



Revista Mexicana de Ciencias
Farmacéuticas

ISSN: 1870-0195

rmcf@afmac.org.mx

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
México

Ortiz Lara, Juan Carlos; Balderrabano López, Alejandra
Importancia de las sales orgánicas en la industria farmacéutica
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 48, núm. 1, enero-marzo, 2017, pp. 18
-42
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
.png, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956614003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Revisión bibliográfica

Importancia de las sales orgánicas en la industria farmacéutica

Importance of organic salts in the pharmaceutical industry

Juan Carlos Ortiz Lara,¹ Alejandra Balderrabano López²

¹Sintenovo, S.A. de C.V. Jiutepec, Estado de Morelos, México.

²Vanquish, S.A. de C.V. Jiutepec, Estado de Morelos, México.

Resumen

Las sales orgánicas farmacéuticas son sistemas multicomponentes formados a partir de una sustancia orgánica (sustancia activa o intermediario) y un adecuado contraión. Este tipo de compuestos tienen diversas aplicaciones en el área farmacéutica, una de las más importantes es mejorar la solubilidad en medio acuoso y las propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa. En el área de manufactura la formación - hidrólisis de las sales es una herramienta imprescindible para la purificación de intermediarios y sustancias activas. Concerniendo el ámbito analítico, las valoraciones ácido-base es otra de las aplicaciones en las cuales intervienen este tipo de compuestos. Finalmente, la limpieza de los equipos de fabricación de las sustancias activas es otro campo de aplicación. En esta revisión presentamos el impacto de las Sales Orgánicas en la Industria Farmacéutica.

Abstract

The pharmaceutical salts are multicomponent systems formed by the reaction of an active substance with an adequate counterion. This kind of compounds have several applications in the pharmaceutical industry, they are mainly used for improve the solubility and physicochemical properties of pharmaceutical ingredient in aqueous media. Concerning the synthesis of pharmaceutical ingredients, the formation-hydrolysis of salts are an excellent tool for purification of intermediates and actives substances. In the analytical field, the salts play an important role in the acid-base titration. Finally, the equipment cleaning is other application for this kind of compounds. In this review we show the impact of pharmaceutical salts in pharmaceutical industry.

Palabras clave: sales orgánicas farmacéuticas, solubilidad, purificación, valoraciones ácido base, limpieza de equipos.

Key words: pharmaceutical salts, solubility, purification, acid-base titrations, cleaning equipment.

Correspondencia:

Juan Carlos Ortiz Lara
Sintenovo, S.A. de C.V.
Calle 13 Este, No. 3
Civac, C.P. 62578
Jiutepec, Estado de Morelos, México
Correo electrónico: jcortiz@sintenovo.com.mx

Fecha de recepción: 9 de marzo de 2017
Fecha de recepción de modificaciones: 29 de abril de 2017
Fecha de aceptación: 3 de mayo de 2017

Introducción

El descubrimiento de un nuevo fármaco es a grandes rasgos caracterizado por dos etapas, en la primera se selecciona la “estructura objetivo”. En esta etapa una molécula es elegida en función de sus propiedades farmacológicas dentro de una cantidad importante de sustancias, esta etapa concierne a las sustancias activas innovadoras. En una segunda etapa la forma sólida adecuada (cristal, polimorfo, etc.) es seleccionada. El objetivo en este estadio del desarrollo, es mejorar las propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa, por ejemplo: solubilidad, disolución, permeabilidad, por mencionar solo algunas propiedades. En esta fase del desarrollo un importante número de formas sólidas son evaluadas para proporcionar las características adecuadas a la molécula final.¹ Esta etapa incluye tanto a innovadores como a los medicamentos genéricos.

La forma sólida es la estructura que tiene la sustancia activa a nivel microscópico, esta propiedad puede impactar diversos aspectos como la biodisponibilidad, solubilidad, el tamaño de partícula, flujo, propiedades de fabricación, etc. El caso representativo en el cual la forma sólida tuvo un impacto radical se encontró en el Ritonavir (antiviral), el cual después del lanzamiento presentó problemas de solubilidad asociados a la transformación a un polimorfo más estable.² Este ejemplo manifiesta la facilidad con la que una sustancia

activa puede transformarse de diversas maneras dando origen a lo que se conoce como polimorfos. Alternativamente, una sustancia activa puede hacerse precipitar sin orden alguno, es decir que el sólido se obtenga por precipitación (amorfo). La forma sólida también puede incorporar agua o disolvente a su red cristalina de forma estequiométrica o subestequiométrica (hidratos, hemihidratos, solvatos, etc.). Alternativas farmacéuticas pueden obtenerse utilizando cocristales, que son arreglos entre una sustancia activa y un coformador de cocrystal mediante interacciones de Van der Waals. Si la sustancia activa posee grupos ionizables puede hacerse reaccionar con un adecuado contraión para generar una sal orgánica farmacéutica. En la Figura 1 se recopilan de manera no exhaustiva algunos tipos de formas sólidas que pueden encontrarse en una sustancia activa. Cada una de ellas posee sus ventajas y desventajas, pero la selección final es de acuerdo a las características intrínsecas de la sustancia activa, a las propiedades intelectuales y económicas que están relacionadas con el proyecto.

El objetivo de esta revisión es demostrar la importancia de las sales orgánicas farmacéuticas destacando la influencia que tienen en la solubilidad, las propiedades de obtención, el uso de estos compuestos en la fabricación de sustancias activas, su papel en química analítica y la limpieza de equipos de producción. El periodo de revisión bibliográfica para este trabajo fue principalmente a partir de 1980 y hasta inicio de 2017.

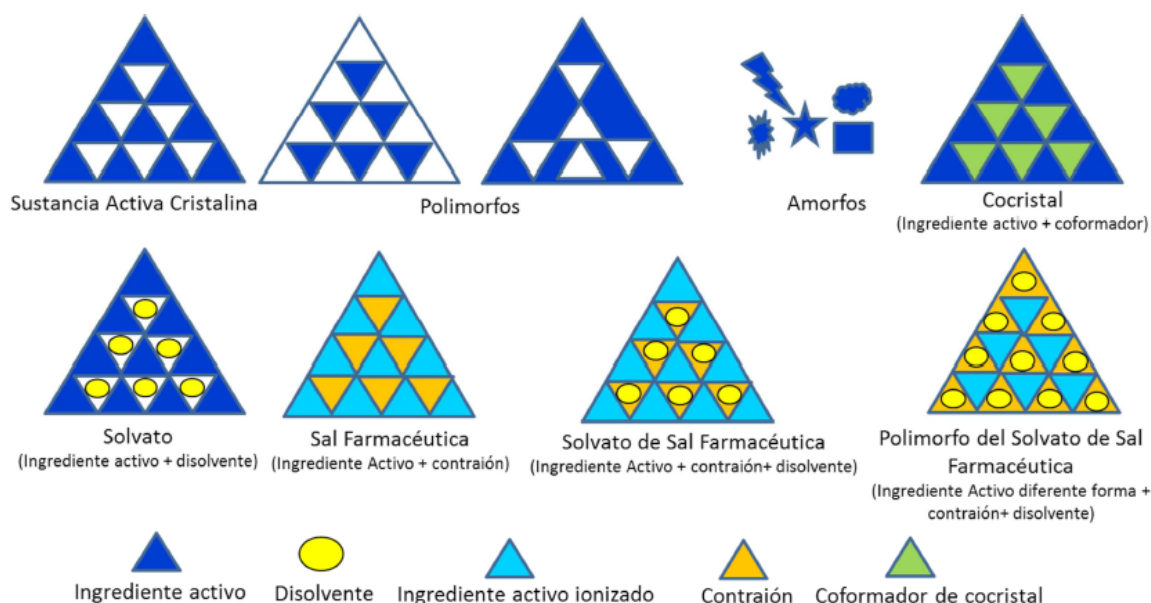


Figura 1. Diferentes formas sólidas de los ingredientes activos farmacéuticos.

¿Porque las sales farmacéuticas son necesarias?

La solubilidad de la sustancia activa en medio acuoso es muy importante para la absorción y en la práctica la mayoría de los fármacos no contienen los grupos adecuados para conferir una buena solubilidad en medio acuoso. Es aquí donde la salificación (formación de una sal orgánica) se presenta como una alternativa. La transformación de una sustancia activa en una sal farmacéutica puede impactar diversos aspectos, como las propiedades fisicoquímicas y especialmente la solubilidad en medio acuoso.

A pesar de que las sales farmacéuticas se conocen desde hace mucho tiempo solo recientemente se ha puesto de manifiesto el uso de diversos contraiones para resolver problemas específicos ya que antes el contraión cloro era muy popular para resolver todas las problemáticas. El uso de las sales no solo tiene impacto en la solubilidad, también otros parámetros pueden ser modificados tales como la higroscopicidad, polimorfismo, ambiente cristalino, obtención, uso de disolventes, procesabilidad, rendimiento, proceso de fabricación y estabilidad que deben ser evaluados concomitantemente.³ El hecho de que aproximadamente

la mitad de las sustancias activas estén comercializadas en forma de sal indica la importancia de esta forma sólida.⁴

Básicamente una sal de principio activo o intermediario está formada por una sustancia activa o intermediario y un contraión. En la Figura 2 se presentan algunas estructuras de sales farmacéuticas comerciales. Por ejemplo, la Sitagliptina (antidiabético) que se hace reaccionar con ácido fosfórico, generando la sal de fosfato. El Omeprazol Magnésico (inhibidor de la bomba de protones) se obtiene cuando la base libre se pone en contacto con cloruro de magnesio. La sal comercial del Sunitinib (anticancerígeno) es la sal de malato. Finalmente, el Metoprolol (antihipertensivo) se comercializa como sal del ácido succínico.

Las sales farmacéuticas tienen otras importantes aplicaciones, por ejemplo en la síntesis de sustancias activas, en este ámbito este tipo de reacciones son cruciales, principalmente debido a que a nivel industrial las purificaciones cromatográficas no son posibles, así que una de las alternativas para el aislamiento de las sustancias activas o intermediarios es la formación-hidrólisis de este tipo de compuestos.

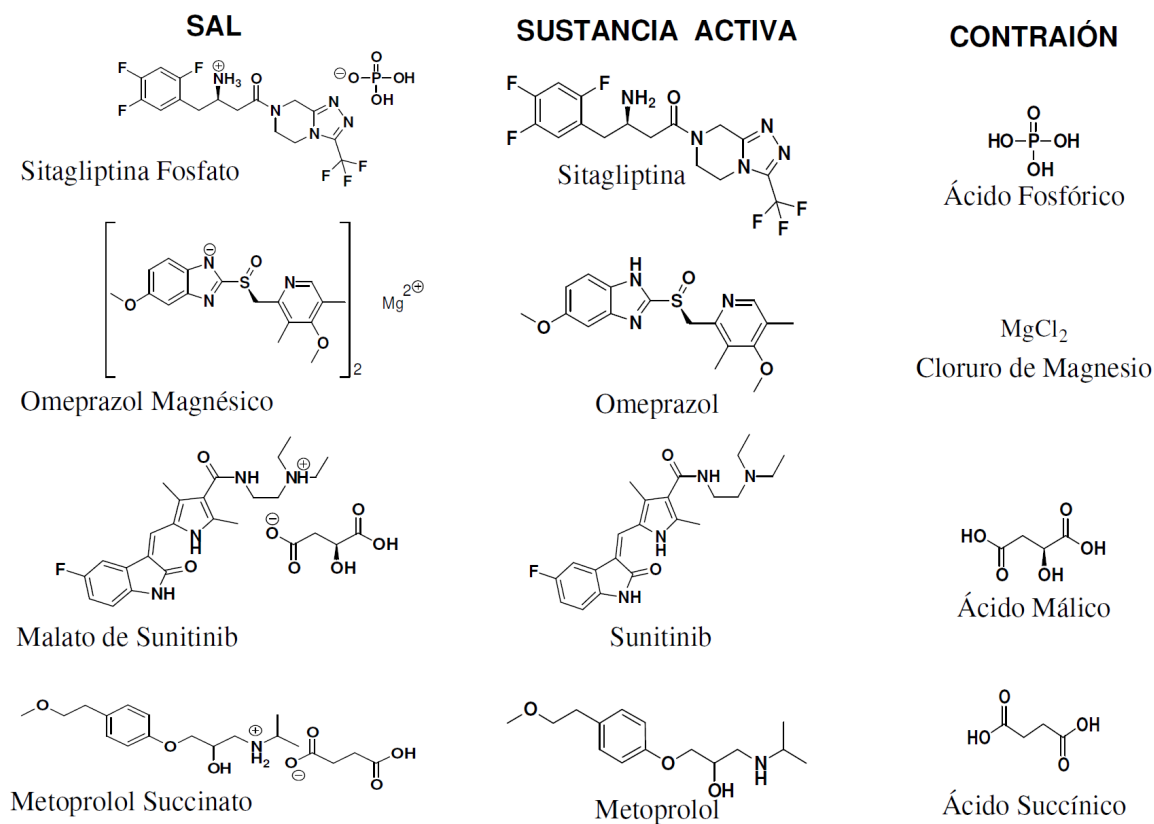


Figura 2. Ejemplos de sales farmacéuticas.

En el campo analítico las sales farmacéuticas también intervienen, específicamente en análisis titulométrico, en concreto en las titulaciones ácido-base. Este análisis se utiliza principalmente para la determinación del porcentaje de base libre y contraiones en las sustancias activas.

Finalmente, la utilización de reactivos formadores de sales es importante al realizar la limpieza de los equipos de manufactura que es una operación de importancia capital en la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura de las Sustancias Activas. El uso de las sales farmacéuticas está resumido en la Figura 3.

