

63
reje.



Universidad Nacional Autónoma
de México

Facultad de Estudios Superiores
CUAUTITLAN



“Caracterización del Estado Sólido de Distintos Recristalizados de Mebendazol”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

HECTOR MARTIN VILLA PALATO

Asesor: Q.F.B. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR
Coasesor: D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

"Caracterización del Estado Sólido de Distintos
Recristalizados de Mebendazol"

que presenta el pasante: Héctor Martín Villa Palato
con número de cuenta: 8407312-7 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de Méx., a 17 de Diciembre de 199 3

PRESIDENTE	<u>D. A. R. Juan José Díaz Esquivel</u>	
VOCAL	<u>Q. F. B. José A. Garduño Rosas</u>	
SECRETARIO	<u>Q. F. B. Efrón Hernández Baltazar</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Q. F. B. David Quintanar Guerrero</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q. F. B. Adriana Ganem Rondero</u>	

RECONOCIMIENTOS

Un reconocimiento especial a los Profesores Q.F.B Efrén Hernández Baltazar y D.E.S.S Rodolfo Cruz Rodríguez por su amistad, apoyo y aporte de conocimientos para la realización de esta tesis.

De igual manera reconocer la valiosa colaboración de la SECCION DE MICROSCOPIA ELECTRONICA en especial al M.V.Z M.S PhD Eliseo Hernández Baumgarten, Jefe de Microscopía Electrónica y al Técnico Rodolfo Robles Gómez.

Al LABORATORIO CENTRAL DE HACIENDA en especial al Q.F.B Manuel Zacate Millán por su amistad y conocimientos.

Y a la SECCION DE FISICA en especial al Q.F.B Marco Antonio Leyva Ramírez.

DEDICATORIAS

Doy gracias a DIOS por permitirme terminar mi carrera.

A mis padres Ramón Villa y Estela Palato, por el apoyo, cariño y comprensión que me han brindado a lo largo de mi vida.

A mis hermanos Ramón, Guadalupe, Soledad y Leticia porque siempre me han hecho sentir su cariño.

A ti Remedios por todos esos bellos momentos que hemos pasado juntos.

Y a todos mis amigos por su amistad a lo largo de toda la carrera.

+

INDICE

LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE TABLAS	5
ABREVIATURAS	7
I INTRODUCCION	9
II OBJETIVOS	11
III MARCO TEORICO	12
1 PREFORMULACION	12
1.1 Panorama general	12
1.2 Métodos que se utilizan para caracterizar un fármaco	13
2 CRISTALES	15
2.1 Definición y aspectos generales	15
2.1.1 Indices de Miller	17
2.1.2 Ley de Bragg	19
2.2 Polimorfismo	21
2.3 Polimorfismo configuracional y conformacional	23
2.4 Solvatos	24
2.5 Transformaciones enantiotrópicas y monotrópicas	26
2.5 Diagrama de fases	27
2.6 Solubilidad y polimorfismo	29
2.7 Características cristalinas y biodisponibilidad	32

2.7.1	Características cristalinas y estabilidad química	33
2.7.2	Características cristalinas y estabilidad física	33
2.8	Polimorfismo y preformulación	34
2.8.1	Obtención de formas polimórficas	35
2.8.2	Obtención de formas metaestables	36
2,8,3	Solventes que producen polimorfismo	37
2.8.4	Técnicas para el estudio de propiedades cristalinas	38
3	DISOLUCION	42
3.1	Aspectos teóricos	42
3.2	Disolución intrínseca	42
3.3	Aparato de Wood	45
3.4	Factores que afectan la disolución	46
4	ANTECEDENTES DEL FARMACO	47
4.1	Conceptos generales	47
4.2	Uso y desarrollo del mebendazol	48
4.3	Características farmacológicas	48
4.4	Características físicas y biofarmacéuticas	49
4.5	Biodisponibilidad y toxicología	50
4.6	Formas cristalinas	51
IV	PARTE EXPERIMENTAL	53
1	MATERIALES	53

