre el número de partículas (población) y el tamaño (Figs. 30.19 y 30.20).

Para un cristalizador continuo operando en determinadas condiciones, las que no

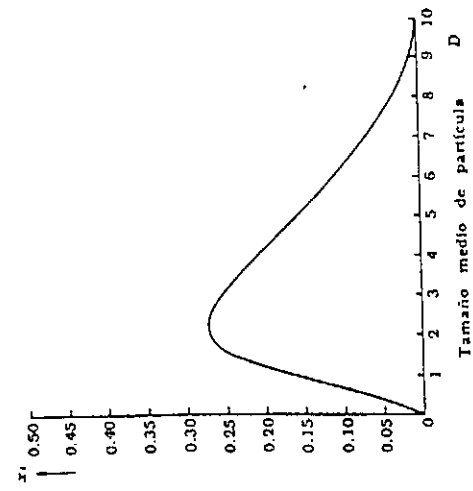


Fig. 30.18. Tamaño de los cristales. Diagrama de distribución diferencial. x_i' = fracción en peso retenido en cada tamiz. D = tamaño medio de partícula.

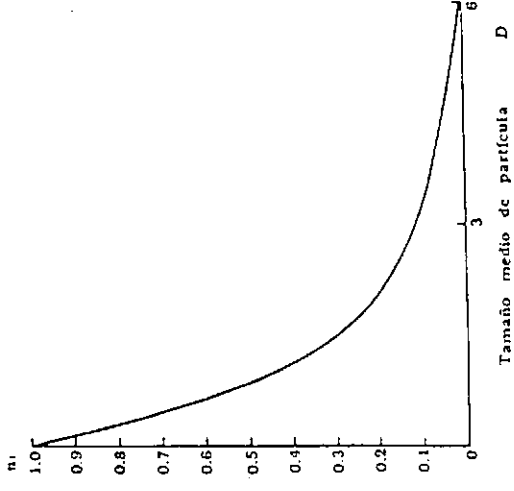


Fig. 30.19. Tamaño de los cristales. Distribución de población diferencial: n = número de partículas de lo retenido en cada tamiz; D = tamaño medio de partícula.

siempre se consiguen en la práctica, Branson y otros (9, 72, 87) han desarrollado una serie de expresiones que, partiendo de la

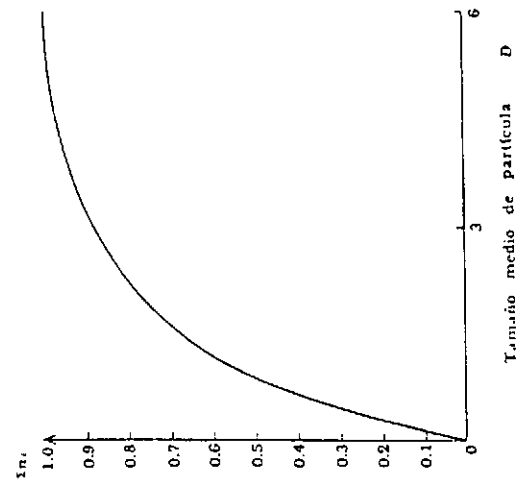


Fig. 30.20. Tamaño de los cristales. Distribución de población acumulada x_i = total acumulado de partículas retenidas en cada tamiz; D = tamaño medio de partícula.

población por tamaño, pero sólo la distribución acumulada, sino varias otras propiedades como son: Tamaño medio, tamaño medio referido a tamaño dominante, área específica de sólidos en la suspensión de sólidos en la suspensión. Se suponen las siguientes en el cristalizador:

- 1. Estacionario.
- 2. En todo momento perfectamente mezclada sin ningún tipo de sedimentación.
- 3. La suspensión que se retira es idéntica a la que queda en el cristalizador.
- 4. Rupturas de cristales.
- 5. Suspensión líquida.
- 6. Aplicación la ley ΔL de crecimiento de cristales.

De los supuestos anteriores, resulta que la función de nucleación, función sólo de la saturación, es constante en todos los puntos del equipo. Asimismo, es independiente del tamaño del cristal. En consecuencia, el crecimiento de los cristales, la distribución de tamaños es la misma en todos los puntos de la suspensión y la que corresponde a la suspensión se retira continuamente del cristalizador.

De lo anterior se deduce que

$$\bar{N} = \bar{N}_0 \cdot \exp(-L/g \cdot g, \quad [9]$$

siendo:

$\bar{N}$ = densidad de población (número de partículas por unidad de volumen de suspensión por unidad de intervalo de tamaño)

$\bar{N}_0$ = densidad de núcleos (número/pie³ micrón); (número/m³ micrón),

L = tamaño del cristal (micrones),

g = velocidad de crecimiento lineal del cristal (micrones/minuto); (micrones/h).

θ = tiempo de retención (h) = V/Q .

V = volumen de la suspensión (pie³); (m³).

Q = velocidad de la alimentación (pie³/h); (m³/h).

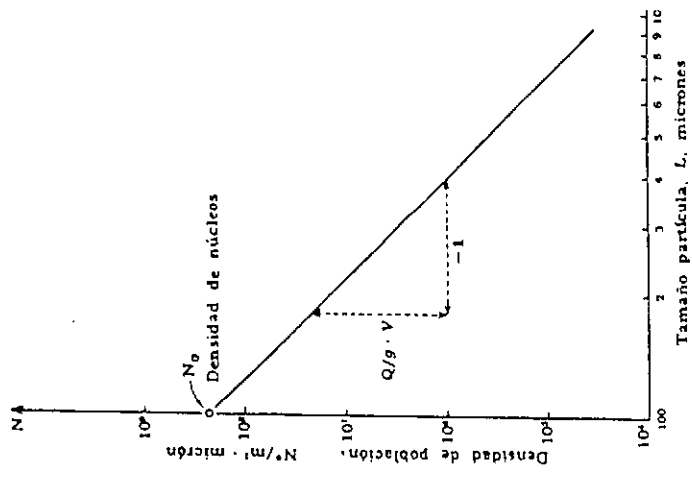


Fig. 30.21. Representación logarítmica de densidad de núcleos (N_0) que permite calcular velocidad de nucleación (106).

En representación logarítmica, Fig. 30.21, podemos leer valores de N_0 que permiten calcular velocidades de nucleación. También podemos obtener, a través de la

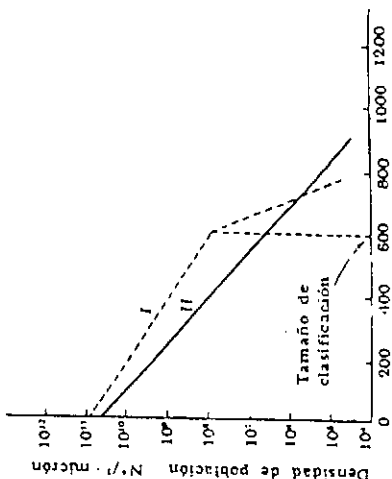


Fig. 30.22 I. Cristalizador con clasificación de producto; II. Cristalizador sin clasificación de producto. En abscisas, el tamaño de partícula, L , se expresa en micrones (106).

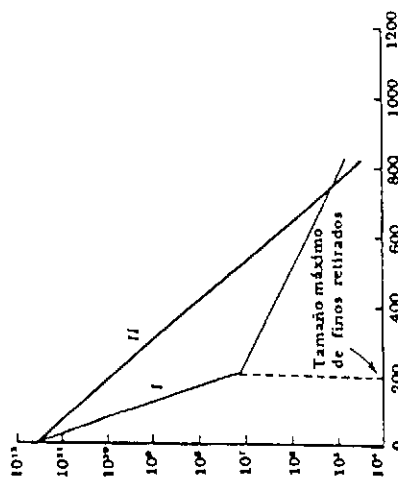


Fig. 30.23. I. Cristallizador con retiro de finos. II. Cristallizador sin retiro de finos. En abscisas, el tamaño de partícula, L, se expresa en micrones (106).

valores de la pendiente, si conocemos el tiempo de retención $t_r = V/Q$, valores para la velocidad de crecimiento lineal de los cristales, g.