Los argumentos antes citados demuestran la importancia de sales orgánicas en la industria farmacéutica. En las siguientes secciones las aplicaciones de este tipo de forma sólida serán desarrolladas.

Conceptos básicos

Las sales orgánicas son muy utilizadas en la industria farmacéutica por lo que es necesario describir algunos conceptos elementales que servirán de ayuda para facilitar la explicación de este tema. Referencias generales acerca de estos principios se reportaron previamente.^{5,6,7}

La popularidad de las sales como forma final de las sustancias activas tiene un lugar privilegiado principalmente debido a:

- La estructura química de la sustancia activa no es alterada
- El efecto terapéutico es el mismo que la base libre
- Los resultados mediante esta técnica son relativamente rápidos
- Mayor solubilidad en soluciones acuosas en comparación con sus respectivas especies neutras
- Las interacciones iónicas en la red cristalina incrementan la afinidad por el agua teniendo repercusión en la humectabilidad

- La presencia de un contraión disuelto en las capas de difusión desplazan el cambio de microambiente de pH alto
- La energía de hidratación del contraión típicamente contribuye a la ganancia neta de energía libre en el proceso de disolución
- Relativa facilidad para formar las sales y en dado caso hidrolizarlas

Como puede observarse las sales poseen propiedades muy interesantes, ¿pero sabemos que es una sal? Dentro de estos lineamientos, Banerjee define a una sal como un sistema multicomponente donde los protones son transferidos de un ácido a una base en un estado iónico.⁸ En las sustancias activas, la sal orgánica farmacéutica está formada por una sustancia activa o intermediario de síntesis y un adecuado contraión. Las sales orgánicas pueden formarse porque muchas de las sustancias activas poseen grupos funcionales de carácter ácido o base débil que pueden ser ionizados. Dentro de los grupos funcionales ácidos podemos mencionar: ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, sulfonamidas y fenoles. En contraparte, los grupos básicos pueden ser aminas (alifáticas, cíclicas), aminopiridinas, aminas aromáticas, etc.. Las estructuras generales de este tipo de compuestos se representan en la Tabla 1. Si una sustancia activa o intermediario de sintético posee alguno de estos grupos funcionales es un potencial candidato a formar una sal orgánica.

Hasta este punto hemos establecido la importancia de las sales y una metodología de desarrollo. El siguiente punto es establecer los requisitos para formar una sal orgánica. Para obtener una sal son necesarios dos requisitos: en primer lugar es necesario contar con grupos ionizables en la sustancia activa o el intermedio. En segundo lugar un contraión compatible con el grupo funcional ionizable es imprescindible. Teniendo en mente esta idea se tienen dos posibles escenarios:

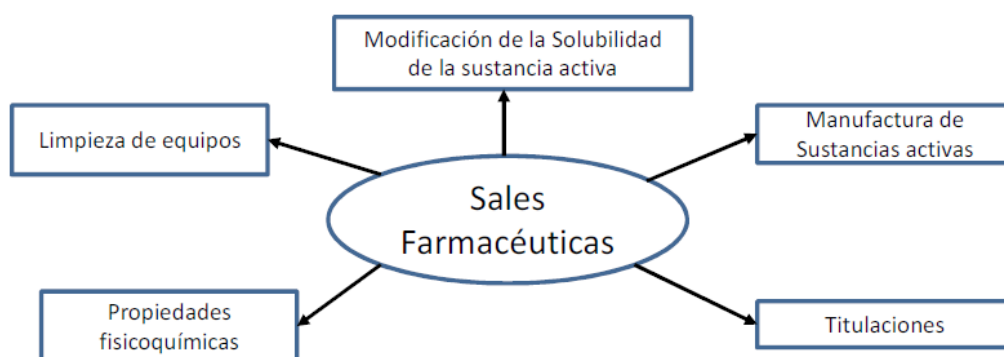



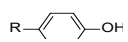
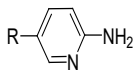

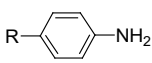


Figura 3. Aplicaciones de las sales farmacéuticas en la Industria Farmacéutica.

Tabla 1. Grupos funcionales en las sustancias activas susceptibles de formar Sales Farmacéuticas.

Ácidos débiles	Ejemplos	Bases débiles	Ejemplos
Ácidos carboxílicos		Aminas alifáticas	$R-NH$
Sulfonamidas		Aminas cíclicas	
Fenoles		Amino piridinas	
Ácidos sulfónicos		Aminas con grupos aromáticos	
R= Ingrediente Farmacéutico			

- Una sustancia activa con un grupo funcional ácido que reaccione con un contraión básico
- Una sustancia activa con un grupo funcional de carácter básico que reaccione con un contraión ácido

Las dos opciones están representadas en la Figura 4, A.

Otro importante requerimiento para que la sal obtenida sea estable es una diferencia de un mínimo de dos a tres unidades de pKa entre la base libre y el contraión.⁹ Esto quiere decir lo siguiente:

- Para un principio activo básico el contraión debe ser de por lo menos 2 a 3 unidades de pH más bajo que la base libre
- Para un principio activo con grupos ácidos el contraión debe ser 2 a 3 unidades más alto que la base libre

Concerniendo la reactividad, la formación de una sal es una reacción reversible, esta propiedad es una gran ventaja de esta metodología y es utilizada para desarrollar procesos de purificación en la síntesis de principios activos. La reacción inversa funciona de la siguiente manera. Una vez formada la sal, la reacción de hidrólisis se lleva a cabo utilizando un reactivo de naturaleza opuesta al contraión, lo que va a generar una sal secundaria que tendrá “capturado” al contraión. Por otra parte, se obtendrá lo que se denomina como “base libre” es decir el principio activo en su forma neutra. En otras palabras, para sales cuyo activo es un ácido es necesario liberarlo con un contraión ácido y en el caso de principios activos con grupo básico es necesario utilizar un contraión básico (Figura 4, B).

La facilidad con que una sal puede ser formada es tal que este tipo de reacción no es considerada como una etapa sintética cuando se somete la documentación de una sustancia activa para ser aprobada por las Autoridades.¹⁰

Desarrollo de una sal orgánica farmacéutica

La estrategia a desarrollar depende de las características de la sustancia activa y de un profundo estudio que incluya todas las variables que pudieran repercutir en cuanto a la sal objetivo, tomando en cuenta parámetros económicos y de propiedad intelectual.

Básicamente la salificación es utilizada cuando se tienen alguno de los siguientes contratiempos con la sustancia activa:¹¹

- Baja solubilidad en medio acuoso
- Problemas de cristalización
- Bajo punto de fusión (inferior a 80 °C)
- Higroscopicidad alta
- Deficiente estabilidad química
- Conflictos con la propiedad intelectual

Cuando una nueva sal es desarrollada, se evalúa cual es la mejor opción en cuanto a forma sólida se refiere (hidrato, solvato, polimorfos, etc.), es decir si las ventajas de la potencial presentación cumple con los requerimientos del proyecto. Otros puntos importantes a tener en cuenta son la presentación farmacéutica, la ruta de administración, etc.

Aunque los conocimientos en cuanto a salificación se refiere son extensos aun no es posible predecir adecuadamente cual es el mejor contraión a utilizar. En el caso de los genéricos la

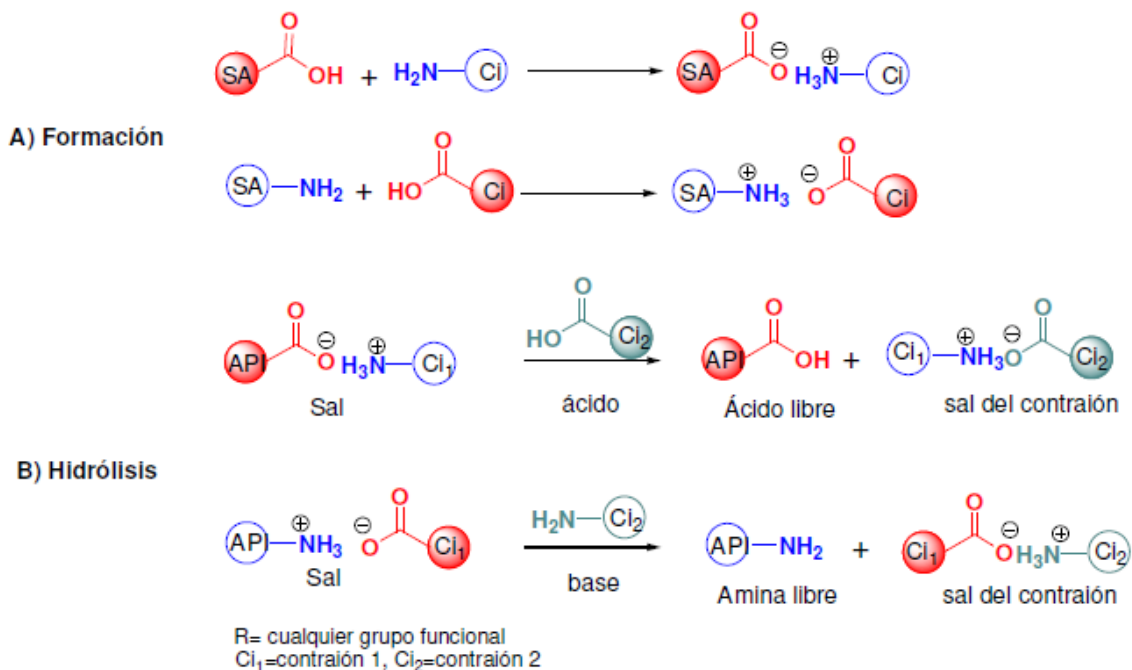


Figura 4. Formación/hidrólisis de las sales farmacéuticas.

nueva sal debe ser estudiada y comparada contra la sustancia activa de referencia. Un aspecto sumamente importante del uso de las sales es que se pueden obtener resultados relativamente rápidos con respecto a las otras metodologías sin modificar la estructura de la sustancia activa y así mismo mantener el efecto terapéutico.

El desarrollo de una sal de una sustancia activa es un proceso complejo que pasa por diferentes fases. En este contexto, Bastin y colaboradores recientemente reportan una descripción acerca de este tema. En esta aproximación primeramente el potencial candidato es evaluado en estudios de preformulación utilizando cantidades muy pequeñas. Las propiedades fisicoquímicas son determinadas (pka, pH, etc.), dentro de estas determinaciones el valor del pka es muy importante ya que es un indicativo para buscar contraíones compatibles, se asume que una diferencia de un mínimo de 2 a 3 unidades es necesaria para generar una sal estable. Una serie de experimentos se realiza con objeto de preparar sales en microescala. Los experimentos se llevan a cabo disolviendo aproximadamente 50 mg de base libre en un adecuado disolvente. De esta mezcla se toman alícuotas pequeñas que se colocan en microplacas. A la base libre disuelta se agregan los potenciales contraíones en concentraciones estequiométricas. Posteriormente diferentes contraíones, concentraciones y disolventes son evaluados hasta encontrar potenciales candidatos que proporcionen

adecuada cristalinidad, solubilidad y propiedades de formulación. Los mejores candidatos avanzan a la siguiente etapa en la cual los resultados obtenidos se confirman sintetizando de 50 a 200 mg de las sales candidatos. En esta etapa se evalúan propiedades como higroscopicidad, estabilidad, perfil de impurezas, etc.. Paralelamente se inicia el desarrollo de métodos para analizar la pureza, identidad, polimorfismo y comprobar la estequiometría del candidato. Finalmente un programa de síntesis para preparar cantidades mayores y llevar a plantas piloto es diseñado para obtener una cantidad importante de sal orgánica de cara a estudios de preformulación y formulación.¹²

Los argumentos previamente descritos nos llevan mencionar algunos de los factores que deben tenerse en cuenta para desarrollar una sal farmacéutica como son:

- Toxicidad del contraíón
- Propiedades fisicoquímicas
- Peso Molecular
- Dosis del ingrediente activo
- Bioequivalencia

Toxicidad del contraíón

Diferentes tipos de sustancias pueden ser utilizadas como contraíones, dentro de este grupo de moléculas podemos mencionar ácidos inorgánicos, ácidos sulfónicos, ácidos

carboxílicos, aminoácidos, hidroxiaácidos, ácidos grasos, etc.. Concerniendo las bases, los contraiones pueden ser aminos orgánicas, sales insolubles, cationes metálicos y aminoácidos catiónicos. La toxicidad del contraión es uno de los principales criterios para el desarrollo de una sal por lo tanto la naturaleza de los reactivos debe ser evaluada. El caso más representativo es el del Litio ya que intrínsecamente es tóxico, de hecho este compuesto es considerado una sustancia activa y es comercializado como Cloruro de Litio. Un dato interesante es que en la fabricación de intermedios de las sustancias activas es posible utilizar sales de Litio.

Retomando la toxicidad de los contraiones Pfankuch y colaboradores han dividido los contraiones en tres categorías.¹³

- **Primera clase:** Son aquellos formadores de sal o contraiones que se encuentran en el organismo humano como metabolitos en los procesos bioquímicos incluyendo clorhidratos y sales sódicas. Su uso no tiene restricciones.
- **Segunda clase:** Son aquellos contraiones que no se encuentran naturalmente, pero tienen baja toxicidad y no exponen problemas de tolerabilidad. Por ejemplo: las sales de ácidos sulfónicos.
- **Tercera clase:** Esta clase de formadores de sales son usados en circunstancias especiales para resolver un problema en particular. Su utilización no es habitual. Por ejemplo, en el Dimenhidrato se ha utilizado 8-Cloroteofilina para compensar el efecto sedante.