2	EQUIPO DE MANUFACTURA Y EVALUACION	53
3	METODO DE MANUFACTURA DE LOS RECRISTALIZADOS	53
4	METODO DE MANUFACTURA DE LOS COMPRIMIDOS	54
5	METODOS DE EVALUACION DE LOS RECRISTALIZADOS	55
V	RESULTADOS Y DISCUSION	58
1	DIFRACCION DE RAYOS-X	59
2	ESPECTROFOTOMETRIA INFRARROJA	64
3	MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO	69
4	DISOLUCION INTRINSECA Y SOLUBILIDAD	73
5	ANALISIS TERMICO	78
VI	CONCLUSIONES	91
VII	BIBLIOGRAFIA	92

LISTA DE FIGURAS

1.-	Tipos de celdas unitarias y redes cristalinas	16
2.-	Tipos de hábitos cristalinos	18
3.-	Cristales con la misma combinación de formas pero con diferentes hábitos	18
4.-	Serie de planos a través de puntos reticulares	19
5.-	Diagrama de la difracción por rayos X	20
6-7.-	Sistemas enantiotrópicos y monotrópicos	29
8.-	Esquema del proceso de disolución y absorción	42
9 -	Estructura del mebendazol	49
10.-	DTA de los tres polimorfos de mebendazol	52
11-16.-	Perfiles de difracción por rayos X de los diferentes recristalizado de mebendazol USP	60
17-22.-	Espectros al infrarrojo de los diferentes recristalizados de mebendazol USP	67
23-28.-	Microfotografías de los diferentes recristalizados de mebendazol USP	70
29.-	Perfiles de las velocidades de disolución de formas estables y metaestables	74
30.-	Perfil de disolución de cada uno de los recristalizados, espectro al UV y curva de calibración del mebendazol USP	76
31-42.-	Termogramas DSC y TG de los diferentes recristalizado de mebendazol USP	83

LISTA DE TABLAS

1.-	Frecuencia de distribución de los tipos de formas de dosificación manufacturados en el Reino Unido	12
2.-	Caracterización de un fármaco en un programa estructurado	13
3.-	Polimorfos recientemente estudiados	23
4.-	Solvatos recientemente estudiados	25
5.-	Relación entre el pf, ΔH_f y solubilidad en agua	30
6.-	Efecto del hidrato en la solubilidad y pf	31
7.-	Efecto del solvato en la solubilidad y punto de fusión	31
8.-	Formación de hidratos	37
9.-	Factores que afectan el análisis térmico	39
10.-	Información derivada del análisis térmico y origen de los picos para el DSC	40
11.-	Parámetros que producen impacto sobre la disolución	46
12.-	Solubilidad de polimorfos de mebendazol	52
13.-	Polaridad de los sistemas de solventes y pureza del mebendazol USP	58
14-15.-	Principales picos en los patrones de difracción por rayos X de los distintos recristalizados de mebendazol USP	63

16.-	Frecuencias de absorción al infrarrojo de los tres polimorfos de mebendazol	65
17.-	Parámetros de regresión de la curva de calibración al UV del mebendazol USP	75
18.-	Parámetros de regresión de los perfiles de disolución de los distintos recristalizados de mebendazol en HCl 1N	77
19.-	Valores de la velocidad de disolución intrínseca (IDR), constante de disolución intrínseca (K) y solubilidad de cada uno de los distintos recristalizados de mebendazol USP	77
20-21.-	Datos derivados del DSC de los distintos recristalizados de mebendazol USP	89
22.-	Datos derivados del TG de los distintos recristalizados de mebendazol USP	90

ABREVIATURAS.

- A = Area
- Acemet = Ac. acético glacial/metanol
- C = Concentración del soluto
- C_s = Solubilidad del soluto
- D = Coeficiente de difusión
- DSC = Calorimetría de exploración
- DTA = Análisis térmico diferencial
- El040 = Carboxylato derivado
- h = Espesor de la capa de difusión
- HPLC = Cromatografía líquida de alta resolución
- HSM = Microscopía a alta temperatura
- IDR = Velocidad de disolución intrínseca
- I/I_0 = Intensidad relativa
- IR = Espectrofotometría infrarroja
- J = Joules
- K_a = Constante de absorción
- K_d = Constante de disolución
- MebUSP = Mebendazol USP
- MetDMFA = Metanol/dimetil formamida
- MK571 = Acido propanoico derivado
- M79175 = Imidazolona derivado
- PA = Principio activo.
- pf = Punto de fusión
- Pir = Piridina
- Pirtol = Piridina/tolueno

SC = Sistema circulatorio
SEM = Microscopía electrónica de barrido
TG = Análisis termogravimétrico
TLC = Cromatografía en capa fina
USP = Unites States Pharmacopeia
V = Volúmen
XRPD = Difracción de rayos X en polvos
2mpDMFA = 2 metil propanol/dimetil formamida
 2θ = Angulo 2 theta
[] = Concentración
 ΔH_f = Entalpía de fusión
 σ = Desviación estandar

I INTRODUCCION.