Las ecuaciones correspondientes a las curvas de representación acumulativa y diferencial, Figs. 30.22 y 30.23, pueden obtenerse a partir de la anterior introduciendo el cubo de la dimensión del cristal, factores de forma para el volumen y la densidad de la partícula. Asimismo, se deducen las siguientes relaciones de gran utilidad práctica:

Tamaño medio de partícula respecto al peso

$$L_m \equiv \frac{\int_0^\infty N \cdot L^4 \cdot dL}{\int_0^\infty N \cdot L^3 \cdot dL} = \frac{4 \cdot g \cdot V}{Q} \quad [10]$$

Tamaño medio de partícula respecto a la población

$$L_p \equiv \frac{\int_0^\infty N \cdot L \cdot dL}{\int_0^\infty N \cdot dL} = \frac{g \cdot V}{Q} \quad [11]$$

Tamaño dominante (máximo en curva de Fig. 30.18)

$$L_{II} \equiv \frac{3 \cdot g \cdot V}{Q} \quad [12]$$

Area superficie específica

$$A_s = b \int_0^\infty N \cdot L^2 \cdot dL = 2 \cdot b \cdot N_0 \cdot (gV/Q)^{1/2} \quad [13]$$

Concentración de sólidos en suspensión

$$c_t = a \cdot p \int_0^\infty N \cdot L^3 \cdot dL = 6 \cdot p \cdot a \cdot N_0 \cdot (gV/Q)^{1/2} \quad [14]$$

Las ecuaciones anteriores no son de aplicación, si el cristallizador opera con clasificación de tamaños en el producto, o separando los finos en exceso de determinados niveles. Para tales equipos, las curvas de distribución de población se modifican según muestran las Figs. 30.24 y 30.25. En el primer caso, retirando producto de cierto tamaño y reciclando los finos, se llega a una disminución en el tamaño medio de los cristales contenidos en el equipo como se muestra en el diagrama de la Fig. 30.25.

La separación de finos, por el contrario, lleva a elevar los valores medios de tamaño de las partículas sólidas.

Para operaciones conducidas en forma discontinua, con siembra de cristales de tamaño no uniforme, la expresión más utilizada para calcular y predecir la distribución de tamaños en el producto final

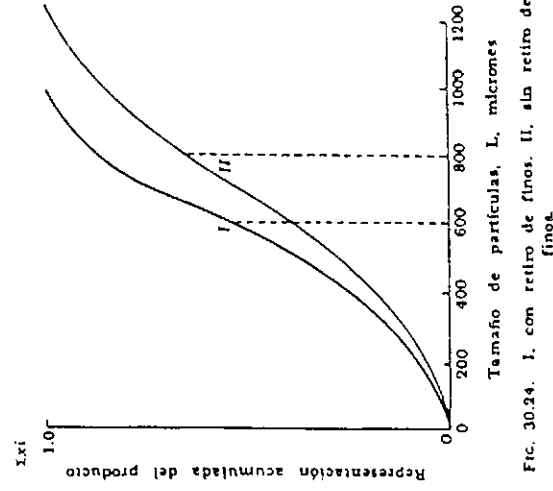


Fig. 30.24. I. con retiro de finos. II. sin retiro de finos.

CUADRO 30.II. ANALISIS GRANULOMETRICO DE LOS CRISTALES DE SIEN

Malla	Diferencial	Acumula
-14 + 20	0.020	0.020
-20 + 28	0.180	0.200
-28 + 35	0.295	0.495
-35 + 48	0.350	0.845
-48 + 65	0.120	0.965
-65	0.035	1.000

en un determinado cristallizador, a ra de $\Delta L = 0.005$ cm calcular los kilos mos de producto obtenidos por kilogra de producto de siembra. Suponer que hay nucleación.

Debemos proceder a integrar la ex sión [16] para obtener la cantidad producto final y esa integral conviene ef tuarla gráficamente. Para ello represen mos en un sistema de ejes ortogona $\left(1 + \frac{\Delta L}{L_0}\right)^3$ en función de w, y deter namos el área comprendida entre la cur obtida y el eje de las x entre los valo extremos 0 y 1.0 (Fig. 30.26, Cuad 30.III).

De la integración gráfica resulta $W_p = 1.45$

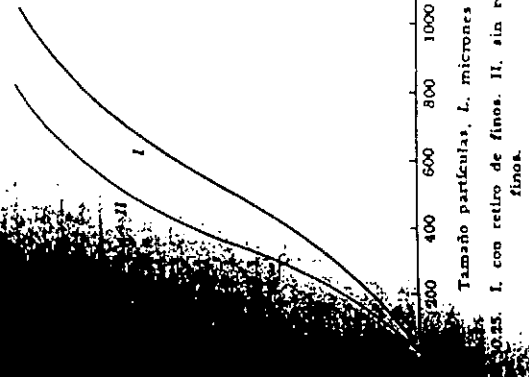
Con lo que el rendimiento del proceso p kilogramo de gérmenes sembrados es c 1.45 kg.

CUADRO 30.III

W_0	L_0	$\left(1 + \frac{L}{L_0}\right)^3$
0.020	0.0833	1.191
0.200	0.0589	1.2773
0.495	0.0417	1.4049
0.845	0.0295	1.5975
0.965	0.0208	1.9066
1.000	0.0147	2.4061

Ejemplo 6

Partiendo de cristales de siembra de dis tribución de tamaños conocida (Cuadro 30.II) y sabiendo que los mismos crecerán,



que resulta de aplicar la Ley de Mc Cabe, ΔL . Si los cristales son todos de la misma forma, la relación entre la masa de un cristal y su volumen, es la misma para todos los tamaños.

Si w_p = masa del cristal w_0 = masa del germen cristallino

$$\frac{dw_0}{L_0^3} = \frac{dw_p}{(L_0 + \Delta L)^3} \quad [15]$$

Integrando para todos los gérmenes sembrados:

$$w_p = \int_0^{w_0} \left(1 + \frac{\Delta L}{L_0}\right)^3 dw_0 \quad [16]$$

donde:

w_p es la masa de cristales obtenidos por siembra de w_0 gramos de gérmenes,

L_0, w_0 = son las coordenadas de la curva acumulativa del análisis por tamizado de los cristales utilizados como siembra.

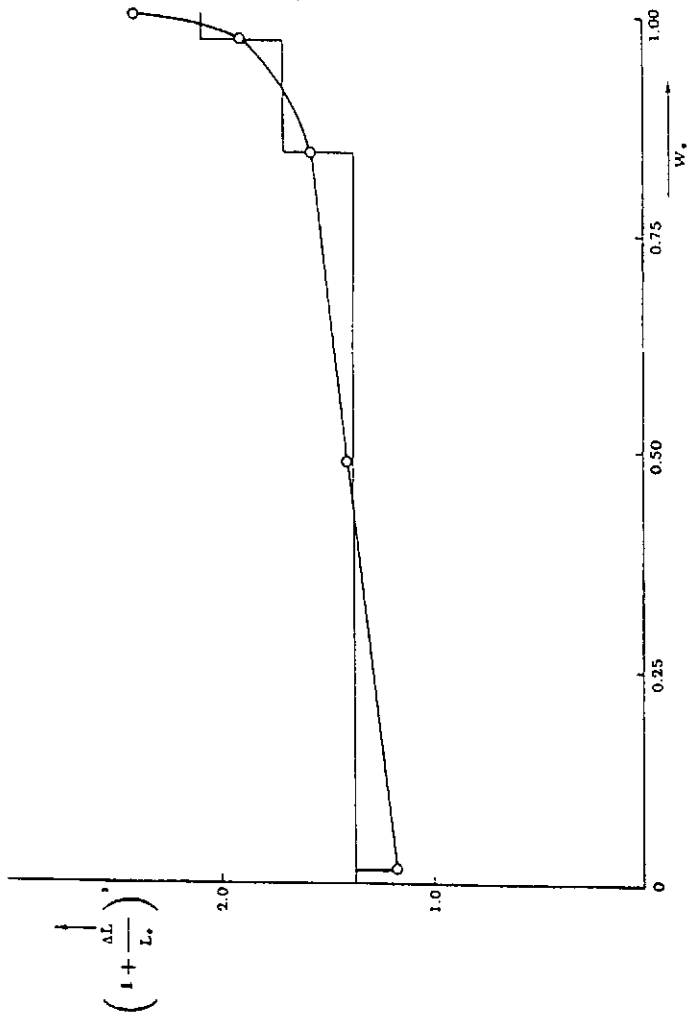


Fig. 30.26. Integración gráfica $W_p = \int_0^{W_0} \left(1 + \frac{\Delta L}{L_0}\right)^{-1} dW_0$

Ejemplo 7

Se desea cristalizar 165 kg de un soluto a partir de una solución, por siembra de 100 kg de cristales de distribución de tamaños conocida, Cuadro 30.IV. Se quiere conocer cuál será la distribución de tamaños que ha de resultar en el producto suponiendo que no haya nucleación y que la forma de los cristales se pueda asimilar a la de pequeñas esferas.

Solución

De acuerdo a los datos, adjudicamos a las partículas cristalinicas que integran cada fracción una dimensión media igual a la abertura del tamiz que la retuvo. Debemos encontrar un valor para ΔL a fin de poder resolver el problema y ello se realiza por tanteo a menos que se disponga de datos de laboratorio.
Se elige un valor y se calcula la integral

CUADRO 30.IV

L_0	W_0	ΣW_0	L_0	W_0	ΣW_0
0.1169	0.15	0.15	0.0417	15.80	81.23
0.0991	0.19	0.34	0.0351	8.34	89.57
0.0833	10.25	10.59	0.0295	5.80	95.37
0.0701	13.52	24.11	0.0246	2.95	98.32
0.0589	21.70	45.81	0.0208	1.13	99.45
0.0495	19.62	65.43	0.0175	0.55	100.00

Cristalización

(Cuadro 30.V) y construimos la curva nos permite la obtención de la curva gral buscada (Fig. 30.27).