Esta toxicidad principalmente es considerada para sustancias activas en las cuales la forma final es una sal, concerniendo la síntesis de intermedios la utilización es menos restrictiva. Teóricamente se podría usar cualquier contraión que fuera compatible con la sustancia activa, no obstante sería necesario justificar el uso en el caso de contraiones poco comunes. Por otra parte en caso de utilizar una sustancia reconocida como segura GRAS¹⁴ (acrónimo de generally recognized as safe) su justificación no es necesaria. La Tabla 2 muestra una lista no exhaustiva de contraiones utilizados para preparar sales farmacéuticas.

Por otra parte Paulekuhn *et al.* reportaron una revisión acerca de las tendencias en contraiones utilizados para la fabricación de sales farmacéuticas hasta 2007.¹⁵ Una información importante obtenida de este estudio es que los clorhidratos y las sales sódicas hasta ese año eran una de las opciones más utilizadas. También se observa una tendencia a utilizar nuevos contraiones, probablemente debido a necesidades específicas de cada proyecto que los contraiones convencionales no proporcionan. Otro dato importante es que alrededor del 50 % de las sustancias activas son comercializadas en forma de sal,

de estos 38.6 % formadas a partir de sustancias activas básicas y 12.8 % a partir de sustancias ácidas.

En 2013 Saal reportó un resumen de las dosis de contraiones utilizados en el Orange Book, con objeto de brindar una referencia con respecto a la evaluación toxicológica de los contraiones en los primeros estadios de desarrollo de los proyectos que utilizan sales farmacéuticas.¹⁶

Tilborg y colaboradores por su parte en 2014 reportaron un resumen de los aminoácidos utilizados como contraiones utilizados en la sales farmacéuticas de sustancias activas tales como antibióticos, antiinflamatorios, etc. En este trabajo se hace referencia a la utilización de este tipo de sustancias como una alternativa debido a sus propiedades zwitteriónicas con objeto de mejorar las propiedades fisicoquímicas de las sustancias activas incluso cuando no tienen grupos ionizables.¹⁷

Hasta este punto hemos considerado conceptos básicos y los primeros estadios en el desarrollo de una sal farmacéutica. En el siguiente apartado se discutirá el impacto de las sales en las propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa.

Propiedades Fisicoquímicas

Cada molécula evaluada para ser un candidato a principio activo debe poseer adecuadas características fisicoquímicas, dentro de las cuales podemos mencionar solubilidad, velocidad de disolución, permeabilidad, estabilidad, propiedades mecánicas, polimorfismo, propiedades de flujo, adecuada compactación, etc.. Cuando el proyecto se encuentra en una fase muy avanzada y es necesario modificar las propiedades de la sustancia activa una de las opciones más rápidas a nivel experimental, económico y temporal, es la salificación de la sustancia activa.

A pesar de ser una interesante alternativa, la transformación del compuesto activo a un compuesto iónico no siempre genera productos con los atributos requeridos. Por ejemplo, el contraión hace disminuir la cantidad de activo, también puede tener impacto en la higroscopicidad o incluso en la estabilidad, solo por mencionar algunos parámetros que pueden ser afectados. En la Tabla 3 se observa un comparativo de las ventajas y desventajas que pueden obtenerse al convertir una sustancia activa a sal orgánica.¹⁸

¿Cuál es el mejor contraión para una sustancia activa? La respuesta no es fácil ya que la elección debe hacerse en función de un estudio previo en el cual se evalúen criterios tales como solubilidad acuosa, cristalinidad, toxicidad, higroscopicidad, poli-morfismo, propiedades de fabricación, intelectuales y económicas.

Tabla 2. Contraiones usados frecuentemente en la preparación de sales farmacéuticas.

Aniones frecuentemente usados							
Tipo	Anión	Estructura	Tipo	Anión	Estructura		
Ácidos Inorgánicos	Cloruro	Cl^-	Ácidos Sulfónicos	Metanosulfonato o Mesilato			
	Sulfato	SO_4^-		Etano sulfonato o Esilato			
	Bromuro	Br^-					
	Fosfato	PO_4^-				Napsilato	
	Nitrato	NO_3^-				Isetionato	
Ácidos Carboxílicos	Acetato					Besilato	
	Propionato			Tosilato			
	Maleato			Estolato			
	Benzoato			Hidroxiácidos y diácidos	Citrato		
	Salicilato				Lactato		
	Fumarato		Glicolato				
	Ácidos grasos	Hexanoato			Tartrato		
Adipato			Palmoato o Embonato				
Octanoato			Malonato				
Decanoato			Succinato				
Oleato							
Estereato							

Tabla 2. Contraiones usados frecuentemente en la preparación de sales farmacéuticas (continuación).

Cationes frecuentemente usados					
Tipo	Anión	Estructura	Tipo	Catión	Estructura
Cationes Metálicos	Sodio	Na ⁺	Aminas Orgánicas	Trietilamina	
	Potasio	K ⁺		Etanolamina	
	Magnesio	Mg ⁺²		Trietanolamina	
	Calcio	Ca ⁺²		N-metil-D-glucamina / (Meglumina)	
	Zinc	Zn ⁺		Etilendiamina	
Amino ácidos: Catiónicos	Arginina			Trometamina	
	Lisina			Colina	
	Histidina				

Tabla 3. Posibles ventajas y desventajas en la formación de sales.

Ventaja	Desventaja
Aumento de la solubilidad	Disminución en la cantidad de activo
Aumento de la velocidad de disolución	Aumento de la higroscopicidad
Punto de fusión alto	Disminución de la estabilidad química
Baja higroscopicidad	Aumento en el número de polimorfos
Aumento de la fotoestabilidad	Disminución de la disolución en el medio gástrico
Mejora del gusto	La solubilidad no es afectada por los buffers
Aumento de la biodisponibilidad	Aumento de la corrosividad
Mejor procesabilidad	Posible desproporción
Fácil síntesis o purificación	Etapas de manufactura adicional
Alternativa en la liberación controlada controlada	Aumento de la toxicidad

Esto habitualmente se realiza al inicio de un proyecto donde hay varios candidatos. La elección se hace en base a las mejores propiedades exhibidas, fácil preparación y costo, no obstante a pesar de estas precauciones en ocasiones es necesario cambiar de sal debido a que se encuentran problemas en el algún punto del desarrollo, esto implica un importante consumo de tiempo para el proyecto.¹⁹

La modificación de las propiedades fisicoquímicas de una sustancia activa mediante la salificación es ejemplificada

con el trabajo reportado por David *et al.* El objetivo de este estudio fue modificar y comparar las propiedades del Gemfibrozil (antihiperlipidémico) en forma libre contra algunas sales.²⁰ En este estudio se prepararon varias sales de la sustancia activa y se examinaron algunas propiedades fisicoquímicas como son la compresibilidad, el punto de fusión, propiedades de compactación, etc. El Gemfibrozil es una sustancia activa con dosis de 300 a 600 mg en capsulas o tabletas. Como contraiones se utilizaron una serie de aminas que incrementan progresivamente la potencial interacción

mediante puentes de hidrógeno y se observó el impacto en las propiedades de compresibilidad. Las aminas utilizadas fueron: Terbutilamina (ningún grupo hidroxilo), 2-amino-2-metilpropanol, 2-amino-2-metil-1,3-diol y Trometamina que tienen 1, 2 y 3 grupos hidroxilos, respectivamente. Los datos obtenidos indican que:

- La densidad aumenta conforme aumenta el peso molecular del contraíón.
- El punto de fusión aumenta mayormente cuando se tiene Trietilamina como contraíón y en menor proporción cuando se tienen dos grupos hidroxilos en la molécula.
- La densidad aumenta con tres grupos hidroxilos y con la Trietilamina es prácticamente la misma que con el compuesto neutro.
- La solubilidad en medio acuoso es mayor con un grupo hidroxilo y no con tres grupos como habría de esperarse.
- El punto de fusión es mayor con el uso de Trietilamina en comparación de grupos hidroxilo.
- El pH es aproximadamente el mismo para las tres sales.
- El módulo de Young no es medible para la base libre y para la sal con un grupo hidroxilo, mientras que para las otras dos sales (2 y 3 grupos hidroxilo) pareciera aumentar conforme aumentan este tipo de grupos.
- El r^2 (coeficiente de determinación) sigue el patrón previo.
- Las propiedades de compactación indican que la base libre

y la sal con un grupo hidroxilo no tienen características adecuadas para la compresión. Mientras que el uso de Trietilamina, aminas con dos y tres grupos hidroxilo exhiben propiedades de compactación adecuada. Los datos reportados se muestran en la Tabla 4.

En la siguiente sección se discutirá el impacto del peso molecular del contraíón en una sal.

Peso Molecular

El peso molecular de un contraíón también tiene impacto en la cantidad de sustancia activa por gramo de producto, por ejemplo una sustancia activa con un peso molecular de 300 g/mol contiene una cantidad diferente de sustancia activa si el contraíón es Cloro (PM=35.45 g/mol) en comparación con un contraíón como el Palmoato (PM=388.37 g/mol) (Figura 5). Esto significa que para la sal de Cloro en un gramo de producto se tendrá 0.87 g de sustancia activa mientras que con el Palmoato se tendrá 0.44 g de sustancia activa disponibles.

Concerniendo la elección de los contraíones básicos y teniendo la premisa de que solamente el peso molecular es la única variable a tomar en cuenta, se elegiría el Sodio por bajo peso molecular y ser un contraíón que se encuentra naturalmente en el organismo humano en comparación con la

Tabla 4. Efecto del contraíón en las propiedades fisicoquímicas del Gemfibrozil.

Compuesto evaluado	Base libre	GtertBA	GAMP1	GAMP2	GTris
Estructura					
Peso Molecular (g/mol)	250.33	323.47	339.47	355.47	371.47
Densidad (g/mL)	1.09	1.04	1.12	1.18	1.20
Punto de fusión (°C)	62 / 64	141 / 146	119 / 122	104 / 106	119 / 121
Solubilidad acuosa (g/mL)	0.0879	24.3	34.7	8.2	22.8
pH en solución acuosa saturada	5.4	7.6	7.7	7.7	7.5
Módulo de Young	No medible	2.5	No medible	7.95	18.8
r^2	-	0.508	-	0.928	0.993
Propiedades de compactación	Difícil Compactación (laminación)	Fácil compactación	Se pega a las caras del molde	Fácilmente compresible	Fuerte Compactación
Sustancia activa		${}^+NHR_1R_2R_3$			

Arginina (amino ácido). Si se tiene la misma sustancia activa con un peso molecular de 300 g/mol, en el caso de tener Sodio como contraión en un gramo de sustancia se tendrá 0.93 g mientras que con un ión como la Arginina tendremos 0.63 g (Figura 5).

Para ejemplificar este apartado una serie de sales preparadas para la Olanzapina (antipsicótico) reportada por Keltjens²¹ permitirán ver el impacto del peso molecular del contraión en la cantidad de sustancia activa. La Olanzapina posee un grupo funcional básico (piperazina) por tal motivo las sales deben formarse mediante el uso de contraiones ácidos. La Tabla 5 muestra las sales sintetizadas en esta patente en las cuales se comparan los pesos moleculares y los gramos teóricos de sustancia activa por gramo de sal orgánica farmacéutica. Los datos indican que la sal de cloruro teóricamente proporcionaría más gramos de sustancia activa por gramo de sal. Adicionalmente este trabajo expone la relativa facilidad con la cual las sales orgánicas pueden ser formadas.

Dosis de la sustancia activa

La dosis de ingrediente activo es otro de los factores importantes para la preparación de las formas farmacéuticas. La dosis depende de la potencia de la sustancia activa, es decir

si la potencia es alta el efecto terapéutico se alcanzará con una cantidad pequeña, por ejemplo tabletas de Risperidona que contienen 2 mg de sustancia activa. En el caso contrario si la potencia es baja el efecto se alcanzará con una dosis mayor, una sustancia activa con esta dosis es el Ácido acetil salicílico cuyas tabletas tienen de 300 a 500 mg de sustancia activa. La Tabla 6 muestra varios ejemplos de sales farmacéuticas con dosis bajas de sustancia activa.²² La cantidad de sustancia activa en un preparado farmacéutico entre otras cosas tiene impacto en las propiedades de flujo, así mismo esta propiedad tiene repercusión en la homogeneidad de la mezcla de excipientes-sustancia activa.