En la actualidad más del 50% de las formas de dosificación son tabletas y cápsulas, esto significa que éstas se encuentran en estado sólido, y ya que muchos fármacos en éste estado exhiben polimorfismo, se hace necesario su estudio por parte de muchas empresas farmacéuticas.⁽¹⁾

El aislamiento de un sólido farmacéutico es logrado frecuentemente por medio de una precipitación ó cristalización de una solución en un solvente o mezcla de solventes.

En el caso del polimorfismo, la separación del material sólido a partir de una solución da como resultado una sustancia con diferente hábitos pero, en adición, una evaluación fisicoquímica indica que su organización molecular dentro del sólido es diferente. Con el método fisico-químico de difracción de rayos-X se puede confirmar definitivamente la distinta organización molecular dentro del sólido a la vez que el método de análisis térmico proporcionará información adicional.⁽²⁾

Por otro lado, una diferente organización interna dentro del sólido (polimorfos), puede mostrar distintos puntos de fusión, solubilidades, estabildades o reactividad química.^(1,2) Esto traerá definitivamente un impacto en las propiedades farmacéuticas tales como velocidad de disolución y biodisponibilidad. El polimorfismo es común en sustancias farmacéuticas por lo que la evaluación de entidades polimórficas de un nuevo fármaco es importante en un estudio de preformulación.^(2,3)

Cuando se investiga de manera inadecuada las formas polimórficas de un fármaco en la etapa de preformulación, pueden surgir problemas durante el desarrollo del medicamento. El crecimiento de cristales en las suspensiones, con la consiguiente falta de uniformidad, mal aspecto, mala biodisponibilidad, transformaciones que ocurren durante la molienda o granulaciones que alteran las características físicas y biológicas, respuesta farmacológica inadecuada y mala estabilidad química, son problemas que se ponen de manifiesto posteriormente.^(4,5)

Ahora bien, los estudios de preformulación se basan en caracterizar a una sustancia lo más posible para que de esta manera se mejore la formulación del medicamento y se obtengan resultados óptimos. Tal es el caso del mebendazol, el hecho es que las diferencias terapéuticas que han sido observadas entre las distintas formas polimórficas sugiere que la baja solubilidad y la escasa velocidad de disolución son factores importantes que limitan el uso del mebendazol en enfermedades sistémicas, hidatídicas, así como, en la helmintiasis extraintestinal.⁽⁶⁻⁹⁾

Por lo anteriormente expresado el objetivo del presente trabajo es variar y caracterizar el estado sólido del mebendazol recrystalizandolo en distintos sistemas de solventes en condiciones establecidas, para de esta forma aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución intrínseca (IDR), basandose en el trabajo realizado por Alvarado H. en la FES-C.⁽¹⁰⁾

II OBJETIVOS:

- Caracterizar el estado sólido de distintos recristalizados de Mebendazol USP, por medio de Difracción por Rayos-X, Análisis Térmico, Microscopía Electrónica de Barrido y Espectrofotometría Infrarroja.

- Determinar la velocidad de disolución intrínseca (IDR), así como, la solubilidad de los distintos recristalizados de Mebendazol USP.

- Evaluar el método de recristalización como una forma de alterar el estado sólido de cristales de Mebendazol USP.

+

III MARCO TEORICO.

1 PREFORMULACION.

1.1 Panorama general.

Casi sin excepción, todos los nuevos fármacos son de administración oral, y se encuentran en el mercado como tabletas (simples ó recubiertas), cápsulas o ambas. En la Tabla 1, se puede observar la situación del Reino Unido. ⁽¹⁾

Tabla 1 Frecuencia de distribución de los tipos de forma de dosificación manufacturados en el Reino Unido (1988).