De la curva integral obtenemos los valores que nos permiten construir el gral de W_p en función de W_0 (Cuadro 30.VI). Con los datos de análisis por tam de los cristales de siembra construim curva de distribución acumulada de W_p .

CUADRO 30.VI

W_0	W_p
100	166
90	145
80	122
70	103
60	86
50	70
40	55
30	39.5
20	26
10	12
5	6

$$W_p = \int_0^{W_0} \left(1 + \frac{\Delta L}{L_0}\right)^{-1} dW_0$$

Echando el valor elegido si el obtenido W_p no coincide con el deseado de 165 por cada 100 kg de siembra. En nuestro caso, tomando como ΔL el valor de 0.01 cm están bastante cerca de lo requerido.

Utilizando entonces $\Delta L = 0.01$ cm calculamos los valores de

$$\left(1 + \frac{\Delta L}{L_0}\right)^{-1}$$

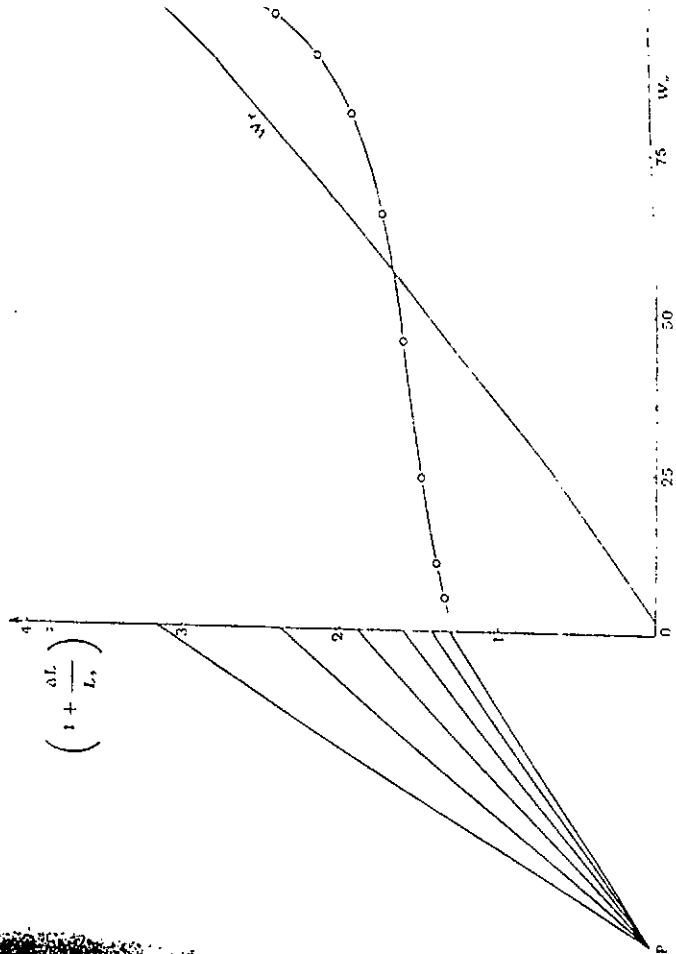


Fig. 30.27.

no para los mismos (curva I en la Fig. 30.28). Tomamos ahora los valores de aberturas de tamices de la serie Tyler, utilizados para determinar el análisis de los cristales de siembra y asignamos esos valores de diámetros a las partículas de producto. Deduciendo para cada valor el incremento utilizado $\Delta L = 0.01$ cm obtenemos valores para $L_o \cdot L = L_o + 0.01$.

Con estos valores de L_o , en el gráfico de $W_o = f(L_o)$, obtenemos los valores correctados de W_o . Estos valores de W_o nos permiten hallar los valores de W_p en el gráfico de la Fig. 30.29. Corregimos estos valores para expresarlos como porcentaje y obtenemos así la distribución de tamaños acumulada para el producto de la operación. Haciendo las diferencias de términos consecutivos, tenemos los valores de distribución diferencial (Cuadro 30.VII).

Con los valores así hallados construimos la curva de distribución acumulada para los cristales producto de la operación (curva II en el gráfico de la Fig. 30.28).

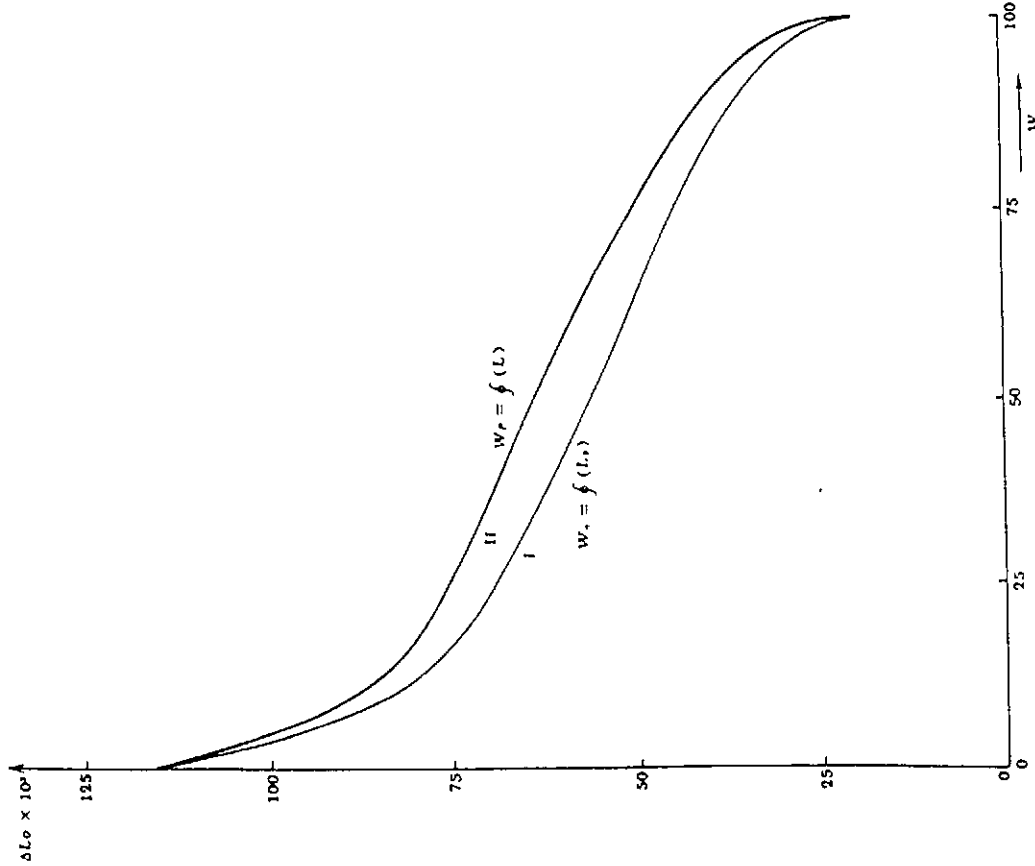


Fig. 30.28. Distribución acumulada de tamaños I Cristales de siembra; II. Cristales del producto.

CUADRO 30.VII

$L_o - 0.01$	W_o	W_p	Σx_i	x
0.1068	2.5	3	1.81	1
0.0891	8	9.5	5.72	4
0.0733	19.5	24.5	14.76	9
0.0601	42	61.5	37.05	22
0.0489	65.5	94.5	56.93	19
0.0395	82.5	126.5	76.20	19
0.0317	93	149	89.76	13
0.0251	97.5	161	96.98	7
0.0195	98.5	163	98.19	1
0.0146	99	165	99.39	1
0.0108	99.5	165.5	99.70	0
0.0075	100	166	100	0

ción de tamaños de cristales, régimen continuo, etc.

Analizando los diseños y funciona de tales equipos se ve que, a pesar de apelación a principios básicos de la de la cristalización, en todos ellos prec un fundamento empírico.

Limitándonos al caso de cristalización de soluciones y dejando de lado la clasificación en equipos de régimen continuo, o bien de equipos con agitación por ser demasiado general para intentar distinguir entre los dos según la operación seguida para la sobresaturación necesaria en la solución. Podemos señalar los siguientes grupos: 30, 31, 32, 36, 37):

- I. Equipos con enfriamiento con muy o nada de evaporación.
- II. Equipos con evaporación, sin enfriamiento.
- III. Equipos con combinación de enfriamiento y evaporación simultáneos.

La primera categoría se refiere a sistemas con una curva de solubilidades muy nada, en los que se puede obtener un miento muy alto de cristales con un enfriamiento no muy grande entre el de alimentación y la solución final.