Uso de las sales farmacéuticas para mejorar la solubilidad de los ingredientes farmacéuticos

En lo que concierne a la solubilidad, la principal ventaja de la utilización de sales es el incremento de esta propiedad en medio acuoso, no obstante es necesario mencionar que no solo las sales pueden aumentar la solubilidad de una sustancia activa, de hecho hay toda una serie de metodologías para lograr este objetivo, muchas de ellas basadas en tecnología farmacéutica.^{23,24} En este contexto Perrie y Rodes recientemente reportaron un esquema compilando las posibles alternativas para mejorar la solubilidad de una sustancia activa (Figura 6).²⁵

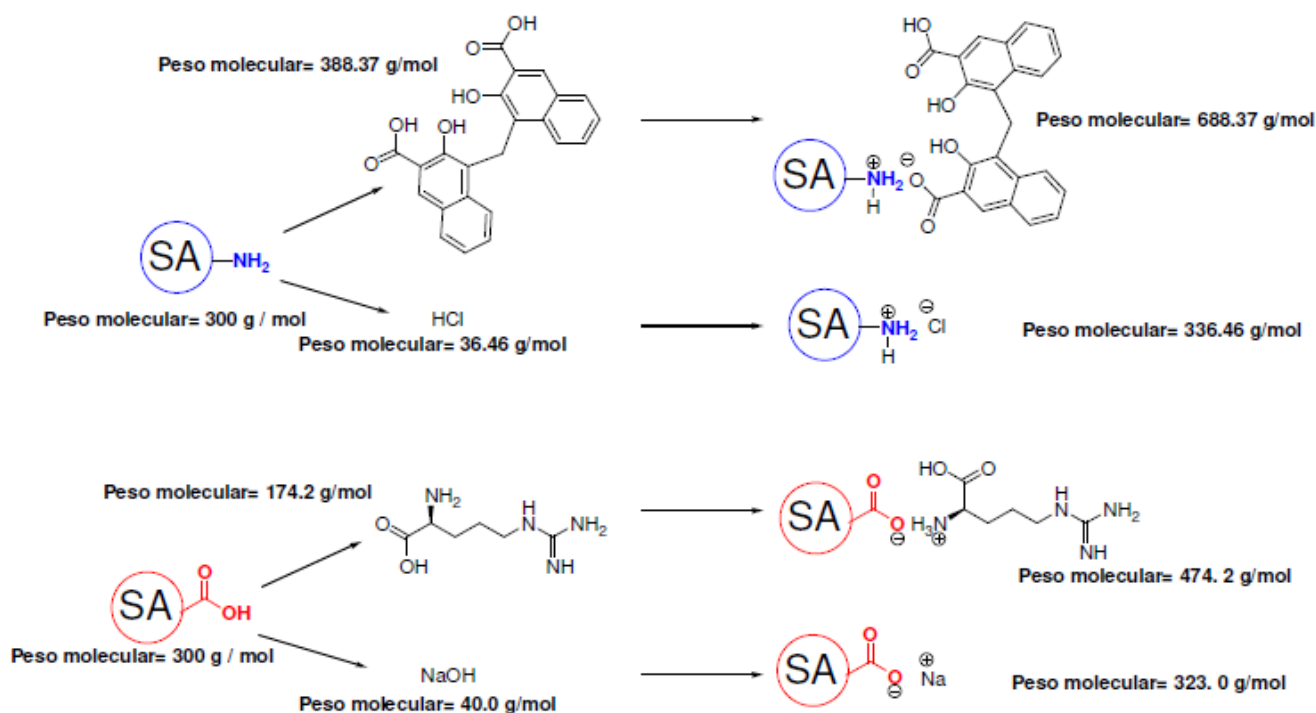
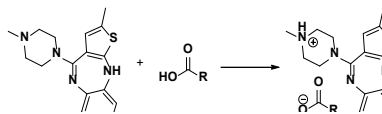


Figura 5. Impacto del peso molecular de los contraiones en las sales farmacéuticas.

Tabla 5: Impacto del peso Molecular del contraión en la cantidad de Sustancia Activa.

				
Ejemplo	Contraión	Peso Molecular contraión	Peso Molecular de la sal correspondiente	Gramos de sustancia activa por gramo de la sal correspondiente
0	Sustancia Activa neutra	-	312.43	1.00
1	Monoclorhidrato	36.46	348.89	0.895
2	Hemisulfato	49.04	361.47	0.864
3	Hemifumarato	58.03	370.46	0.843
4	Hemisuccinato	59.04	371.47	0.841
5	Monoacetato	60.05	372.48	0.839
6	Dihidroclorhidrato	68.92	381.35	0.819
7	Hemiadipato	73.07	385.50	0.810
8	Monoglicolato	76.05	388.48	0.804
9	MonoLactato	90.08	402.51	0.776
10	Monomesilato	96.11	408.54	0.765
11	Monosulfato	98.08	410.51	0.761
12	Hidrogenomalonato	104.06	416.49	0.750
13	Monoesilato	110.13	422.56	0.739
14	Hidrogenmaleato	116.07	428.50	0.729
15	Monobenzoato	122.12	434.55	0.718
16	MonoTartrato	150.09	462.52	0.675
17	Mandelato	152.15	464.58	0.672
18	Monobesilato	158.18	470.61	0.664
19	Tosilato	172.20	484.63	0.645
20	Ascorbato	176.12	488.55	0.639
21	Gluconato	188.26	500.69	0.623
22	Citrato	192.12	504.55	0.619
23	Dimesilato	192.22	504.65	0.619
24	Napsilato	208.23	520.66	0.600
25	Dimaleato	232.14	544.57	0.574
26	Ditartrato	300.18	612.61	0.510
27	Dibesilato	316.36	628.79	0.497
28	Palmoato	388.37	699.79	0.446

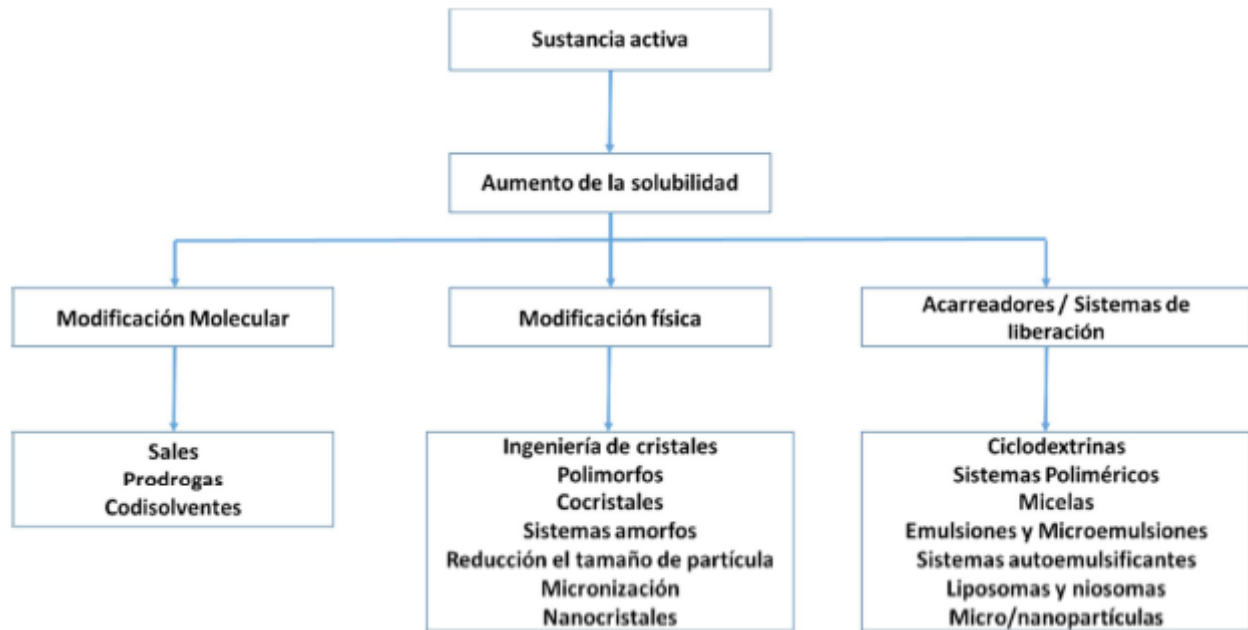


Figura 6. Clasificación de las metodologías para mejorar la solubilidad de una Sustancia Activa.

Tabla 6: Algunas sales farmacéuticas con dosis terapéuticas bajas.

Sustancia Activa	Dosis mg	Actividad terapéutica
Clorhidrato de Betaxolol	10	Antianginal
Metilfenidato	10	Estimulante SNC
Besilato de Mesoridazina	10	Antipsicótico
Sulfato de Morfina	10	Narcótico Analgésico
Clorazepato dipotásico	7.5	Tranquilizante
Enalapril Maleato	5	Antiansiolítico
Maleato de Clorfeniramina	4	Antihistamínico
Risperidona	2	Antipsicótico
Mesilato de Ergoloide	1	Ayudante cognitivo
Etinilestradiol	0.5	Estrógeno

La solubilidad es una variable de suma importancia ya que está estrechamente relacionada con la velocidad de disolución de la misma sustancia activa y así mismo con la absorción en el organismo humano, estos factores son cruciales para

obtener el efecto terapéutico deseado. Otros parámetros estrechamente relacionados con la absorción son:²⁶

- Liberación del fármaco de la forma farmacéutica.
- Mantenimiento del fármaco disuelto en el tracto gastrointestinal.
- Permeación de la sustancia activa a través de las membranas gastrointestinales.
- Metabolismo enterohepático.

En este contexto, la solubilidad está definida como la máxima cantidad de soluto disuelto en una cierta cantidad de disolvente o en una cantidad de disolución a una temperatura definida.²⁷ La farmacopea de los Estados Unidos clasifica la solubilidad de un principio activo en función de los gramos de sustancia disuelta en partes de disolvente y usada solo para términos de cuantificación.²⁸ La Food Drug Administration (FDA) también ha hecho su aporte en cuanto a solubilidad se refiere. Esta clasificación está sustentada en la permeabilidad intestinal (sistema de clasificación biofarmacéutica). Ambas clasificaciones están descritas en la Tabla 7.²⁹

La solubilidad del ingrediente activo es una parte importante durante el proceso de absorción así que cada sustancia activa debe ser evaluada siguiendo los criterios antes mencionados. En un caso ideal la sustancia debería tener una solubilidad de clase 1 (FDA) y muy soluble según clasificación USP, sin embargo en la práctica se estima que alrededor de 40 %

Tabla 7: Clasificación de solubilidades según la FDA y la USP.

USP	Término		Partes de disolvente requeridas por gramo de soluto	
	Muy soluble		Menos de 1	
	Libremente soluble		de 1 a 0	
	Soluble		De 10 a 30	
	Escasamente soluble		De 30 a 100	
	Ligeramente soluble		De 100 a 1000	
	Muy ligeramente soluble		De 1000 a 10 000	
	Prácticamente insoluble		10 000 y más	

FDA	Clasificación	Solubilidad	Permeabilidad
	Clase 1	Alta	Alta
	Clase 2	Baja	Baja
	Clase 3	Alta	Baja
	Clase 4	Baja	Baja

de las nuevas sustancias activas aprobadas son pobremente solubles.³⁰

Aunque como ya se mencionó hay muchas alternativas para mejorar las propiedades de una sustancia activa en cuanto solubilidad se trata, ninguna es tan práctica como la formación de una sal orgánica ya que el uso de un contraión no afecta el efecto terapéutico de la sustancia activa. Las sales farmacéuticas son un tópico de sumo interés por la comunidad científica.³¹ Históricamente Nelson y colaboradores demuestran en 1950 que varias sales de ácidos débiles son absorbidos mejor que sus correspondientes bases libres a un pH gastrointestinal.^{32,33} Teniendo este precedente y a título de ejemplo se cita el trabajo reportado por Sangwan y cols, con objeto de mejorar la solubilidad del Sunitinib (anticancerígeno),³⁴ el cual es conocido por ser una sustancia activa poco soluble. En este estudio cinco sales fueron sintetizadas (Glutarato, Adipato, 4-Hidroxibenzoato, Nicotinato y Sacarinato) y la solubilidad de estos productos se comparó contra la sal comercial. La sustancia activa que sirvió de base para este estudio es comercializada como sal de Malato y tiene una solubilidad de 25 mg/mL en agua desionizada. Los resultados de este estudio muestran que la sal de Adipato aumenta la solubilidad alrededor de 11 veces comparada contra la sal comercial llegando a solubilizar hasta 272 mg/mL en agua desionizada. La sal del ácido Nicótnico

es 6.5 veces más soluble que la sal de Malato y los demás ejemplos son incluso menos solubles. En contraparte el Sunitinib (base libre) solo se disuelve a nivel de 0.048 mg/mL y la sal de Malato 25 mg/mL (Tabla 8). Estos datos indican claramente que la formación de sales es una alternativa para modificar la solubilidad.

El comparativo entre diferentes sales nos lleva a cuestionar la equivalencia entre las mismas que es el siguiente punto que se discutirá en esta revisión.

Bioequivalencia entre sales farmacéuticas

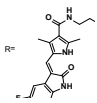
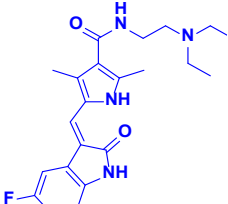

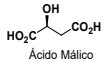
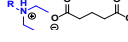
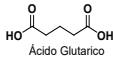
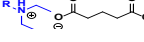
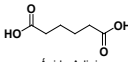
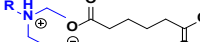
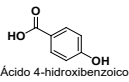
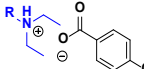

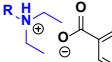

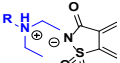
Hay varios conceptos a tener en cuenta cuando se habla de la equivalencia entre las sales farmacéuticas, como son equivalente farmacéutico, alternativa farmacéutica o equivalente terapéutico. Estos conceptos están descritos en el libro naranja y son enunciados a continuación.³⁵

- **Equivalente farmacéutico.** Un medicamento es considerado equivalente farmacéutico si contiene el mismo ingrediente, la misma forma farmacéutica, la misma concentración y fuerza. Estos compuestos son formulados para contener la misma cantidad de ingrediente activo en la misma forma farmacéutica y para cumplir con las mismas u otras especificaciones. A pesar de ello pueden diferir en características como forma, mecanismos de liberación, empaque, excipientes, fecha de caducidad, etiquetaje, etc.
- **Alternativas farmacéuticas.** Son medicamentos que contienen el mismo principio activo, pero pueden ser diferentes sales, ésteres o complejos de la misma sustancia activa, pueden también diferir en la forma farmacéutica o fuerza. Por ejemplo alternativas con liberación prolongada comparados con medicamentos de liberación inmediata.
- **Equivalente terapéutico.** Un medicamento es considerado un equivalente terapéutico solo si son farmacéuticamente equivalentes y su bioequivalencia ha sido demostrada. Se espera que tengan el mismo efecto clínico y perfil de seguridad cuando son administrados a pacientes bajo las condiciones establecidas en la etiqueta.