Forma de dosificación	Frecuencia (%)
Tabletas	45.8
Capsulas	13.0
Líquidos orales	16.0
Inyectables	15.0
Tópicos	3.0
Preparaciones oculares	1.8
Supositorios	3.3
Aerosoles (inhalación)	1.2
Otros	0.3

La mayoría de los fármacos son vendidos como tabletas ó cápsulas, y solo algunos fármacos están comercialmente disponibles como inyectables, particularmente los que se aplican por vía intravenosa (i.v).⁽¹⁾

Ahora bien, antes de desarrollar un nuevo medicamento con estas formas de dosificación, es esencial, conocer las propiedades

fundamentales, tanto físicas, como químicas de la molécula, así como, determinar otras propiedades derivadas del polvo del fármaco. Esta información podrá determinar muchos de los eventos subsecuentes y posiblemente acercarse al desarrollo en la formulación. Todo esto, el aprender la fase acerca de un fármaco es conocido, como preformulación.^(1,3)

1.2 Métodos que se utilizan para caracterizar un fármaco.

La información que se requiere para realizar una preformulación, se describe en la Tabla 2. Aunque los datos que presenta satisface diferentes necesidades, estos pueden ser utilizados para complementar y confirmar la información farmacéutica.⁽¹⁾

Tabla 2 Caracterización de un fármaco en un programa estructurado.

Ensayo	Método/Función/ Caracterización	Referencia
Fundamental		
(1) Espectro UV	Ensayo simple	Daglish(1969)
(2) Solubilidad	Fase de solubilidad y pureza	Mader (1954), Higuchi y Connors(1965)
Acuosa	Intrínseca y efectos de pH	
pK _a	Control de solubilidad Formación de sales	Serjeant y Albert (1984)

Tabla 2

Continuación.

Ensayo	Método/Función/ Caracterización	Referencia
Sales	Solubilidad, hidrosco- picidad y estabilidad	Berge et al (1977)
Solventes	Vehículos y extracción	Yalkovsky y Roseman (1981)
K _v	Lipofilicidad, activi- dad estructural	Leo et al (1971)
Disolución	Biofarmacia	Swarbrick (1970)
(3) Punto de fusión	DSC - polimorfismo, hidratos y solvatos	Wendlandt (1974), Haleb- lian (1975)
(4) Desarrollo de ensayos	UV, HPLC y TLC	Jaffe y Orchin (1962)
(5) Estabilidad En solución En edo. só- lido	Térmica, hidrólisis, pH, oxidación, fotó- lisis y iones metáli- cos	Mollica et al (1978), Connors et al (1979)
<u>Derivados</u>		
(6) Microscopia	Tamaño de partícula y morfología	McCrone et al (1978)
(7) Densidad de volumen	Formulación de ta- bletas y cápsulas	Neuman (1967)
(8) Propiedades de flujo	Formulación de ta- bletas y cápsulas	Neuman (1967)
(9) Propiedades de compresión	Elección apropiada de excipientes	De Boer et al (1978), Jones (1981)
(10) Compatibi- lidad con excipientes	Exámen preliminar por medio de DSC, y confirmación por medio de TLC	Smith (1982)

2 CRISTALES.

2.1 Definición y aspectos generales.

Los cristales contienen arreglos altamente ordenados de moléculas ó átomos. Este ordenamiento interno es una característica fundamental de los sólidos cristalinos y se manifiesta en la forma externa del cristal. Los cristales poseen aristas bien definidas con ángulos bien definidos entre esas aristas.⁽¹¹⁾

Un cristal es la repetición de una unidad estructural en tres dimensiones. Esta unidad es mejor vista como un paralelepípedo, que cuando se repite en tres dimensiones, forma un cristal. Este paralelepípedo es llamado celda unitaria. Algunas veces es conveniente ver a la celda unitaria como un punto o puntos y un cristal como un arreglo tridimensional de esos puntos. Tales arreglos son llamados redes cristalinas ó redes de Bravais. Para todo cristal existen convencionalmente siete tipos de celdas unitarias (Fig.1): triclinicas, monoclinicas, ortorrómbicas, tetragonales, hexagonal, rombohedral, y cúbica.^(12,13)