Por el contrario, en aquellos sistemas que, por sus solubilidades, podemos esperar un bajo rendimiento de cristales por evaporación, se deberá recurrir a la evaporación para evitar una excesiva recirculación de líquidos. Estamos en los casos II y III los cristalizadores adiabáticos, alimentados al equipo un licor concentrado calient

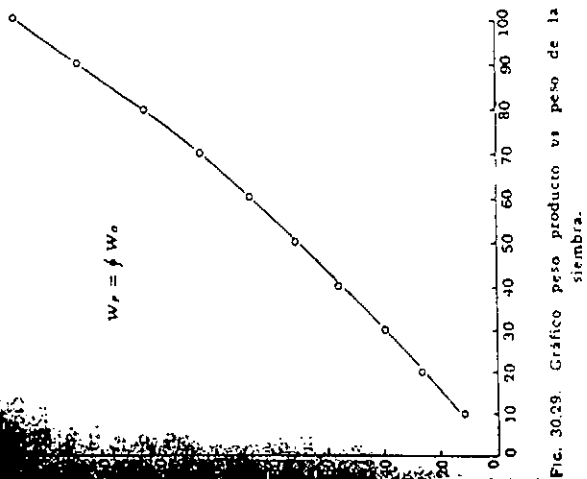


Fig. 30.29. Gráfico peso producto vs peso de la siembra.

30.8. EQUIPOS DE CRISTALIZACION

Los equipos actualmente en uso para llevar a cabo esta operación cubren una extensa gama de diseños que van desde los antiguos sistemas de cristalización en tanques o piletones abiertos, con enfriamiento por evaporación superficial hasta los más sofisticados con control del enfriamiento, agitación, recirculación de aguas madres o de la suspensión, eliminación de finos, clasificación

el enfriamiento se produce por vaporización súbita (flash). De aplicación a sistemas con curvas de solubilidad de pendientes moderadas, estos equipos dan rendimientos cercanos a los del tipo I. El licor caliente se introduce en el seno de una masa apreciable de suspensión para evitar un excesivo recalentamiento, y provoca una vaporización del 5 al 10% del solvente.

En los cristalizadores evaporativos, tipo II, la sobresaturación se obtiene evaporando el solvente del licor original y es la técnica ineludible cuando tenemos sistemas con curvas de solubilidad aplanadas. Su rendimiento es superior al obtenido en cualquiera de los otros esquemas, y puede ser llevado de manera de conducir a un producto final casi seco. Como alimentación puede ingresar una solución fría diluida o precalentada hasta saturación. Generalmente el calor necesario para la evaporación es transmitido a la solución a través de superficies metálicas (serpentes, camisas, etc.).

En los cristalizadores adiabáticos, tipo III, alimentamos al equipo un licor concentrado caliente y el enfriamiento se produce por vaporización súbita (flash) en una cámara al vacío. De aplicación a sistemas con curvas de solubilidad de pendiente moderada, estos equipos, por la vaporización adicional que producen (5 al 10% del solvente) permite obtener rendimientos cercanos a los del tipo I. Para evitar recalentamientos perjudiciales, el licor caliente se introduce en el seno de una masa apreciable de suspensión (56, 67, 68, 83, 84).

A. Tanques Cristalizadores

Equipo simple, tradicional en muchas industrias, deja que soluciones calientes, próximas a la saturación, se enfrien por convección natural en tanques o piletas abiertas. En los casos más rudimentarios, sin agitación, enfriamientos adicionales, controles o siembra de cristales, precisan varios días para que la operación se complete. Precisan mucha mano de obra, en general, ocupan un espacio apreciable, dando un producto bastante contaminado y con apreciable inclusión de licor madre en los cristales. En tanques más recientes se han introducido mejoras como son, medios de agitación, enfriamientos adicionales de manera de poder controlar la velocidad de enfriamiento, pero aun en tales casos, el rendimiento es bajo. Los cristales

son en general grandes, ya que predomina el crecimiento sobre la nucleación y por su tendencia a decantar hacia el fondo del recipiente, dan lugar a la formación de aglomerados con abundante inclusión de impurezas.

Por todo lo señalado, su utilización está limitada a la producción de cristales en cantidades reducidas o de limitada pureza en productos de bajo costo.

Cristalizador Howard

En este equipo, la solución saturada fluye hacia arriba a través de una cámara cólica, enfriada con agua que circula por una cámara concéntrica a la anterior. Los cristales, suspendidos en la solución, cuando alcanzan el tamaño correcto, se depositan en la parte inferior del equipo y pueden ser retirados. El control del tamaño de los cristales se consigue a través de la velocidad ascensional del líquido, que es grande en la parte inferior, para poder mantener en suspensión a las partículas y que se reduce mucho en la parte superior, para evitar el arrastre de las mismas fuera del equipo. Este aparato puede operarse en forma continua (Fig. 30.30).

Cristalizador a tubo con raspadores

Este cristalizador consta, en esencia, de dos tubos concéntricos. Por el interno circula la solución concentrada que es enfriada por un refrigerante que pasa por el externo. Los cristales que puedan depositarse en las paredes los retiran raspadores montados sobre un eje en giro continuo, del tipo helicoidal.

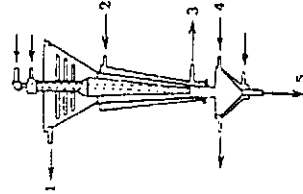


Fig. 30.30. Cristalizador Howard. 1, salida solución; 2, entrada agua refrigerante; 3, salida agua refrigerante; 4, entrada solución; 5, salida cristales.

Cristalización

sistema, de manera de minimizar la posibilidad de nucleaciones indeseadas. El equipo se cubre para evitar contaminación atmosférica de gérmenes, y mantener la vaporización superficial lo más baja posible consigue así un régimen continuo de trabajo en condiciones prácticamente estacionarias con muy buenos rendimientos y un ahorro de espacio.

La longitud del equipo y, en consecuencia la cantidad de tramos a conectar, se obtienen de un cálculo de la cantidad de calor que se debe retirar para obtener la producción deseada y de la superficie de intercambio disponible por tramo (Fig. 30.32).

B. Cristalizadores por Evaporación

Como se ve en las Figs. 30.33 y 30.34, la solución se calienta a través de una cámara por medio de vapor condensante, mientras circula por el interior del intercambiador de calor H. Al pie del mismo, una bomba impulsa la solución hacia arriba, hasta la cámara de vaporización. Cuando llega a la solución que por su presión está en condiciones de líquido recalentado, se vaporiza súbitamente (flash) alcanzando así una co-

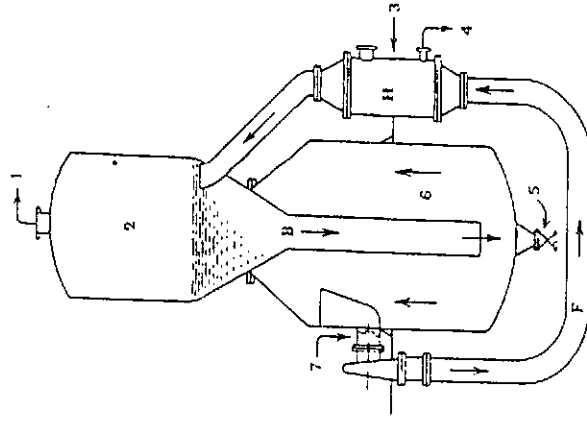


Fig. 30.33. Cristalizador evaporador. 1, condensador; 2, cámara de vaporización; 3, calefactor; 4, condensado; 5, descarga; 6, suspensión cristales; 7, alimentación.

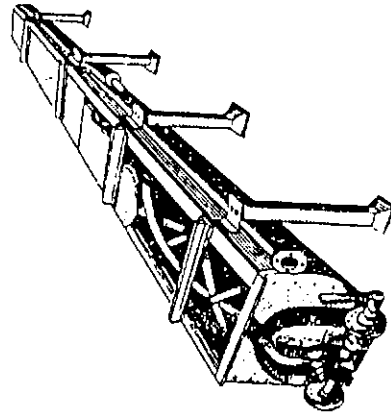


Fig. 30.32. Cristalizador Swenson-Walker.