Por lo tanto las sales farmacéuticas diferentes se clasifican como alternativas farmacéuticas y a pesar de ser diferentes sales, deben exhibir la misma bioequivalencia.

El término bioequivalencia se refiere a la ausencia de una diferencia significativa en las velocidades y proporciones para que al ingrediente activo o alternativas farmacéuticas estén disponibles en el sitio de acción de la sustancia activa cuando es administrado en la misma cantidad molar y bajo las mismas condiciones, en un estudio adecuadamente diseñado.³⁶ En este tipo de estudios un nuevo producto o alternativa farmacéutica

Tabla 8. Modificación de la solubilidad del Sunitinib.

Sunitinib	Contraión	Estructura:		Solubilidad (mg/mL en agua desionizada)	Factor de disolución
	Principio activo neutro			Aproximadamente 0.048	0.0019
	 Ácido Máfico			25 (referencia)	-
	 Ácido Glutámico			6.2	0.25
	 Ácido Adípico			272	10.88
	 Ácido 4-hidroxibenzoico			3.42	0.14
	 Ácido Nicotínico			162	6.48
	 Sacarina			2.0	0.08

es comparado contra el producto del innovador y el resultado debe ser muy similar para verificar que los productos son bioequivalentes.³⁷ En estados Unidos todos los medicamentos bioequivalentes están reportados en el compendio Approved Drug Product with Therapeutic Equivalence³⁸ conocido coloquialmente como el libro naranja.³⁹ Por lo tanto, para que una sal diferente de una sustancia activa pueda considerarse como una alternativa farmacéutica debe hacerse y cumplirse con el estudio de bioequivalencia.

La siguiente sección se enfocará en otra de las más importantes aplicaciones de las sales farmacéuticas, el uso en la purificación de sustancias activas e intermedios.

Uso de las sales farmacéuticas y su uso en la purificación de sustancias activas durante la fabricación

Un tópico muy importante es la utilización de sales orgánicas en la síntesis de sustancias activas. El enlace iónico presente en estos compuestos proporciona diferencias principalmente en la solubilidad *vis a vis* del compuesto neutro, esta característica provee una excelente herramienta en los procesos de purificación tanto de intermedios como de producto final (sustancia activa). Un ejemplo recientemente

reportado ejemplificara este apartado (Figura 7).⁴⁰ El experimento consiste en una disolución de 3 componentes en cloruro de metileno, los compuestos son:

- Ácido cinámico (ácido carboxílico, grupo ionizable)
- *p*-Toluidina (amina, grupo ionizable)
- Anisol (un éter, compuesto sin grupos ionizables)

A simple vista lo primero que se ocurriría es hacer una purificación cromatográfica, sin embargo a nivel industrial el uso de esta técnica no es costoso y es aquí que las sales farmacéuticas intervienen como una alternativa para este tipo de situación.

Primeramente, la muestra problema conteniendo las tres moléculas es lavada con ácido clorhídrico, esto genera la sal de amonio cuaternario en el caso de la amina. El compuesto generado cambia su solubilidad pasando a la fase acuosa y es aislado mediante una decantación. La fase acuosa 1, es tratada subsecuentemente con una disolución de hidróxido de sodio y adición de cloruro de metileno. Con esto se obtiene la base libre (amina), que cambia sus propiedades regresando nuevamente a ser soluble en el disolvente orgánico (fase orgánica 2). Otra

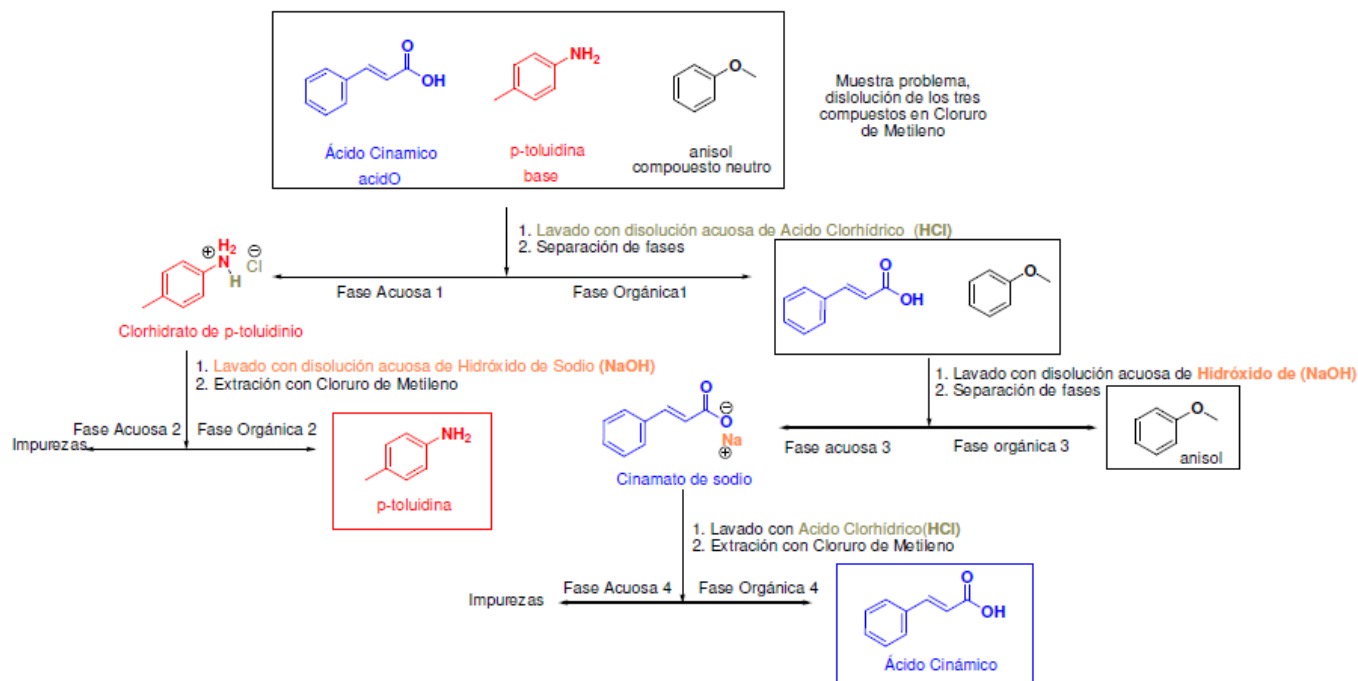


Figura 7. Purificación mediante la formación/hidrólisis de sales en sustancias orgánicas.

decantación aísla el producto en la fase orgánica y mediante eliminación del disolvente se recupera la amina.

La fase orgánica 1 por su parte, contiene el ácido y el éter. Para aislar el ácido es necesario adicionar una disolución de hidróxido de sodio acuoso, esto genera la sal del ácido carboxílico que también cambia sus propiedades de solubilidad, disolviéndose ahora en la fase acuosa. La sal sódica del ácido cinámico es separada del éter mediante decantación. En este punto se tiene: en la fase acuosa 3 la sal del ácido cinámico y en la fase orgánica 3 el éter. A la fase acuosa 2 se le adiciona cloruro de metileno y es tratada con una disolución de ácido clorhídrico, obteniendo el ácido libre que es aislado mediante una decantación adicional. El disolvente orgánico conteniendo el ácido libre es eliminado generando el ácido con una pureza aceptable (fase orgánica 4). A la fase orgánica 2 que contiene el éter se le elimina el disolvente. El producto es aislado mediante una destilación. Esta operativa está descrita en la Figura 7.

El ejemplo descrito expone las virtudes de la purificación mediante la formación de sales orgánicas. Una aproximación similar es utilizada en la manufactura de los ingredientes farmacéuticos (Figura 8) ya que la mayoría de estas moléculas contiene grupos salificables. Una reacción es iniciada con objeto de obtener un intermediario o una sustancia activa (a). La reacción raramente es obtenida al 100 % por lo tanto,

una vez concluida se tiene el producto y un porcentaje de subproductos. En otras palabras al final de la reacción tenemos (b):

- Producto
- Impurezas orgánicas
- Impurezas inorgánicas

Para iniciar el proceso de purificación es necesario agregar un disolvente y un adecuado contraión. Esto genera la formación de una sal orgánica soluble en medio acuoso. En este punto del proceso, el producto se encuentra en forma de sal junto con las impurezas inorgánicas en la fase acuosa y las impurezas orgánicas en la fase orgánica (c). La eliminación del disolvente orgánico mediante una decantación elimina las impurezas orgánicas (d) manteniendo el producto como sal y las impurezas inorgánicas en la fase acuosa (e). En la siguiente etapa se realiza la hidrólisis de la sal orgánica mediante la adición de un reactivo opuesto al contraión generando el producto en su forma neutra (f), el cual ha cambiado sus propiedades de solubilidad y ahora está disuelto en la fase orgánica. Una nueva decantación purifica el producto, eliminando en la fase acuosa las impurezas inorgánicas (g). En la fase orgánica el producto de interés es obtenido con puridades remarcables (h). Una cristalización o simplemente una precipitación proporciona el producto deseado con buenos grados de pureza (Figura 8).

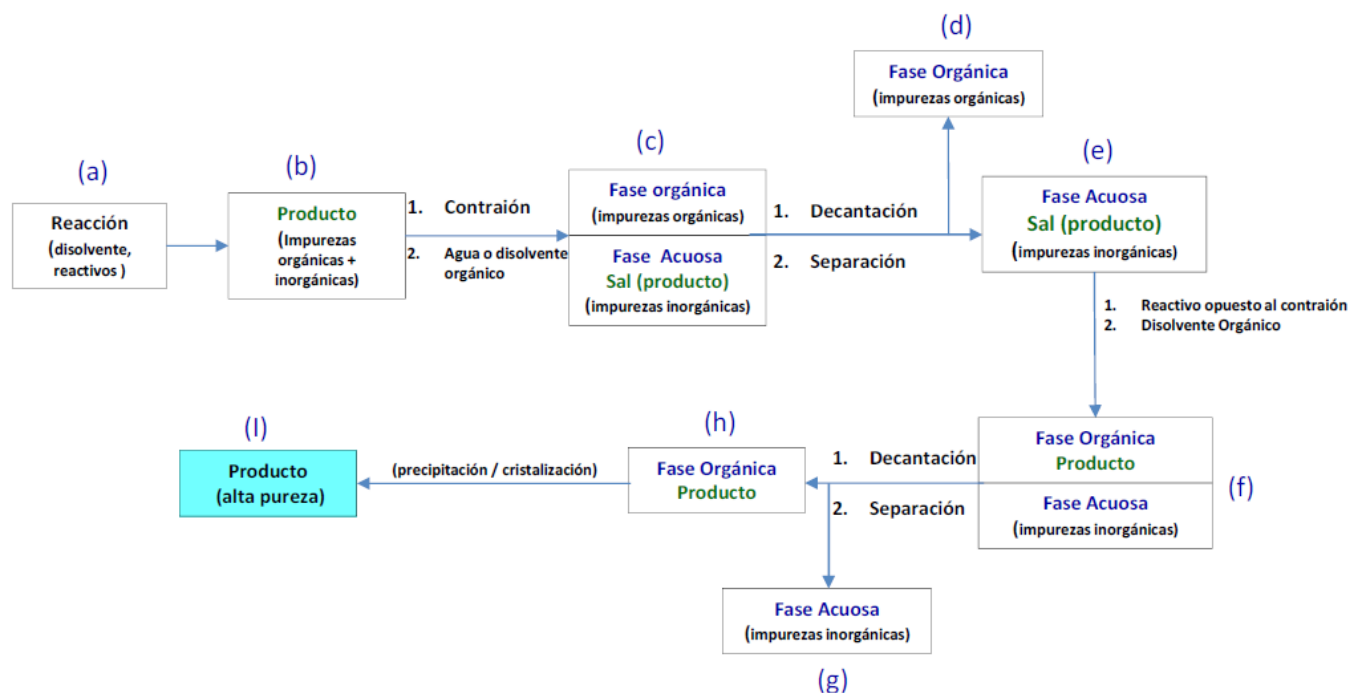


Figura 8. Esquema típico de purificaciones mediante el uso de sales.

La formación / hidrólisis es una operación unitaria utilizada en la fabricación de sustancias activas ya que este tipo de reacciones son muy efectivas para purificar intermedios y productos finales de manera relativamente fácil y con costos asumibles para el proceso. A continuación algunos ejemplos expondrán la utilidad de esta metodología.