Sin embargo, para los fármacos únicamente tres de esos tipos de celda unitaria son comunes: triclinico, monoclinico y ortorrómbico. La celda unitaria triclinica tiene como característica las aristas $a \neq b \neq c$ y ángulos $\alpha \neq \beta \neq \delta \neq 90^\circ$. Para la celda unitaria monoclinica $a \neq b \neq c$, y $\alpha = \delta = 90^\circ$, $\beta \neq 90^\circ$, y para una celda unitaria ortorrómbica $a \neq b \neq c$, y $\alpha = \beta = \delta = 90^\circ$.⁽¹¹⁾

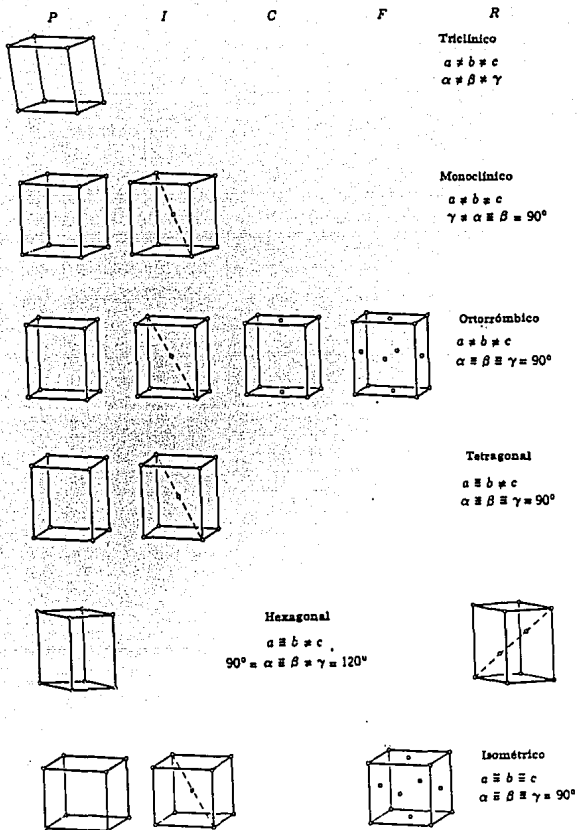


Fig. 1 Tipos de celdas unitarias y redes cristalinas. La letra P se refiere a primitiva, I corresponde a centrado en el cuerpo, C a centrado en un extremo, F a centrado en las caras y R a romboédrico.

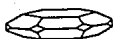
Al hecho de que un cristal tenga la misma estructura interna pero diferente desarrollo en sus caras es conocido como hábito cristalino. Tales hábitos pueden ser de tipo tabular, laminar, columnar, acicular, piramidal, isométrico, prismático y en forma de agujas.^(11,12) (Fig.2).

La forma cristalina se describe en dos términos: el hábito y la combinación de sus formas cristalográficas. éstas se refieren a las caras del cristal. Mientras que el hábito se refiere a su forma tabular, prismática y acicular. Los cristales con el mismo hábito pueden tener una combinación diferente en las caras, o que con la misma combinación de forma tenga diferente hábito, un ejemplo claro de esto, es con el sistema ortorrómbico, (Fig.3) que con la misma combinación de forma conduce a formas prismáticas, isométricas y tabulares (diferentes hábitos cristalinos).⁽¹³⁾

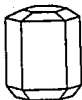
2.1.1 Índices de Miller.

Los números que se utilizan para "etiquetar o nombrar" las caras de un cristal son llamados índices de Miller.⁽¹¹⁾ La orientación de una serie de planos en un cristal se designa por sus índices, h, k, l , (números enteros) que se definen como el número de partes en las que éstos tres enteros dividen a los ejes a , b y c , que produce el plano más cercano al origen con los planos cristalográficos. Un plano que intercepte al eje a en a/h , al b en b/k , y al c en c/l , es un plano hkl .⁽¹²⁾ (Fig.4).

En otras palabras, el índice de Miller designa a cada cara



Tabular



Prismático



Acicular

Fig. 2 Tipos de hábitos cristalinos.