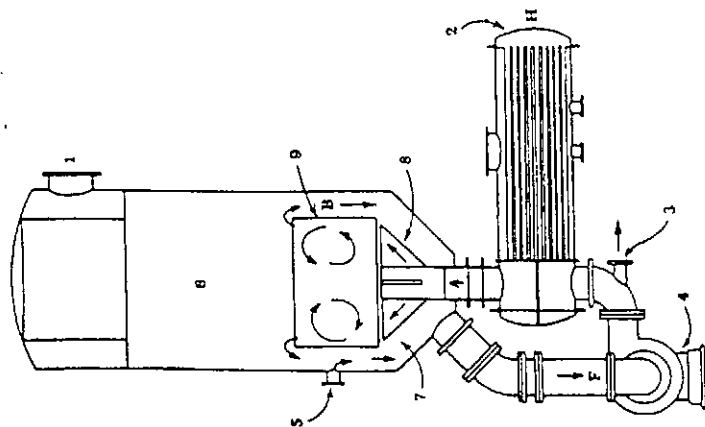


Fig. 30.34. Cristallizador evaporador (91). 1, al condensador; 2, intercambiador de calor; 3, salida del producto; 4, bomba centrífuga; 5, entrada alimentación; 6, cámara de vaporización; 7, suspensión de cristales; 8, difusor; 9, anillo de recirculación.

dición de sobresaturación. Los vapores dejan la cámara hacia el condensador o, en el caso de varios cuerpos conectados como efectos múltiples, hacia el cristallizador vecino. La solución concentrada cae por el tubo B y pasa a través de un lecho de cristales en formación. Ese lecho está en condiciones de fluidización y en él los cristales crecen en contacto con la solución sobresaturada hasta alcanzar un tamaño tal que los haga sedimentar en el fondo y ser retirados de allí.

La solución remanente se recicla juntamente con una nueva porción de alimentación en forma continua a través del conducto F.

C. Cristallizadores Adiabáticos al Vacío

En estos equipos una solución saturada, caliente es introducida en una cámara que contiene solución también saturada y donde

se ha conseguido un determinado vacío. No bien la alimentación caliente alcanza la superficie libre del líquido contenido entrará en vaporización súbita y se enfriará hasta la temperatura de ebullición que corresponda al vacío existente. La solución se sobresaturará de inmediato por dos motivos, primero, por el enfriamiento que produce el necesario calor de vaporización y segundo, por la concentración que provoca la vaporización de parte del solvente. Si bien se puede operar en forma discontinua, generalmente se los alimenta en régimen continuo. Ade- cuados medios de agitación, ya sea, por medio de agitadores o de bombas impulsoras de líquidos, aseguran a través de una homogeneización de concentraciones y temperaturas, una operación eficiente (Figs. 30.35 y 30.36.)

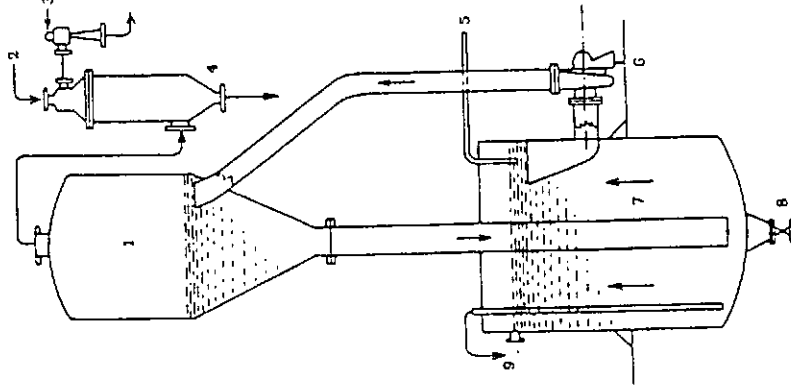


Fig. 30.35. Cristallizador al vacío con tanque para suspensión abierta, a presión atmosférica. 1, cámara de vaporización; 2, agua; 3, condensador; 4, vapor; 5, vapor; 6, bomba; 7, suspensión de cristales; 8, difusor; 9, anillo de recirculación.

Fig. 30.36. Cristallizador al vacío con intercambiador de calor. 1, agua; 2, vapor; 3, condensador; 4, vapor; 5, condensado; 6, bomba; 7, descarga; 8, suspensión cristales; 9, alimentación; 10, cámara de vaporización.

El auge de este tipo de equipos reside en su simplicidad de diseño, sin partes móviles ni superficies calefactoras que den lugar a problemas de corrosión o incrustaciones. Con grandes capacidades pueden prestarse de materiales especiales como cauchos endurecidos y ácido-resistentes, pero presenta ciertas limitaciones cuando se requieren temperaturas de refrigeración bajas o se debe operar con líquidos de elevados ascensos ebulloscópicos. En tales casos, la vaporización instantánea no es posible en condiciones de rendimiento aceptable.

Una mejora se ha conseguido a través de una modificación en el diseño, mediante la inclusión de un conducto central, que opera como chimenea, con un agitador en su in-

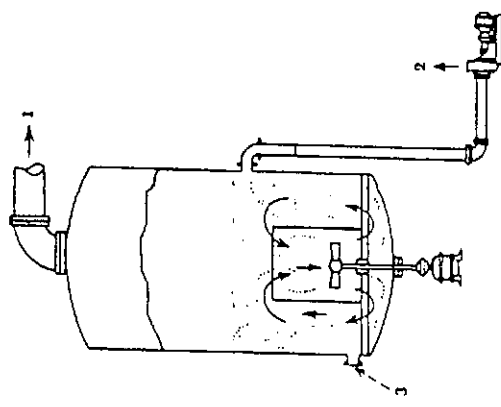


Fig. 30.37. Cristallizador al vacío con agitador helicoidal (91). 1, al aparato de condensación y producción de vacío; 2, descarga; 3, alimentación.

terior del tipo propulsor, que genera un corriente ascendente de suspensión. Por f rra de dicho conducto, la suspensión circula de arriba hacia abajo, como se indica en Fig. 30.37. La alimentación ingresa ju

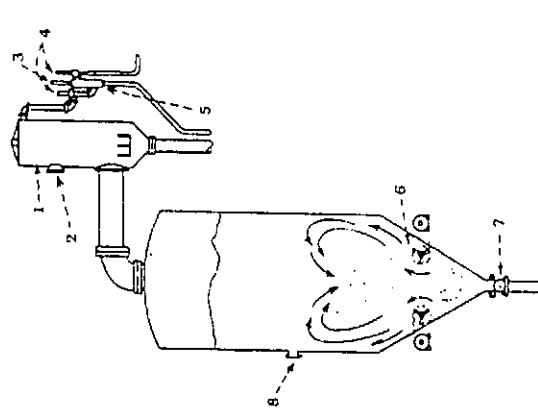


Fig. 30.38. Cristallizador al vacío con agitador helicoidal (91). 1, condensador; 2, agua; 3, vapor; 4, vapor; 5, ejetor de chorro de vapor de dos pasos; 6, agitador de hélice; 7, válvula de descarga; 8, alimentación.

en la zona de succión del propulsor y recién se vaporiza al alcanzar la superficie libre superior del licor. Se trabaja con niveles bajos de sobresaturación y se compensa eso con una gran recirculación de la solución. El producto cristalino va siendo clasificado de modo de separar los núcleos en exceso y volver los finos a la zona de sobresaturación hasta que alcancen el tamaño correcto. Las partículas mayores son descargadas por la parte inferior, cuando pueden sedimentar en contra del líquido ascendente en razón de su peso. Por la parte superior, la pared del recipiente actúa como una pantalla deflektor, provocando la caída de las partículas grandes y arrastrando los finos para su recirculación. Se consigue así una clasificación de los cristales retirando sólo aquellos del tamaño deseado (Figs. 30.38, 30.39, 30.40).

Ejemplo 8

Se usará un cristalizador Swenson-Walker para enfriar una solución de $MgSO_4$.

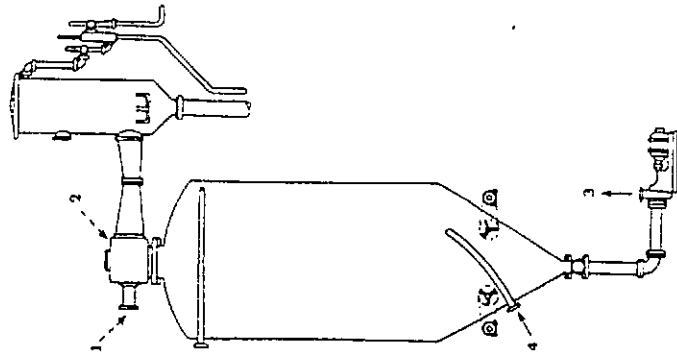


FIG. 30.39. (91). Cristalizador al vacío con reforzador de presión o ejetor de vapor. 1, vapor; 2, refrigerador ejetor; 3, descarga; 4, alimentación.