Concerniendo el Omeprazol Magnésico (inhibidor de la bomba de protones), la síntesis se realizó mediante un intercambio de catión. En el ejemplo descrito el Omeprazol base es puesto en reacción con hidróxido de sodio acuoso generando la sal sódica correspondiente, después cloruro de metileno es adicionado a esta mezcla de reacción. Una separación de fases se realiza y materias primas sin reaccionar e impurezas orgánicas son eliminados en la fase orgánica. La sal sódica esta disuelta en la fase acuosa, a esta última se le adiciona una disolución acuosa de Cloruro de Magnesio. La sal Magnésica a su vez precipita conforme avanza la adición y se aísla por filtración como un sólido amorfo. Es importante remarcar la insolubilidad de la sal de Magnesio en agua, probablemente debido a que es un dímero ya que el Magnesio es bivalente (Figura 9, A).⁴¹

Durante la optimización del proceso para obtener Clorhidrato de Raloxifeno (modulador de los receptores de estrógeno) se incluyó un paso sintético concerniendo una sal orgánica. En esta puesta a punto la desprotección de los dos grupos fenoles

de la molécula se efectuó mediante la acción de hidróxido de potasio (previo estudio), la reacción genera la sal de difenolato potásico. Una vez concluida la reacción el pH del medio fue llevado a 11 y el sólido precipitado se aisló mediante filtración eliminando las impurezas inorgánicas en las aguas madres. El sólido húmedo obtenido se pone en reacción en una mezcla de metanol /agua, la cual se calienta y decolora con carbón activo. La solución obtenida se filtra y el pH de la disolución resultante fue ajustado a 2 unidades con ácido clorhídrico a una temperatura de 65 / 70 °C. En esta etapa se hidroliza la sal del fenolato y se forma la sal de clorhidrato. La mezcla de reacción fue enfriada y se adicionó más agua, se mantuvo el enfriamiento a 0 / 5 °C para favorecer la cristalización de la sal. El producto se aísla mediante filtración, el cual después de secar se obtiene con una pureza de 99.9 %. Este estudio pone de manifiesto el control exhaustivo de las condiciones de reacción para cambiar la solubilidad de las sales orgánicas obtenidas, incluso en medio acuoso. Es destacable el hecho de que el Raloxifeno posee una proporción orgánica considerable con respecto a la parte iónica (Figura 9, B).⁴²

Con el objeto de mejorar el proceso de obtención del Gemfibrozil (antihiperlipidémico) se utilizó la formación de una sal sódica a partir del éster de isobutilo correspondiente. La hidrólisis / formación de sal se efectuó poniendo en reacción el éster correspondiente en tolueno y agua. Hidróxido de sodio se adicionó y la mezcla se calentó a reflujo, generando

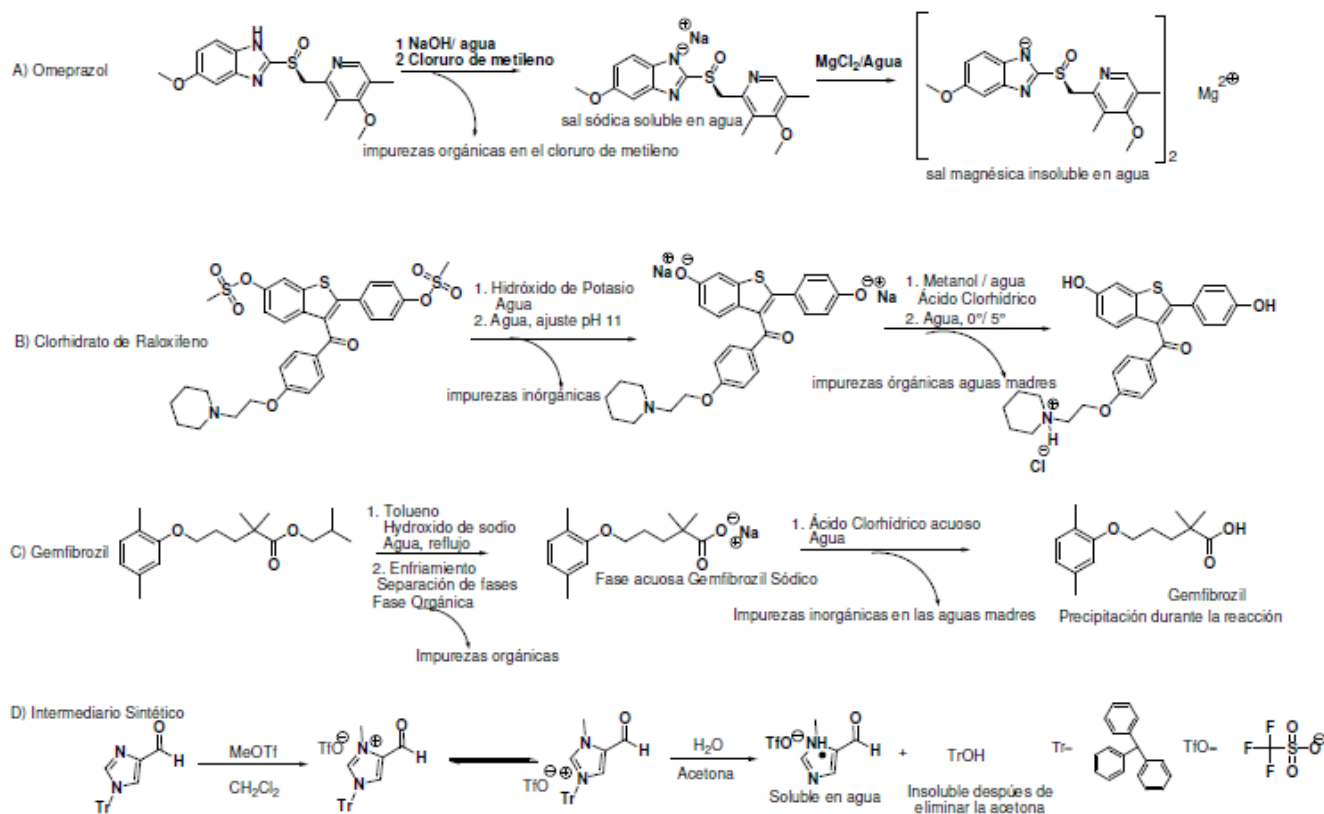


Figura 9. Ejemplos de sales utilizadas en la fabricación de intermedios o sustancias activas.

la sal sódica. El hidróxido de sodio en exceso se retira por decantación. La sal sódica se separa mediante una decantación adicional de la fase acuosa y las impurezas se quedan en la fase orgánica. El Gemfibrozil se obtuvo por precipitación una vez hidrolizada la sal con ácido clorhídrico en el medio de reacción. El producto se obtuvo con una pureza de 100 % (hplc) (Figura 9, C).⁴³

Otro ejemplo se reportó utilizando sales orgánicas para la preparación de sales del 1-Methyl-5-acilimidazol que es un importante intermediario sintético para la síntesis de productos naturales. El proceso descrito envuelve la reacción del triflato de metilo (contraíón) que forma la sal correspondiente en cloruro de metileno. Después de aislar el intermediario mediante intercambio de disolvente (cloruro de metileno por hexano) el producto precipita en el medio de reacción y se aísla por filtración. En una segunda instancia el intermediario obtenido es puesto en reacción utilizando agua y acetona como disolventes con objeto de eliminar el trifenilmetanol que funge como grupo protector del grupo imidazol. La reacción de desprotección proporciona el compuesto deseado y trifenilmetanol que precipita parcialmente en el medio de reacción, este

subproducto es totalmente precipitado al eliminar la acetona mediante destilación. El trifenilmetanol es eliminado mediante filtración. El producto es aislado por liofilización (Figura 9, D).⁴⁴

Muchos ejemplos descritos en la literatura son realizados a nivel laboratorio, es decir a nivel de gramos, en lo que concierne a la industria este tipo de reacciones se hacen por cientos de kilogramos incluso toneladas, en reactores que varían de capacidad desde cientos hasta miles de litros y en donde la reacción de salificación juega un papel preponderante en la purificación de intermedios así como de sustancias activas.

A pesar de ser una reacción muy utilizada a nivel industrial, en muchas ocasiones las reacciones de formación de sales no son tan evidentes, sobre todo a nivel de patentes, motivo por el cual pasan desapercibidas y en muchas ocasiones infravaloradas. Esto se debe principalmente a que la información generada es propiedad intelectual, así que toda la documentación tales como: técnicas de fabricación, reportes de desarrollo y sumisiones regulatorias son mantenidas con un carácter confidencial.⁴⁵

En los siguientes párrafos discutiremos otro campo en el que las sales orgánicas farmacéuticas son utilizadas: el análisis titulométrico.

Rol de las sales farmacéuticas en el análisis titulométrico

Una de las propiedades más importantes de las sustancias farmacéuticas es la pureza, aunque hay varias metodologías para determinar este parámetro, la más popular es mediante el análisis titulométrico. Incluso con el rápido desarrollo de la cromatografía de alta resolución más del 40 % de moléculas de bajo peso molecular son determinadas por titulometría.⁴⁶ La popularidad de esta técnica es debido a los siguientes factores:

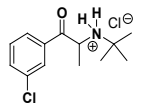
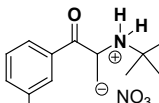
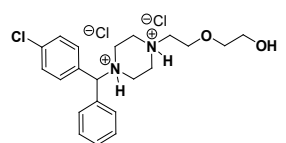
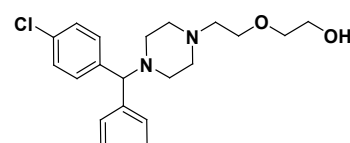
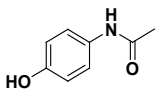
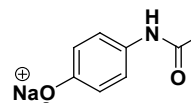
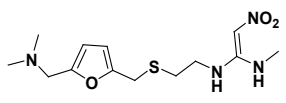
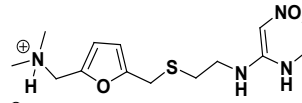
- No requiere instrumentación compleja
- Los análisis son relativamente económicos
- Los tiempos de análisis son cortos
- Los resultados tienen adecuada exactitud

Aunque hay varios tipos, la atención será centrada en las valoraciones ácido-base⁴⁷ ya que las reacciones para formar e hidrolizar sales son el fundamento de este tipo de análisis. Una importante cantidad de sustancias activas tienen grupos ionizables, así que esta propiedad se aprovecha para el desarrollo de valoraciones con objeto de determinar la pureza del compuesto problema, llámese intermediario, principio activo o forma farmacéutica. Una valoración o titulación es

el tratamiento de una sustancia de concentración desconocida en una solución (el valorado) con una adecuada solución estandarizada que contiene un reactivo (el valorante), el punto final de la reacción es determinado instrumentalmente o visualmente con la ayuda de un adecuado indicador.⁴⁸ En el caso de las sustancias activas, la base libre o la sal de concentración desconocida es disuelta en un adecuado disolvente. La base libre se hace reaccionar con un valorante es decir, un contraión en disolución de concentración conocida que reacciona de forma estequiométrica. Al conocer la cantidad de reactivo valorante indirectamente se sabrá la cantidad de sustancia activa o intermedio que contiene la muestra expresado en porcentaje. Aun hoy en día esta metodología es muy utilizada en el análisis de las sustancias activas, 4 ejemplos descritos en la literatura expondrán esta aplicación (Tabla 9).

El primer ejemplo muestra la titulación del Clorhidrato de Bupropionato (antidepresivo), en el cual el contraión cloruro se valora con nitrato de mercurio, utilizando una mezcla de indicadores difenilcarbazona y azul de bromofenol. Durante la valoración, primeramente se efectúa un intercambio de contraión (cloro por nitrato) utilizando ácido nítrico. La segunda etapa es la valoración del cloruro libre con nitrato de mercurio generando cloruro de mercurio, la estequiometría de la reacción es 2 a 1 (principio activo: nitrato de mercurio).

Tabla 9: Ejemplos de determinaciones titulométricas ácido base.

Ejemplo	Sustancia activa (concentración desconocida)	Valorante (concentración conocida)	Reacción Ácido Base o Hidrólisis (concentración conocida)
A	 Bupropion Hidroclorhidrato	Hg(NO ₃) ₂	$1/2 \text{ Hg}(\text{Cl})_2 +$ 
B	 Dihidrocloruro de Hidroxizina	2NaOH	$2\text{NaCl} +$ 
C	 Acetaminofen	NaOH	$\text{H}_2\text{O} +$ 
D	 Ranitidina	HClO ₄	

El método descrito es aplicable en un rango de 2 a 20 microgramos y se probó en muestras comerciales dando como resultado buena precisión, exactitud y adicionalmente no se observaron interferencias (Ejemplo A, Tabla 9).⁴⁹

Alternativas analíticas siempre son necesarias, en este contexto se reportó el desarrollo de un método de valoración para el Clorhidrato de Hidroxizina (antihistamínico). El método está basado en la hidrólisis de la sal orgánica mediante la acción del Hidróxido de Sodio utilizando fenoltaleína como indicador y en un medio etanólico previamente neutralizado. El método fue probado en un rango de determinación del principio activo de 2 a 20 microgramos de sustancia activa y proporcionó resultados análogos a los obtenidos con métodos de referencia. Adicionalmente, el método desarrollado se validó, asegurando con esto su exactitud, precisión y selectividad. La reacción llevada a cabo esta descrita en el ejemplo B (Tabla 9).⁵⁰

Otro ejemplo se desarrolló para determinar la concentración de Acetaminofén (analgésico, antipirético), la mayor ventaja de este procedimiento es evitar la hidrólisis de la amida utilizando el grupo fenol presente en la molécula. Este procedimiento se realizó con titulometría termométrica y utilizando una disolución de hidróxido de sodio. La muestra se coloca en el aparato y se utiliza agua como disolvente, posteriormente se adiciona una disolución de hidróxido de sodio (valorante), generando la sal sódica correspondiente. La cantidad de calor generada durante este proceso se midió con el valorador termométrico. El procedimiento se puso a prueba en la determinación de Acetaminofén como sustancia activa y también en tabletas conteniendo excipientes como almidón, lactosa y talco. Los resultados no mostraron interferencia con estos excipientes. La reacción llevada a cabo en este proceso esta descrita en el ejemplo C (Tabla 9).⁵¹

El último ejemplo concierne la titulación de Ranitidina (antiácido), este ingrediente farmacéutico fue valorado con ácido perclórico en un medio no acuoso (ácido acético glacial) lo que da origen a la sal correspondiente, para determinar el punto final se utilizó violeta cristal como indicador. El método analítico es aplicable en la determinación de sustancia activa en un rango de 1 a 15 miligramos. Al igual que en los otros ejemplos este método sirve para determinar el activo en forma pura y en la forma farmacéutica. La reacción global de esta titulación esta descrita en el ejemplo D (Tabla 9).⁵²

Los ejemplos citados demuestran la capacidad de las sales orgánicas como alternativa en el desarrollo de nuevas metodologías de valoración. Otros ejemplos pueden ser consultados en las monografías de las Farmacoformas ya que

esta aplicación no está limitada al desarrollo de nuevos procedimientos.