Prismático



Isométrico



Tabular

Fig. 3 Cristales con la misma combinación de formas pero con diferentes hábitos.

de un cristal con tres números enteros, los cuales dan la relación que existe de la cara con los ejes a través del cristal.⁽¹²⁾ El conocimiento de la estructura cristalina, así como, los índices de Miller de las caras de un cristal permite una visualización de los átomos en el cristal.⁽¹³⁾

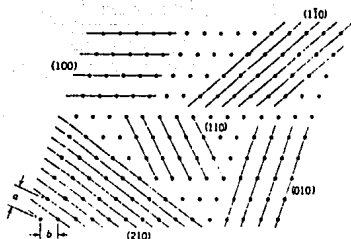


Fig. 4 Serie de planos a través de puntos reticulares, tal como se observa desde el eje c de un cristal.

2.1.2 Ley de Bragg.

Los electrones de un cristal dispersan los rayos-X, por lo tanto, durante el proceso de difracción se comportan como fuente de rayos-X. Es conveniente considerar que los rayos-X son "reflejados" por una serie de planos del cristal. Para una determinada serie de planos (hkl) , el haz reflejado se presenta solamente a un cierto ángulo, que está determinado por la longitud de onda de los rayos-X y por el espaciamiento interplanar del cristal, (Fig. 5). La relación entre éstas variables está dada por la ecuación de Bragg.^(12,14)

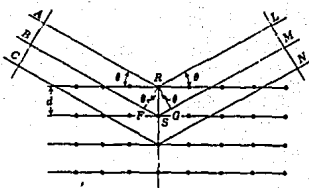


Fig. 5 Diagrama esquemático de la difracción por rayos X.

$$FS + SG = n\delta$$

Si, $\text{sen } \theta = \frac{FS}{d} = \frac{SG}{d}$.

entonces, $n\delta = 2d \text{ sen } \theta$

n = No. entero múltiplo de la longitud de onda

d = distancia interplanar

δ = longitud de onda

Esta ecuación da la relación entre la distancia de los planos de un cristal y el ángulo en el cual la radiación reflejada tiene su máxima intensidad para una longitud de onda determinada. Si la longitud de onda es mayor que $2d$, no hay solución para n y no se presenta una difracción. Por el contrario, si la longitud de onda es menor o mucho menor que d , los rayos-X son difractados con ángulos demasiado pequeños. La ecuación no indica las intensidades de los diversos haces difractados. Las intensidades dependen de la naturaleza y la distribución de los átomos en cada celda unitaria. ^(12,14)

2.2 Polimorfismo.

Muchas sustancias pueden existir en mas de una forma cristalina, esto es, una fase cristalina sólida en la que pueden ocurrir por lo menos dos ordenamientos distintos en las moléculas en ese estado.⁽¹⁻⁵⁾ Esta propiedad es conocida como polimorfismo. A las diferentes formas cristalinas se les llama polimorfos. La molécula misma puede ser de distinta forma en los polimorfos pero esto no es necesario y en efecto, ciertos cambios de forma entrañan la formación de moléculas distintas y por ende, no constituyen polimorfismo. A los isómeros geométricos o tautómeros, aunque sean interconvertibles y lo hagan en forma reversible, no se les puede denominar polimorfos, si bien pueden comportarse de manera confusamente similar.^(2,5)

Un criterio seguro para clasificar a un sistema polimórfico es el siguiente: dos polimorfos serán de estructura cristalina distinta en el estado sólido, pero idénticos en el estado líquido o de vapor.^(1,5)

Muchas sustancias pueden ser preparadas en una forma polimórfica en particular, por medio de una apropiada manipulación de las condiciones de cristalización. Estas condiciones incluyen la naturaleza del solvente, temperatura, grado de enfriamiento, y otros factores.^(1,3) Ahora bien, cuando algunos solutos precipitan fuera de la solución, dan como resultado moléculas que no tienen un arreglo espacial ordenado, sino un arreglo espacial al azar ya sea en mayor o menor medida. Este estado es conocido como la forma

amorfa de un sólido. Usualmente, un enfriamiento repentino, un súbito cambio en la composición del solvente ó una liofilización da como resultado la formación de un sólido amorfo.⁽¹⁾

El polimorfismo es más frecuente sobre todo en algunos grupos estructurales. Por ejemplo, se ha establecido que el 63% de los barbitúricos, el 67% de los esteroides y el 40% de las sulfonamidas exhiben polimorfismo.⁽¹⁾