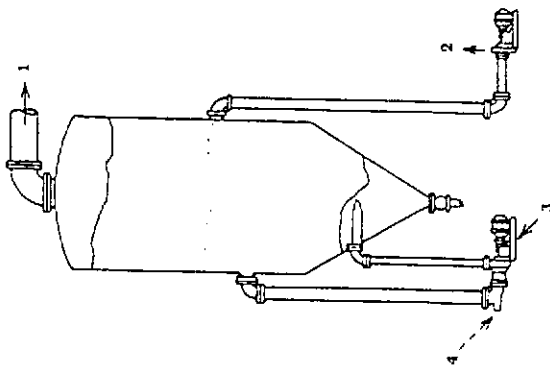


FIG. 30.40. Cristalizador al vacío de circulación forzada con bomba. 1, al aparato de condensación y productor de vacío; 2, descarga; 3, bomba de circulación; 4, alimentación.

al 30% (peso de sal anhidra por 100 kg de solución) desde una temperatura inicial de 50°C hasta 10°C, con la finalidad de cristalizar el heptahidrato. Las solubilidades de la sal anhidra, en las condiciones de entrada y salida del equipo son 50.4 y 30.9 (kg de sal anhidra por 100 kg de solvente). Considerando que el calor específico de la solución puede tomarse como constante e igual a 0.758 cal/g°C, que el calor de cristalización es de 26.5 cal/g, en las mismas condiciones, y si se dispone de una salmuera que ingresa a la carcasa del cristalizador a 5°C emergiendo a 40°C, estimar la longitud de equipo necesaria para una producción de 1 000 kg de heptahidrato por hora. El fabricante del equipo informa que puede tomarse como coeficiente total de transmisión de calor para el mismo, un valor de 122 cal/m² · h · °C, que cada tramo es construido en longitudes de 5 m y ofrece 3 m² de superficie calefactora por cada metro de longitud útil. Estimar la pérdida por evaporación en un 2% del solvente original.

el rendimiento de la operación, la masa de vapor forzada y las composiciones de las corrientes emergentes.

Solución

Si se dispone del diagrama entálpico correspondiente, este problema puede ser resuelto por aplicación de la regla de la palanca en dicho diagrama. En efecto, basta considerar que el proceso que tiene lugar en el cristalizador es adiabático, para notar que los puntos representativos del vapor formado, la alimentación original y la suspensión remanente deben estar alineados. Al mismo tiempo, la suspensión es un sistema que debe resolverse en dos fases en equilibrio; una corresponde al heptahidrato de la sal y la otra a la solución saturada residual. Ambas fases, en el diagrama entalpías-concentraciones, van a estar representadas por dos puntos situados en los extremos de la isoterma correspondiente a la temperatura que reina en el cristalizador. En el esquema de Fig. 30.41 se ha representado la situación y se ve que el punto de corte de ambas líneas VF y SC es justamente el punto representativo de la suspensión, M.

Conociendo la presión del vapor y su temperatura de tablas de vapor obtenemos su entalpía. Con ese valor y con el dato de

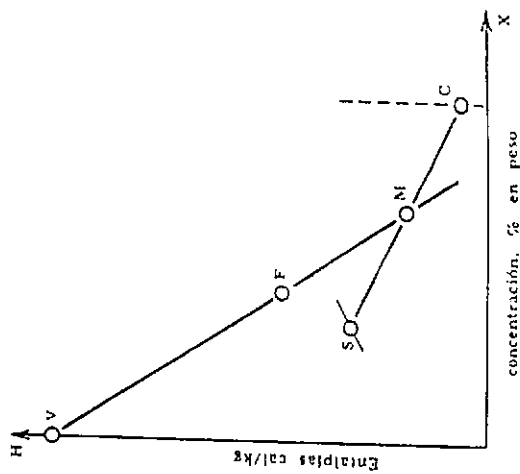


FIG. 30.41.

ecuación ya vista para la cantidad de solución a procesar

$$W_o = \frac{C(S_o - \Delta S)}{100 - C(R - 1)}$$

(véase Ec. (8), Pág. 1117)

La corriente de alimentación siendo $R = 246.5/120.4 = 30.9$ kg; $W_o = 30$ kg; $S_o = 70$ kg nos da para $W = 26.7$ kg cada 100 kg de solución. Para 1 000 kg de hidrato precisaremos

$$\frac{100}{26.7} = 3\,745.3 \text{ kg solución}$$

Es necesario para enfriar la solución:

$$3\,745.3 \times 0.758 \times 40 = 113\,558.0 \text{ cal.}$$

Es necesario para cristalizar el hidrato:

$$1\,000 = 26\,500.0 \text{ cal.}$$

Total a extraer del equipo:

$$113\,558 + 26\,500 = 140\,058.0 \text{ cal.}$$

La media logarítmica de diferencia de temperaturas en ambos extremos del equipo es:

$$\frac{(50 - 40) - (10 - 5)}{2.303 \log \frac{50 - 40}{10 - 5}} = 3.1^\circ\text{C}$$

La longitud del equipo necesaria la obtenemos con la expresión:

$$\frac{Q}{3 \cdot U \cdot t} = \frac{140\,058.0}{3 \times 122 \times 3.1} = 123.44 \text{ m}$$

Usarán 25 tramos dispuestos en cuatro hileras paralelas e interconectados (105).

Ejemplo 9

Un equipo de cristalización al vacío operando en régimen continuo, es alimentado con una solución al 30% en peso de $MgSO_4$ a la temperatura de 70°C, a razón de 30 000 kg/h. En el cristalizador se mantiene una presión de 15 mm de Hg y se puede tomar un ascenso ebullioscópico en la solución de 5°C. Se quiere conocer

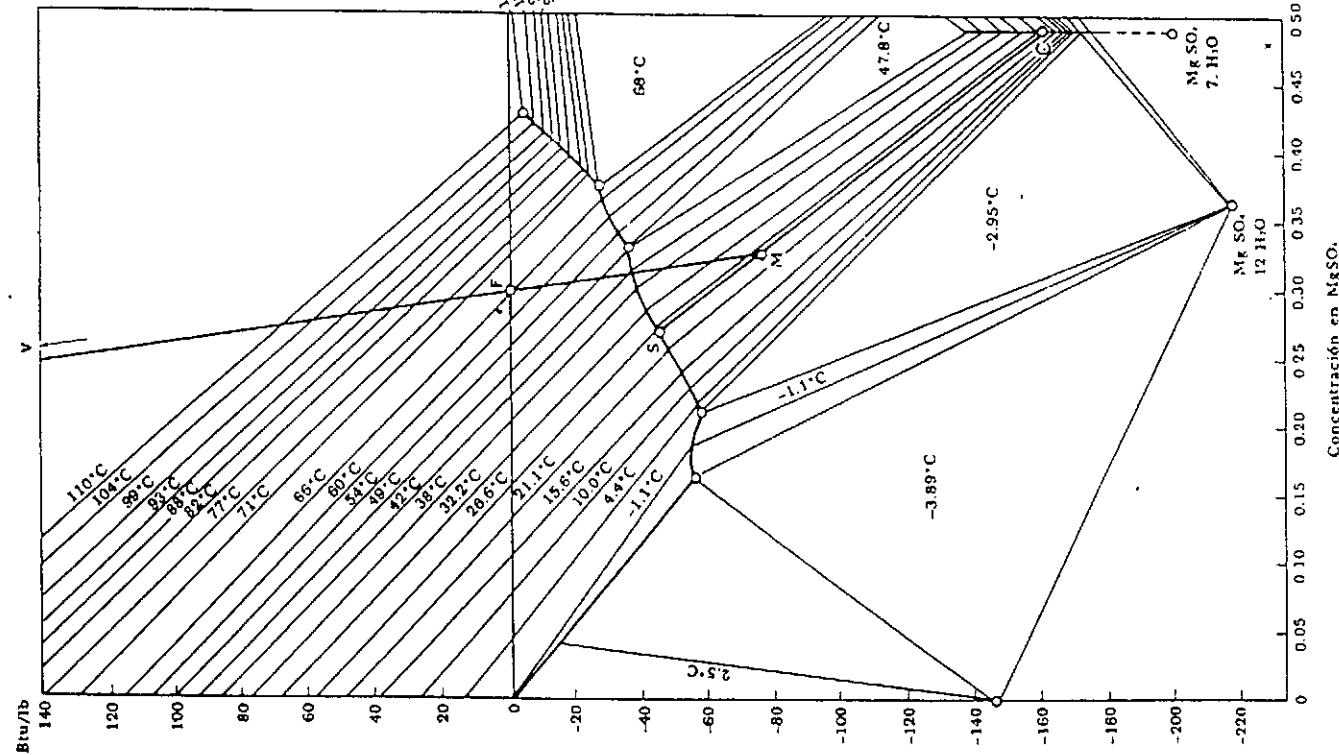


Fig. 30.42. Diagrama entálpico-concentración. $\text{MgSO}_4 - \text{H}_2\text{O}$ (21).

El punto V, ubicamos el punto correspondiente a la alimentación (F).

La temperatura de ebullición es de 17.5°C, que sumada a la temperatura de la cámara del cristalizador nos da la temperatura de vapor en la cámara del vapor. La entalpía del vapor es:

$$H = 808 \text{ cal/kg}$$

El punto V, son entonces:

$$H = 808 \text{ cal/kg} \quad x = 0$$

Según la alimentación, según el diagrama entálpico, con una concentración de 0.3 y una temperatura de 0°C.