Utilización de sales en la limpieza de equipos de fabricación de sustancias activas

Otro tópico de mucha importancia es la limpieza de equipos durante la fabricación de sustancias activas, en los cuales se realiza la transformación de materias primas a intermediarios o ingredientes activos. La fabricación se lleva a cabo en diversos equipos como reactores, centrifugas, secadores, homogeneizadores, etc.^{53,54} Una vez terminada la fabricación del producto invariablemente quedan residuos de reacción en los equipos y es necesario limpiarlos, ya que de otra manera la contaminación cruzada y crecimiento bacteriano sería inminente. La limpieza de los equipos ampara la calidad del producto y por ende la seguridad del paciente. Esta operación varía en función de los productos a fabricar, por ejemplo, en una planta monodedicada es necesario hacer limpiezas cada determinado número de lotes, mientras que en una planta multipropósito es necesario realizar la limpieza cada que se cambia de producto. La limpieza forma parte de las Buenas Prácticas de Fabricación (ICHQ7)⁵⁵ así que cada vez que se termina de fabricar un producto es necesario limpiar los equipos mediante procedimientos estandarizados y después verificar que estén libres de contaminantes mediante técnicas analíticas (HPLC, cromatografía en capa delgada, etc.).

¿Pero en donde intervienen las sales en el proceso de limpieza? Los residuos de los equipos (materias primas, intermedios, productos de degradación, etc.) se deben eliminar mediante el uso de reactivos que puedan formar sales con las sustancias residuales mediante una reacción ácido-base. Como ya se ha mencionado precedentemente el enlace iónico tiene impacto principalmente en la solubilidad en agua, así que cuando se utiliza un reactivo de limpieza primeramente reacciona con los grupos ionizables de los residuos (aminas, ácidos carboxílicos, fenoles) generando sales orgánicas que son solubles en agua. En segundo lugar, los reactivos de limpieza también pueden degradar los residuos a moléculas con potenciales grupos ionizables por ejemplo, residuos de ésteres pueden ser hidrolizados a ácidos carboxílicos. Ambas vías mediante el uso de Hidróxido de Sodio. Otro ejemplo es un grupo aldehído que puede oxidarse a un ácido y producir una sal con el contraión adecuado. En ambos casos la formación de sales es una alternativa para la limpieza exhaustiva de un equipo de fabricación. La Figura 10 resume el uso de la formación de sales en la limpieza de equipos.

En la práctica soluciones básicas o ácidas son utilizadas, los equipos son llenados con agua y el contraión es adicionado. Las soluciones son calentadas para favorecer las reacciones.

Dentro de los ácidos más comunes que se utilizan en este tipo de limpiezas se pueden mencionar: el Acético, Peracético, Fosfórico y Clorhídrico, respecto a las bases las más utilizadas son Hidróxido de Sodio y el Hipoclorito de Sodio,⁵⁶ aunque esta operación pareciera carecer de importancia, en realidad no es así ya que es un requisito para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de Sustancias Activas.

Habiendo descrito las diversas áreas en las que intervienen las sales farmacéuticas únicamente resta por proporcionar una perspectiva de la síntesis de este tipo de compuestos.

Síntesis

La complejidad de la síntesis de una sal farmacéutica depende del objetivo que tenga el producto final. Por ejemplo, para un principio activo características bien definidas son requeridas, ejemplos de estos parámetros son: polimorfismo, tamaño de partícula, grado de hidratación, perfiles de impurezas, etc.

En el caso de experimentos aislados en el cual el objetivo de la síntesis es limitado, las condiciones son menos restrictivas y algunas propiedades pueden pasar a segundo término. Por ejemplo, la obtención de un sólido para realizar pruebas posteriores. Otro importante parámetro a tener en cuenta es la propiedad intelectual, ya que en ocasiones una ruta de preparación puede estar protegida, en vista de lo cual es necesario idear un procedimiento para lograr el mismo objetivo por una vía diferente, esto tiene aplicación principalmente en la síntesis de genéricos.

Básicamente, la síntesis de una sal orgánica consiste en poner en reacción el intermedio o principio activo que contenga grupos susceptibles de ser ionizados en un adecuado disolvente y adicionar el contraión. Esto eventualmente proporcionará la sal orgánica. Algunos procedimientos de preparación se reportaron por Wermuth and Stahl.⁵⁷ Nuevos

procedimientos que protejan una variable específica también pueden desarrollarse. Por ejemplo, el nivel de hidratación en la reacción pueden afectar las propiedades del producto final. Es evidente que en esos casos el uso de agua como medio de reacción no es viable. Para evitar el uso de agua se pueden utilizar disolventes orgánicos secos en los cuales el contraión se encuentre disuelto. La utilización de isopropanol saturado con cloruro de hidrógeno es una alternativa para preparar un Clorhidrato anhidro. Este método se utilizó para la preparación de Clorhidrato de Ropivacaina anhidro (anestésico).⁵⁸

Si el uso de agua no genera complicaciones, los contraiones pueden ser disueltos en agua. Por ejemplo Ácido Clorhídrico o Hidróxido de Sodio son reactivos comunes para salificar una sustancia orgánica. Un ejemplo se reportó para el aislamiento de una sal sódica de Tenatoprazol (inhibidor de la bomba de protones) utilizando hidróxido de sodio acuoso.⁵⁹

El polimorfismo juega un rol crucial en el desarrollo de nuevas moléculas con actividad terapéutica. Existen diferentes formas de preparar diferentes formas cristalinas. Elati y colaboradores describieron diferentes procedimientos para obtener polimorfos de Donoprezil (tratamiento del Alzheimer y la demencia senil).⁶⁰ Estas aproximaciones son:

- hacer reaccionar los componentes en medio acuoso
- cristalizar las sales en varios disolventes
- cristalizar las sales en mezclas de disolventes
- preparar las sales en diferentes mezclas de disolventes y precipitarlas/cristalizarlas con la ayuda de disolventes de diferente polaridad
- suspender la sal en varios disolventes
- disolver la sal en un disolvente o mezcla seguida por evaporación

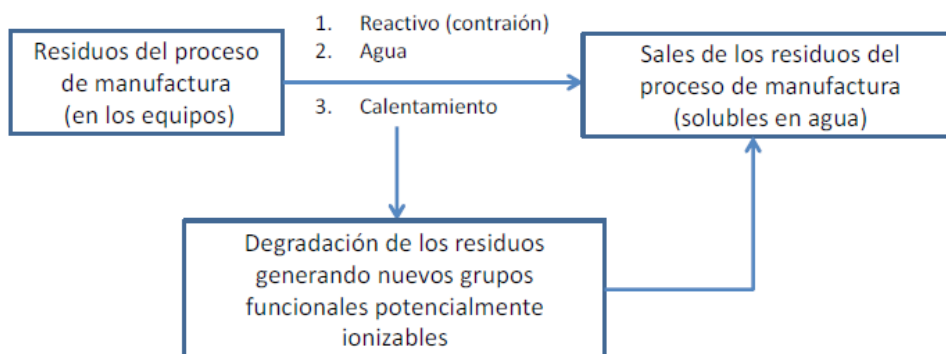


Figura 10. Esquema de formación de sales durante la limpieza de un equipo después de la fabricación de un intermedio o principio activo

Adicionalmente a este tipo de operativas la utilización de siembras puede controlar en la obtención del polimorfo deseado. Un ejemplo de este tipo de metodología se reportó para el Cloruro de Prasugrel (antiplaquetario).⁶¹

La preparación de sólidos amorfos también es una alternativa para mejorar la solubilidad o por infringimiento de patentes. Este tipo de productos es obtenido por precipitación, por lo tanto es necesario preparar la disolución de la sal y precipitarla sobre un disolvente donde sea insoluble. El procedimiento puede ser invertido, es decir adicionar la sal en disolución sobre un disolvente donde sea insoluble. Este tipo de técnica se reportó para el Montelukast Sódico (antiasmático).⁶²

La forma cristalina de las sales es una de las opciones que genera productos con características adecuadamente controladas mediante los parámetros habituales (saturación, rampas de enfriamiento, siembra, etc.). Ejemplo de este tipo de cristalización se reportó para el Palbociclib (anticancerígeno).⁶³

Otra alternativa para la salificación de un principio activo es la sustitución del contraión, el Omeprazol Magnésico (inhibidor de la bomba de protones) se ha preparado mediante esta metodología, sustituyendo el catión Sodio por Magnesio.⁶⁴ Un resumen de las vías disponibles para la síntesis de sales orgánicas esta descrito en la Figura 11.

Determinación de la estructura de las sales farmacéuticas

La elección de la adecuada forma sólida tiene una importancia crucial para la eficacia terapéutica, biodisponibilidad, proceso de manufactura y estabilidad. La forma sólida es un parámetro que está regulado por la ICH Q6.⁶⁵ A semejanza de otras estructuras cristalinas, las sales farmacéuticas pueden existir como polimorfos, solvatos, hidratos, etc, que deben ser caracterizadas adecuadamente. Cada forma cristalina

tiene características físico químicas definidas, por ejemplo, punto de fusión, difracción de rayos X, espectro de infrarrojo, morfología, solubilidad, estabilidad, etc.. Las principales metodologías para determinar la estructura son: calorimetría, difracción de rayos X, microcalorimetría, termogravimetría, infrarrojo, microscopia de placa caliente y combinaciones de estas metodologías. Giron en 2003 publicó un artículo acerca de la caracterización de sales de sustancias activas. En este trabajo se compararon diversas sales de sustancias activas evaluando parámetros fisicoquímicos. Las estructuras químicas de las sustancias activas no están descritas, no obstante los ejemplos citados exhiben claramente diferencias entre las diferentes sales y su impacto en una variable específica, por ejemplo punto de fusión, morfología, solubilidad, higroscopicidad, polimorfismo, etc.⁶⁶

Retos analíticos

Una vez finalizada la síntesis de las sales orgánicas farmacéuticas deben ser analizadas como cualquier sustancia activa e inexorablemente el análisis debe cumplir con todos los parámetros estipulados en su especificación. Hoy en día las sales orgánicas farmacéuticas provienen de sustancias activas que tienen estructuras más sofisticadas que solo pueden ser sintetizadas utilizando reactivos y operaciones unitarias igualmente complejas. Estos reactivos inevitablemente generan impurezas que deben ser limitadas y cuantificadas para estar en concordancia con las reglamentaciones establecidas (ICH). Dentro de las impurezas a controlar se pueden mencionar impurezas genotóxicas, quirales, disolventes residuales, formas cristalinas (polimorfos, solvatos, etc.). Muchas veces los límites para estos compuestos son extremadamente restrictivos incluso del orden de partes por millón, por lo que ha sido necesario el avance de las metodologías para determinar impurezas en concentraciones extremadamente pequeñas, que permitan la identificación y cuantificación de todas y cada una de las impurezas presentes en un lote

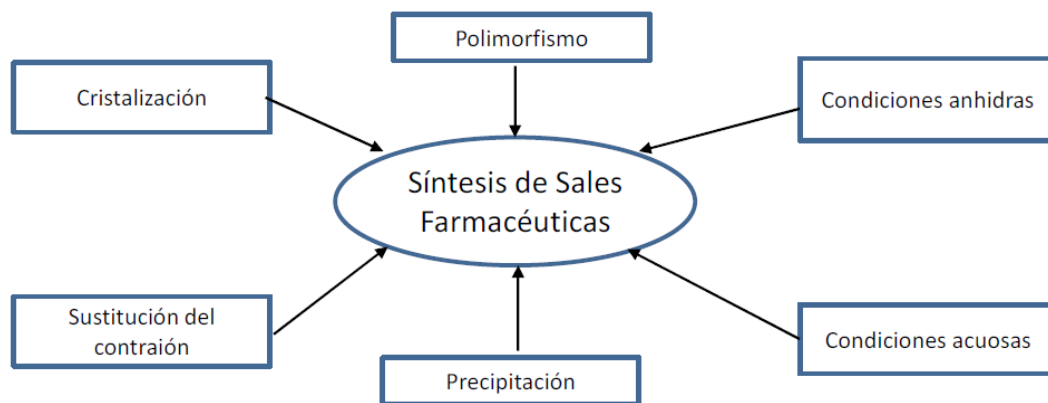


Figura 11. Metodologías para la preparación de sales orgánicas.

de sustancia activa. Dentro de estas tecnologías se puede mencionar cromatografía líquida de alta resolución, las nuevas tecnologías se enfocan en el desarrollo de nuevas columnas, detectores y métodos cromatográficos, electroforesis capilar así como determinación de impurezas polimórficas.^{67,68} Como resultado de estos avances los análisis han incrementado su exactitud, precisión y han reducido los costos así como los tiempos de ejecución, tópicos de suma importancia a nivel productivo.

Conclusión

Los argumentos citados demuestran la importancia de las orgánicas en la industria farmacéutica, principalmente se demuestra que las propiedades de una sustancia activa pueden ser modificadas de manera impactante a través de la transformación a una sal orgánica debido al enlace iónico que poseen este tipo de compuestos y que puede repercutir en varias áreas de la industria farmacéutica sin modificar la estructura de la sustancia activa y así mismo el efecto terapéutico. Una de las principales ventajas de este tipo de forma sólida es cambiar la solubilidad en medio acuoso lo que impacta en la absorción de la sustancia y por ende el efecto terapéutico. En la fabricación de las sustancias activas, la formación - hidrólisis de una sal orgánica juega un rol decisivo en esta área, debido a que ayuda a la obtención de sustancias activas e intermedios con altas purezas. En el campo analítico las sales farmacéuticas son utilizadas para desarrollar metodologías para la determinación de la pureza de las sustancias activas. La limpieza de los equipos de fabricación es un área importante en la que intervienen la formación de sales orgánicas y tienen repercusión para cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación. Finalmente, el desarrollo de sales es de vital importancia para buscar alternativas de cara a mejorar las características fisicoquímicas de una sustancia activa. Los ejemplos presentados en esta revisión son solo una pequeña muestra de la importancia de las sales orgánicas y su impacto en la industria farmacéutica.

