

ACTUACIÓN ADMINISTRATIVA DE DECLARATORIA DE RAZONES DE INTERÉS PÚBLICO - IMATINIB

INFORME TÉCNICO SOBRE EL POLIMORFISMO, LAS TRAZAS, Y COEXISTENCIA DE FORMAS POLIMÓRFICAS.

Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Octubre de 2015.

El presente documento responde a los requerimientos probatorios del auto del 18 de junio de 2015, expedido por el Secretario Técnico del Comité Técnico para la declaratoria de razones de interés público, en el cual se solicita *“información técnica sobre el polimorfismo derivado del proceso productivo que permita tener elementos de juicio sobre la probabilidad de que el polimorfo α (no patentado) del IMATINIB pueda coexistir con el β (patentado por Novartis) o presentar trazas del mismo como consecuencia del transporte, los cambios de temperatura, u otros fenómenos que puedan alterar el estado del polimorfo y si es posible la existencia pura de cada polimorfo de manera independiente en una formulación farmacéutica”*. A partir de lo anterior se realizó una revisión bibliográfica que arrojó los siguientes resultados sobre la consulta planteada.

Concepto a partir de la revisión bibliográfica

El polimorfismo es la propiedad de una sustancia para existir en diferentes formas cristalinas (1).

La formación de polimorfos depende del proceso de cristalización y nucleación el cual a su vez está determinado por condiciones específicas de temperatura, humedad, velocidad de enfriamiento, tipo y concentración de solvente y en general método de cristalización (2). Otras condiciones del proceso de fabricación como de reducción de tamaño de partícula y molienda, también son determinantes en la formación de diferentes polimorfos. (3)

En el proceso se pueden generar formas cristalinas con diferentes grados de estabilidad o formas amorfas menos estables que las cristalinas; una forma cristalina de mayor estabilidad es más inerte a diferentes condiciones de humedad y temperatura. De esta manera la conservación de un principio activo en una única forma polimórfica depende de su estabilidad (4), lo cual hace necesario conocer el comportamiento y condiciones requeridas de todos los posibles polimorfos tanto en el momento la producción como en el de la comercialización para definir los mecanismos de estabilización de las formas menos estables o metaestables.

Adicionalmente en cuanto a la estabilidad de los sistemas polimorfos, la literatura describe que puede haber diferentes formas cristalinas de una misma composición molecular donde lo que varía es su habilidad para interconvertirse a diferentes temperaturas. En el caso de sistemas **polimórficos enantiotrópicos** existe una temperatura crítica o punto de transición por debajo del punto de fusión en el cual la velocidad de conversión de una forma a otra es igual, es decir a esa temperatura sucede una transformación reversible de una forma en otra. Por debajo de esa temperatura una forma es más estable y por encima de esa temperatura, la otra forma es más estable. En el caso de sistemas **polimórficos monotrópicos**, la interconversión solo es posible en una dirección, desde la forma menos estable a la más estable. Esto indica que en estos sistemas solo una forma es estable a todas las temperaturas por debajo del punto de fusión (5, 6).

En el caso particular de Imatinib Mesilato, las formas alfa y beta son las más comunes, se describe que entre ellas la forma alfa resulta ser menos estable a temperatura ambiente (7). No se encontraron estudios relacionados con los efectos de la temperatura en la postcomercialización sobre el polimorfismo de Imatinib,

ACTUACIÓN ADMINISTRATIVA DE DECLARATORIA DE RAZONES DE INTERÉS PÚBLICO - IMATINIB

sin embargo un estudio relacionado con el efecto sobre el polimorfismo del principio activo por la molienda en el momento de la fabricación concluyó que Imatinib es un sistema polimórfico enantiotrópico en el que existe la posibilidad de interconversión de polimorfos a cierta temperatura sobre la cual no se hace referencia en dicho estudio (7).

Basado en esta información y dadas las características mencionadas anteriormente, es posible afirmar que al exhibir características del polimorfismo, es probable generar una mezcla de polimorfos de Imatinib alfa y beta en la producción del principio activo cuya proporción depende entre otras de las condiciones de cristalización mencionadas arriba. Por otra parte, la interconversión de un polimorfo a otro así como la coexistencia de estas formas, depende de las condiciones de temperatura que facilitan o no la estabilidad de las diferentes formas. Estas condiciones no están descritas en la literatura consultada, sin embargo se menciona que a temperatura ambiente se favorece la estabilidad del polimorfo beta.

Si bien el impacto de eventos de reducción de tamaño de partícula e hidratación no está estudiado específicamente para Imatinib en la comercialización, estas variables, posibles en condiciones de transporte o manipulación, pueden alterar el polimorfismo de una sustancia tal como indica la literatura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brittain HG. Polymorphism in pharmaceutical solids. Nueva York: Informa Health Care USA, Inc. 2009 pp 1
2. Gennaro AR. Remington Farmacia 20ª edición. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana 2003. V1 pp 821
3. Grillo D, Polla G, Vega D. Conformational Polymorphism on Imatinib Mesylate: Grinding Effects. Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 101, No. 2 Feb 2012. Pp 541
4. Gennaro AR. pp 817, 818
5. Gennaro AR pp 824, 825
6. Brittain HG. pp 10-15
7. Grillo D et al. pp 550