Las coordenadas del punto F (Fig. 30.42) son:

$$H = 0 \text{ cal/kg} \quad x = 0.30$$

La línea VF y buscamos su cruce con la línea de ebullición de 22.5°C en la zona correspondiente al equilibrio entre el heptahidrato y la solución remanente. Este punto tiene por coordenadas:

$$H = -43.9 \text{ cal/kg} \quad x = 0.33$$

Las coordenadas correspondientes a la solución remanente son:

$$H = 85.5 \text{ cal/kg} \quad x = 0.488$$

$$H = 25 \text{ cal/kg} \quad x = 0.275$$

La masa de suspensión puede obtenerse a través del siguiente cálculo:

$$30\,000 \times 0.3 = M \times 0.33$$

$$M = 27\,272 \text{ kg/h}$$

La masa de vapor formado será:

$$30\,000 - 27\,272 = 2\,728 \text{ kg/h}$$

Las masas de cristales y solución final resultan de:

$$27\,272 \times 0.33 = C \times 0.483 + S \times 0.275$$

resolviendo, nos queda

$$S = 19\,204 \text{ kg/h}$$

$$C = 8\,068 \text{ kg/h}$$

A los mismos resultados hubiéramos llegado por lectura de segmentos y aplicación de la regla de la palanca

$$\frac{S}{C} = \frac{13}{31} \times \frac{S}{S + C} = \frac{13}{44} = 0.29545$$

$$S = 27\,272 \times 0.29545 = 8\,057 \text{ kg/h}$$

$$C = 19\,215 \text{ kg/h}$$

30.9. POLIMORFISMO

En la época en que Haüy, Hessel y otros establecieron las leyes que cimentaron la Cristalografía, se pensó que toda combinación química cristaliza de una sola manera. Entonces se conocía la contradicción que presentaban las dos formas del carbonato de calcio (calcita y aragonita). A poco, Miller demostró, sin lugar a dudas, que el fosfato monosódico monohidratado podía cristalizar en dos formas diferentes, dando lugar al concepto de Polimorfismo. En la actualidad son numerosos los ejemplos conocidos de sustancias químicas, tanto inorgánicas como orgánicas, que presentan polimorfismo, o sea, sustancias que son capaces de presentarse al estado sólido bajo distintas formas cristalinas o amorfas.

El fundamento íntimo de esta propiedad surge de la estructura reticular, con distintos tipos de redes posibles para una misma serie de relaciones en los radios atómicos de los elementos constituyentes. Esas diversas estructuras, igualmente presumibles en las proximidades del punto de transformación, van a llevar a cristales de comportamiento también diverso. Serán distintos sus puntos de fusión, solubilidades, densidades, durezas, propiedades ópticas y eléctricas, presiones de vapor, etc., y como resultado directo de esa diversidad, mostrarán en sus aplicaciones farmacéuticas consecuencias farmacológicas diferentes. Se verán así afectadas propiedades tan importantes como la absorción de los medicamentos por el organismo, estrechamente ligada a la velocidad de disolución, lo mismo que los niveles en sangre y la velocidad de eliminación urinaria; la velocidad de hidrólisis en razón de su distinta reactividad.

dad de las preparaciones galénicas o cosméticas tan importantes desde el punto de vista de su aceptación comercial. Si por otra parte se tiene presente la exhaustiva investigación de Kuhnert-Brandstätter (108), que muestra la siguiente frecuencia de polimorfismo entre los productos estudiados: Esteroides (de punto de fusión inferior a 210°C), 67% del total estudiado,

Sulfamidas, 40% del total estudiado,
Barbitúricos, 63% del total estudiado,

es fácil apreciar la importancia que tiene la polimorfía y la necesidad de ahondar en sus causas para llegar a dominar las técnicas que permitan la formulación y preparación correctas y seguras tanto en Farmacia como en Cosmética.

A. Transformaciones Enantiotrópicas y Monotrópicas

Los compuestos que presentan polimorfía pueden existir en muchas formas cristalinas o amorfas y es así que se han reconocido cinco formas cristalinas para la progesterona, dos cristalinas y una amorfa para el palmitato de cloranfenicol, dos para la aspirina, una forma cristalina y una amorfa para la novobiocina, lo mismo que para el complejo insulina-zinc, y la literatura registra casos de diez, once y más polimorfos de una misma sustancia (109, 111, 112, 113, 114, 115, 116).

Tales polimorfos, desde el punto de vista de sus transformaciones recíprocas pueden clasificarse en dos categorías:

1o.) Si el cristal de una especie, por cambio de temperatura o de presión pasa al de otra especie y esa transformación se invierte al restablecer las condiciones iniciales, se dice que la transformación es "enantiotrópica o reversible".

Cristal I $\rightleftharpoons$ Cristal II

2o.) Si al pasar un cierto valor de temperatura o antes también, pero a calentamiento prolongado, la especie I se transforma en la II y todos los intentos de provocar el proceso inverso fallan, a cualquier temperatura y presión, decimos que la transformación es monotrópica. La especie I se dice metaestable y la especie II, estable. Tal vez el ejemplo más conocido de una transformación de este tipo sea: diamante $\rightarrow$ grafito, o sea Cristal I $\rightarrow$ Cristal II.

Para una misma sustancia, ciertas transformaciones son del tipo reversible y otras monotrópicas. Por otra parte, se conocen casos de transformaciones que clasificadas en un principio como monotrópicas, sometidas a rigurosa investigación mostraron ser enantiotrópicas (106, 107).

Por lo anterior y considerando que para muchos sistemas las temperaturas de transición no son determinables fácilmente, se aconseja manejar con cuidado las denominaciones de enantiotropía y monotropía.

B. Diagrama de Fases

La distinción señalada en el párrafo anterior, se comprende mejor con referencia al diagrama de fases y a fin de facilitar tal entendimiento veremos brevemente dichos diagramas para el caso de dos polimorfos (Fig. 30.43 y 30.44). Con las denominaciones I-v y II-v designamos a las líneas de sublimación o de presión de vapor de los dos polimorfos. Para cada temperatura, aquel cristal que presente la menor presión de vapor será la forma presente, en razón de su mayor estabilidad. Se ha señalado con trazos punteados las porciones de ambas curvas sin existencia real (salvo fenómenos de sobreenfriamiento o sobrecalentamiento). Hay una sola curva de equilibrio líquido-vapor (l, v), (puntos de ebullición), ya que ambos polimorfos al fundir y destruir la estructura

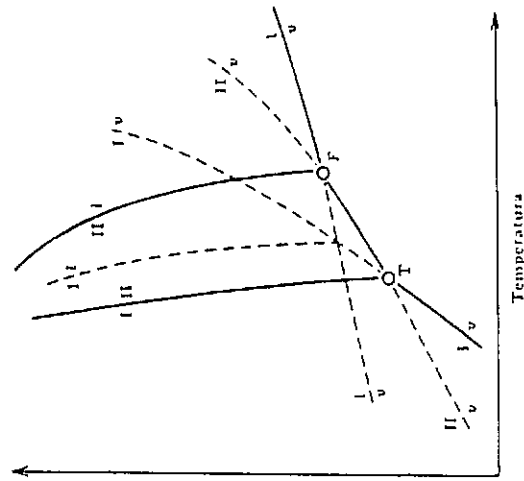


Fig. 30.43. Sistemas enantiotrópicos.

puede plantearse en términos de la línea de equilibrio líquido-vapor (l-v), según que misma corte las dos curvas de vapor-sólido (l-v y II-v) por encima o por debajo de su intersección mutua, (punto F), o sea, sistemas enantiotrópicos solamente cuando el punto de transición (punto T) esté por debajo del punto de fusión (punto F).

El punto T se obtendrá en todos los casos como punto de cruce de las curvas de presión de vapor de ambas formas (I-v y II-v).

Resumiendo, la forma estable tendrá puntos de fusión más altos, menor presión de vapor, menor solubilidad y generalmente mayor densidad, a cada temperatura (117).

Los diagramas de t-p se construyen también para sistemas de más de dos componentes y dejando de lado la mayor complejidad, presentan el mismo aspecto que los vistos. También se pueden presentar diagramas de temperatura-concentración para las fases estables y metaestables, con formación o no de eutécticos y compuestos de adición molecular (Fig. 30.45).

C. Métodos Utilizados para Estudiar Polimorfismo

Diversas técnicas fisicoquímicas permiten poner en evidencia la existencia de polimorfismo, identificando las distintas fases presentes en un sistema, posibilitando la determinación de sus propiedades y de sus concentraciones en preparados naturales o de laboratorio y estudiando el curso de las evoluciones de modo de poder predecir la mejor manera de llevar a cabo diversas operaciones tecnológicas (115, 119).