Referencias

1. Kratochvíl B. Solid Forms of Pharmaceutical Molecules. In: Glassy, Amorphous and Nano-Crystalline Materials. Hot topical in Thermal Analysis and Calorimetry 8. Sestak J, Mares JJ, Hubik P, editores. Check Republics: Springer; 2011. p. 1.
2. Morissete SL, Soukasene S, Levinson D, Cima MJ, Almarsson O. Elucidation of crystal form diversity of the HIVprotease inhibitor Ritonavir by high - throughput crystallization. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(5):2180 -2154.
3. Saal C. Selection of solid-state forms: challenges, opportunities, lessons learned and adventures from recent years. J Pharm Pharmacol. 2015;67:755 – 756.
4. Hilfiker R, Blatter F, Raumer MV. Relevance of Solid-state Properties for Pharmaceutical products. En Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. Hilfiker R. editores. Germany: Wiley-VCH, 2006. p. 2.
5. Lokesh K, Amin A, Bansal AK. Salt selection in drug development. Pharm Technol. 2008;128 – 145.
6. Makary P. Principles of salt formation. UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences, 2014;2(4):2 -4.
7. Stahl PH, Wermuth C. Handbook of pharmaceutical salts. Properties, selection and use. Germany:Wiley VCH; 2011.
8. Banerjee R, Bhatt PM, Ravindra NV, Desiraju GM. Saccharin salts of active pharmaceutical ingredients, their crystal structures, and increased water solubilities. Cryst Growth Des. 2005;5(6):2301.
9. Tong WQ, Whitesell G. In situ salt screening a useful technique for discovery support preformulation studies. Pharm Dev Technol. 1998;3(2):215 -223.
10. Graham TI, Timko RJ, Billet L. Drug Substance starting material selection a science-and risk-based approach. Pharm Technol. 2008;p. 54.
11. Hilfiker R, Blatter F, Raumer MV. Relevance of Solid-state Properties for Pharmaceutical products. En Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. Hilfiker R. editores. Germany: Wiley-VCH, 2006. p. 8.
12. Bastin RJ, Bowker MJ, Slater BJ. Salt selection and optimization procedures for pharmaceutical new chemical entities. Org Process Res Dev. 2000;4:427 – 435.
13. Pfankuch F, Rettig H, Stahl PH. Biological effect of the drug salt form. In: Handbook of pharmaceutical salts. Properties, selection and use. Stahl PH, Wermuth C. editores. Germany:Verlag Helvetica Chimica Acta – Wiley- VCH; 2002. p. 126.
14. Generally Recognize As Safe. <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/>. Acceso 01 Feb 2017.
15. Paulekuhn GS, Dressman JF, Saal C. Trends in active pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the Orange book database. J Med Chem. 2007;50:6665 – 6672.
16. Saal C, Becker. Pharmaceutical Salts: A summary on doses of salts formers from the Orange Book. Eur J Pharm Sci. 2013;49:614 – 623.
17. Tilborg A, Norberg B, Wouters J. Pharmaceutical salts and cocrystals involving aminoacids: A brief structural overview of the state of the art. Eur J Med Chem. 2014;14:411 – 426.
18. Gaisford S, Saunders M. Salt selection. In: Essentials of

- Pharmaceutical Preformulation. Gaisford S. Saunders M, editores. United Kingdom: Wiley Blackwell. 2013. p. 99.
19. Morris KR, Fakes MG, Thakur AB, Newman AW, Singh AK, Venit JJ, Spagnuolo CJ, Serajuddin ATM. An integrated approach to the selection of the optimal salt form for a new drug candidate. *Int J Pharm.* 1994;105:209 – 217.
 20. David SE, Ramirez M, Timmins P, Conway B. Comparative physical, mechanical and crystallographic properties of a series of Gemfibrozil salts. *J Pharm Pharmacol.* 2010;62:1519 – 1521.
 21. Keltjens R. Stable salts of Olanzapine. United States Patent. 7,459 449 B2, 2008. 1 – 13.
 22. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. Dosage form Design: Pharmaceutical Considerations. In: Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery systems. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC, editores. United States: Wolters Kluwer / Lippincott William Wilkins; 2011. p. 91.
 23. Kadam SV, Shinkar DM, Saudagar RB. Review on solubility enhancement techniques. *Int J Pharm Bio Sci.* 2013;3(3):462 – 475.
 24. Khan A, Malviya R, Sharma PK. A review on bioavailability enhancement techniques of poorly soluble drug. *Int J Pharm.* 2014;4(3):260 -266
 25. Perrie Y, Rades T. Theme issue: Improve dissolution, solubility and bioavailability of poorly soluble drugs. *J Pharm Pharmacol.* 2010;62:1517 – 1518.
 26. Ku MS. Use of the biopharmaceutical classification system in early drug development. *AAPS J.* 2008;10(1):208 – 212.
 27. Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK. Drug Solubility: importance of enhancement techniques. *ISRN Pharmaceutics.* 2012, Article ID 195727:1 – 10.
 28. General notices. The United States Pharmacopeia. *USP 39 NF 34:2016.* p. 6.
 29. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug Administration; Rockville, MD: 2000. Retrieved from. www.fda.gov/cder/guidance/index.htm. Acceso 09 Feb 2017.
 30. Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and development. *J Pharm Pharmacol.* 2010;62:1607 – 1621.
 31. A) Gaisford S, Saunders, M. Salt selection. In: *Essentials of Pharmaceutical Preformulation.* Gaisford S. Saunders M, editores. United Kingdom: Wiley Blackwell. 2013. p. 98-126.
 - B) Sarma B, Chen J, Hsi HY, Myerson AS. Solid forms of pharmaceuticals: polymorphs, salts and cocrystals, *Korean J Chem Eng.* 2011;28(2):315 – 322.
 - C) Becker A. Pharmaceutical Salts of Small Molecule drugs: opportunities and challenges. *European Pharmaceutical review.* 2014;19(5):70 – 74.
 - D) Serajuddin ATM. Salt formation to improve drug solubility. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59:603 – 616.
 - F) Stahl PH, Wermuth C. editores. *Handbook of pharmaceutical salts. Properties, selection and use.* Germany: Wiley VCH; 2011.
 32. Nelson E. Solution rate of Theophylline salts and effects from oral administration. *J. Am Pharm Assoc.* 1957;46:607 -614.
 33. Nelson E. Comparative dissolution rates of weak acid and their sodium salts. *J. Am Pharm Assoc.* 1958;47:297 – 299.
 34. Sangwan S, Panda T, Thiamattan R, Dewan SK, Tapper RK. Novel salts of Sunitinib an Anticancer Drug with improved solubility. *International Research Journal of Pure & Applied Chemistry.* 2015;5(4):352 – 365.
 35. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations 37th, 2017. <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071436.pdf>. Acceso 13 Feb 2017.
 36. Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products. General considerations. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3995B1_07_GFI-BioAvail-BioEquiv.pdf. Acceso 13 Feb 2017.
 37. Dhas MH, Prasad P, Christy SS, Ali N. An overview of bioavailability and bioequivalence study in human subjects. *IJPSR.* 2013;3(2):79 -87.
 38. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm129662.htm>.
 39. Un interesante artículo sobre la historia del Libro Naranja se reportó por: Irving L, Bejarano L. *The FDA Orange book.* *PRNnewsletter,* 2008;2(5):1- 4.
 40. Ejemplo descrito por Magritek. http://www.magritek.com/wp-content/uploads/2013/12/Separation_experiment_web.pdf. Acceso 14 Feb 2017.
 41. Lindberg PL, Von Unge MS. US Patent: 5714504, 1998. p. 5. Ejemplo 3.
 42. Bathini PK, Kandula VR, Gaddameedhi PR. An improved Synthesis of Raloxifene Hydrochloride: A selective estrogen receptor modulator. *Heteroletters.* 2014;4(4):515 – 518.
 43. Madasu SR, Vekariya NA, Velladurai H, Islam A, Sanasi PD, Koropolu RB. Improved process for preparation of Gemfibrozil, an antihypolipidemic. *Org Process Res Dev.* 2013;17:963 – 966.
 44. Chen BC, Skoumbourdis AP, Sundeen JE, Rovnyak GC,

- Traeger SC. Efficient molar-scale synthesis of 1-Methyl-5-acylimidazole Triflic acid salts. *Org Process Res Dev.* 2000;4:613 – 614.
45. Zhang TY. Process chemistry: The science, business, logic and logistics. *Chem Rev.* 2006;106:2584.
 46. Misiuk W. The role of assay methods in characterizing the quality of bulk pharmaceuticals. *J Pharm Bioallied Sci.* 2010;2(2):88 – 92.
 47. McPherson P. Acid-Base Titrimetry in: *Practical Volumetric Analysis.* McPherson P. Editor. United Kingdom: Ed Royal Society of Chemistry; 2015. p. 77 – 112.
 48. Chemical test 541, U.S. Pharmacopeia, USP 37. <https://hmc.usp.org/sites/default/files/documents/HMC/GCs-Pdfs/c541.pdf>. Acceso 22 Feb 2017.
 49. Abdulaziz S, Basavaiah K, Vinay KB. Titrimetric and spectrophotometric assay of Buprion Hydrochloride in Pharmaceuticals using mercury (II) nitrate. *Eclética Química,* 2010;35(3):9 - 16.
 50. Rajendraprasad N, Basavaiah K, Vinay KB. Acid-Base Titrimetric Assay of Hydroxyzine Dihydrochloride in Pharmaceutical Samples. *Chem Ind & Chem Eng Q.* 2010;16(2):127 – 132.
 51. Burgot G, Auffret F, Burgot JL. Determination of acetaminophen by thermometric titrimetry. *Anal Chim Acta.* 1997;343:125 – 128.
 52. Basavaiah K, Nagegowda P, Ramakrishna V. Determination of drug content of pharmaceutical containing Ranitidine by titrimetry and spectrophotometry in non aqueous medium. *Scienceasia.* 2005;31:207- 214.
 53. Ng R. Good manufacturing practice: Drug Manufacturing. In: *Drugs: From Discovery to Approval.* Ng R. editor. United States: John Wiley and Sons, Inc. 2009. p. 332 – 339.
 54. McConville FX. *The Pilot Plant Real Book, A Unique Handbook for the Chemical Process Industry,* 2^a Ed. United States: FXM Engineering and Design, 2007.
 55. ICH Harmonised Tripartited guideline. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. ICH http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf. Acceso 23 Feb 2017.
 56. NG Rick, Good Manufacturing Practice Regulatory Requirement. In: *Drugs: From Discovery to Approval.* Ng R. editor. United States: John Wiley and Sons; 2009. p. 299-301.
 57. Stahl PH, Wermuth CG. Selected procedures for the preparation of pharmaceutical Acceptable salts. In *Handbook of pharmaceutical salts. Properties, selection and use.* Ed Stahl PH, Wermuth CG. Editores. Germany: Wiley VCH: 2011. p. 249 – 263.
 58. Vyas JR, Nidadavolu VSV, Shah D.H. Ropivacaine Hydrochloride anhydrate and the preparation thereof. United States Patent. 0187024A1. 2009. 1 – 6.
 59. Sripathi S, Bojja RR, Karnati VR, Raju VVNKVP, Khunt MD. An improved synthesis of antiulcerative drug Tenatoprazole. *Org Process Res Dev.* 2009;13:804 – 806.
 60. Elati CR, Wankawala PJ, Chalamala SR, Kolla N, Gangula S, Vurimidi H, Venkataraman S, Mathad VT. Polymorphic study of Donopezil hydrobromide. *Indian J Chem Sec B.* 2005;44:1231 – 1235.
 61. Du W, Yin Q, Gong J, Bao Y, Zhang X, Sun X, Ding S, Xie C, Zhang M, Hao H. Effects of solvent in polymorph formation and nucleation of Prasugrel Hydrochloride. *Crystal Growth Des.* 2014;14:4519 - 4525.
 62. Chawla HSP, Patel AM, Chowdhary AS, Joshi VP, Patel MP. Process for the manufacture of Montelukast Sodium. United States Patent. 0182148 A1, 2009, 1 – 9.
 63. Chekal BP, Ewers J, Guinness SM, Ide ND, Leeman KR, Post RJ, Rane AM, Sutherland K, Wang K, Webster M, Withbroe GJ, Draper J, Lynch D, McAuliffe M, Keane J. Palbociclib commercial manufacturing process development. Part III. Deprotection followed by crystallization for API particle control. *Org Process Res Dev.* 2016, 20:1217 – 1226.
 64. Linberg PL, Von Unge S. United States Patent. 5714504. 2008. 1 – 8.
 65. ICH Harmonised Tripartited Guideline. Specification: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances Q6A. www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf. Acceso 28 Feb 2017.
 66. Giron D. Characterization of salts of drug substances. *J Therm Anal Cal.* 2003;73:441 – 457.
 67. Holm R, Elder DP. Analytical Advances in Pharmaceutical impurity profiling. *Eur J Pharm Sci.* 2016;87:118-135.
 68. Argentine MD, Owens PK, Olsen BA. Strategies for the investigation and control of process-related impurities in drug substances. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59:12 – 28.