Cristalografía óptica: El uso del microscopio es tal vez la herramienta preferida para el estudio del polimorfismo. Con luz ordinaria o polarizada (118) mediante el microscopio común o electrónico, con agregado de platinas con posibilidad de calentamiento o enfriamiento gradual (113, 114) un observador experimentado no sólo puede indicar si está en presencia o no de polimorfismo, sino que puede llegar a determinar los intervalos de estabilidad de las distintas formas, las temperaturas de fusión y de transición, velocidades de los cambios de estructura, señalando los medios de obtener un polimorfo determinado.

Las mediciones consistentes en determinar índices de refracción, comprobando

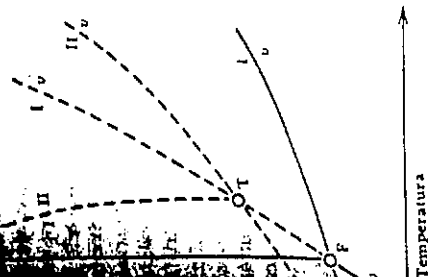


Fig. 30.44. Sistemas monotrópicos.

que la misma fase líquida (la fase II) es la misma.

El polimorfo presentará su propia curva de fusión (equilibrio líquido-sólido). Ahora la curva observable real (curva llena) será la del compuesto a la presión que tengamos la curva mayor. Por último tenemos la curva de los puntos de transformación de I a II en la II (I-II).

Al estudiar los diagramas para ambos sistemas vemos que la alternativa

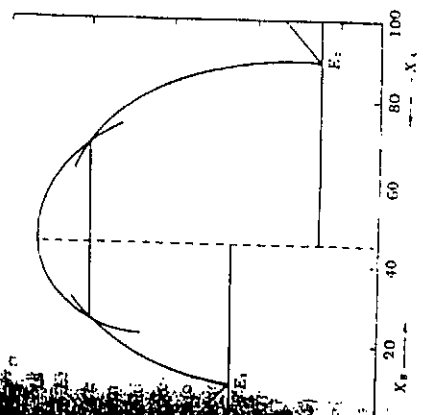


Fig. 30.45. Diagrama de composiciones para I-3-5-benzeno (A) y fenantreno (B) mostrando el polimorfismo del compuesto de adición (117).

ción de la existencia de anisotropía o de isotropía (velocidad de transmisión de la luz distinta o la misma en todas direcciones) (119, 120) y lecturas de temperatura.

Difracción de los rayos X: La estructura del retículo cristalino va a determinar distintos esquemas en los espectros obtenidos por difracción de rayos X en polvos cristalinos. De la intensidad del efecto se puede deducir la proporción de distintos polimorfos en una muestra extremadamente pequeña, con la posibilidad de recuperar la muestra ya que el método es no destructivo (120, 121, 122, 123).

Espectrofotometría infrarroja: Aplicable sólo a muestras sólidas (fundidos o en solución todos los polimorfos darían el mismo espectro) permite determinaciones de tipo cual y cuantitativas (121, 123, 124).

Análisis térmico diferencial: Sometiendo muestras a calentamientos graduales se pueden medir las cantidades de calor involucradas en distintos cambios de estructura (cambios de fase, transición de un polimorfo a otro, procesos de hidratación o deshidratación, inversiones de estructura cristalina) aportando datos valiosos para la comprensión del proceso en estudio (110).

Dilatometría: Midiendo los cambios de volumen producidos por efectos térmicos se pueden trazar curvas de volúmenes específicos en función de la temperatura y dichas curvas presentarán puntos de inflexión característicos de una transición de un polimorfo a otro (125).

Determinaciones de solubilidades y de velocidades de disolución: Sometiendo muestras a la acción de solventes y determinada la cantidad incorporada a la solución a intervalos de tiempo determinados o bien observando bajo el microscopio la velocidad de traslación de la interfase sólido-líquido, se puede determinar la velocidad de disolución para polimorfos puros o para mezclas de los mismos.

Otros procedimientos: Se conocen otros procedimientos más sofisticados que encuentran limitada aplicación, entre los que se pueden mencionar: anisotropía magnética, resonancia magnética de protones, resonancia magnética en núcleos, etc., y los detalles pueden consultarse en las siguientes referencias: 126, 127, 128, 129.

D. Métodos de Obtención de Polimorfos

Para los sistemas del tipo enantiotrópico, la obtención de las formas metaestables supone colocar cristales de la sustancia bajo condiciones de presión y temperatura que correspondan al intervalo de estabilidad de la forma deseada. La velocidad de la transición se puede acelerar agregando una pequeña cantidad de solvente y mejor aún sembrando pequeños cristales de la forma buscada.

El método anterior no se puede aplicar a sistemas del tipo monotrópico. Los procedimientos desarrollados para estos casos suponen velocidades de transición muy rápidas y muestras muy pequeñas, de modo de conseguir impedir el establecimiento de condiciones de equilibrio termodinámico, que llevarían irremediablemente a las formas estables. La conservación de las formas metaestables es un problema bastante complejo y la variación de supervivencia de los cristales obtenidos es muy grande. Los casos extremos corresponden a sustancias con vidas en forma metaestable de fracciones de segundo y a sustancias cuya duración se cuenta en términos de edades geológicas como son los casos del diamante, aragonita y otros (130).

E. Aplicaciones del Polimorfismo en la Industria Farmacéutica

Considerando que muy probablemente una gran cantidad de drogas de uso medicinal se puedan presentar como diferentes polimorfos y que, según sea el que consideremos, las consecuencias de su aplicación puedan ser distintas, corresponde dedicar al tema especial atención, más de la que está mereciendo hasta el presente. Si al preparar las formulaciones se incluyen formas metaestables de ciertos compuestos, es posible que al someterlos a operaciones como, molienda, calentamiento, disolución, etc., se promueva en el momento o con posterioridad, procesos de transición a formas más estables. Ese pasaje de una especie a otra, lleva implícito modificaciones en la solubilidad, por ejemplo, que se traducirán en formación de precipitados en el seno de soluciones originariamente limpiadas con la aparición de turbidez y sedimentos. En suspensiones pueden producirse crecimiento de cristales a tamaños no deseables y pérdida de homogeneidad con imposibilidad de recuperarla. Las cremas

de tipo monotrópico no apto y llevar a cabo la obtención de ciertos precipitados. También pueden presentarse por el uso de bases que la correcta utilización farmacéutica en ciertos casos ligada a su punto de fusión en los valores de disolución por pasaje de una forma metaestable a supositorios que se hacen su utilización o que, al ser introducidos. En todo caso es defectuoso.

Es necesario elegir de manera más conveniente para cada caso, aplicando rigurosamente el tratamiento se la someterá para evitar el tipo señalado y, de ser imposible, recurrir a formas metaestables, por el agregado de estabilizadores que se impedirán los cambios no

Índice de este Capítulo

Longitud axial
Área superficial cara del cristal
Longitud axial
Longitud axial
Concentración de solución de interfase (sobre la cara del cristal)
Concentración de solución saturada
Diámetro crítico del núcleo
Corriente de alimentación, para procesos discontinuos expresado en kilogramos o en moles para procesos continuos expresado como kg/h o moles/h
Aceleración de la gravedad; velocidad de crecimiento lineal de cristales
Energía libre
Entalpía
Constante de Boltzmann
Constante para el proceso de fijación de partícula elemental en la cara del cristal
Constante del proceso de nucleación
Longitud del equipo; longitud característica del cristal
Longitud dominante

L_w = longitud media respecto al peso
 L_o = longitud inicial del cristal
 L_p = longitud final del cristal
 n = exponente; número de iones por molécula de soluto
 N = número de núcleos
 N_a = número de Avogadro
 N = densidad de población
 N_o = densidad de núcleos
 p = presión de vapor del líquido
 p_r = presión de vapor de gota de radio r
 p_s = presión de vapor en superficie plana; presión de vapor de la solución saturada
 Q = calor; caudal de alimentación
 r = radio de núcleo
 r_c = radio crítico de núcleo
 R = constante de los gases; relación de pesos moleculares de sal anhidra e hidratada
 S = masa de solución; relación de sobresaturación
 S_o = masa de solución inicial
 T = temperatura
 U = coeficiente total de transferencia de calor
 V = volumen de suspensión
 V_m = volumen molar medio
 W = trabajo de formación de núcleos; masa de cristales
 W_o = masa de cristales inicial
 W_p = masa de cristales final
 $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ = ángulos característicos de estructura cristalina
 δ = espesor
 θ = tiempo de retención
 ν = frecuencia de choques entre partículas
 π = número π
 ρ = densidad
 ρ_L = densidad de líquido
 ρ_r = densidad de vapor
 σ = tensión superficial; energía superficial

BIBLIOGRAFÍA

1. J. Amsler, *Helv. Phys. Acta*, 15, 699 (1942).
2. H. Autenriech, H. Reike y H. Dust, *Chem. Ing. Tech.*, 29, 709 (1957).
3. S. Amelinckx, *J. Chim. Phys.*, 47, 213 (1950).