Por convención, el número de polimorfos en orden de estabilidad a temperatura ambiente comienza con el número I Romano. La forma I usualmente tiene el punto de fusión más alto y la menor solubilidad.⁽¹⁾

Las diferentes formas polimórficas de un sólido difieren unas de otras en sus propiedades físicas, tales como, solubilidad y disolución, densidad verdadera, forma del cristal, comportamiento de compactación, propiedades de flujo, y la estabilidad del estado sólido. La búsqueda de las diferentes formas polimórficas es esencial para mejorar la estabilidad, biodisponibilidad ó algún problema en el proceso de producción de un fármaco en el estado sólido.^(1,2,3) En los años recientes el estudio del polimorfismo atrajo poderosamente la atención sobre todo en lo que concierne al aspecto de preformulación, y por ello han aparecido excelentes trabajos al respecto en la literatura farmacéutica. (Tabla 3).

Tabla 3 Polimórfos recientemente estudiados.

Fármaco	Referencia
Carbamazepina	Lowes et al (1987) ⁽¹⁵⁾
Ciclopentiazida	Gerber et al (1991) ⁽¹⁶⁾
Cloropropamida	Matsumoto et al (1991) ⁽¹⁷⁾
Fenilbutazona	Kaneniwa et al (1988) ⁽¹⁸⁾
Furosemida	Matsuda y Tatsumi (1990) ⁽¹⁹⁾
Hioscina N-butil-bromida	Arafat et al (1988) ⁽²⁰⁾
M79175	Ashizawa et al (1988) ⁽²¹⁾
MK571	Ghodbane y Mcauley (1990) ⁽²²⁾
Palmitato de cloramfenicol	De Villiers et al (1991) ⁽²³⁾ Kaneniwa y Otsuka (1985) ⁽²⁴⁾ Otsuka y Kaneniwa (1986) ⁽²⁵⁾
Succinato de doxilamina	van Tonder et al (1990) ⁽²⁶⁾

2.3 Polimorfismo configuracional

y conformacional.

Existen dos tipos especiales de polimorfismo que son llamados polimorfismo conformacional y configuracional. El polimorfismo conformacional ocurre cuando una molécula adopta una conformación significativamente diferente en cristales polimorfos diferentes, esto implica diferentes ángulos de torsión o dihédricos por al menos tres desviaciones estandar. Por ejemplo la base de Schiff's p-(N-clorobencilideno)-p-cloroanilina cristaliza en dos formas polimórficas. La forma estable pertenece al sistema cristalino triclinico, mientras que la forma inestable pertenece al sistema cristalino ortorrómbico. Ambos polimorfos se encuentran mezclados pero, extraordinariamente, la conformación de la base de Schiff's es diferente en los dos polimorfos.⁽¹¹⁾

El polimorfismo configuracional existe cuando diferentes configuraciones (isómeros cis-trans o tautómeros) cristalizan en formas cristalinas separadas. La cristalización de isómeros cis-trans de un mismo compuesto en diferentes formas cristalinas ocurre cuando el isómero puro cristaliza.⁽²⁾

La aplicación del análisis térmico en los casos de isomerismo ha sido raramente notificada en la literatura farmacéutica, quizás porque éste fenómeno es mucho más raro que algunos casos especiales de polimorfismo.⁽²⁾ Lowes et al⁽¹⁵⁾ ha reportado que la carbamazepina presenta polimorfismo conformacional, pues la forma β pertenece al sistema monoclinico mientras que la forma α pertenece al sistema trigonal. van Tonder et al⁽²⁶⁾ encontró que para el succinato de doxilamina existe la forma I (monoclinica) y la forma (S) (triclinica).

2.4 Solvatos.

Durante la cristalización, frecuentemente el solvente es atrapado en los cristales de los fármacos. Este solvente puede estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Cuando un material contiene solvente de la cristalización son llamados "solvatos", y si es agua el solvente de cristalización entonces son llamados "hidratos".^(2,11) Ahora bien, el término anhidrato se refiere a cristales que no contienen solvente de cristalización. Los solvatos (también llamados pseudopolimorfos) son mas o menos estables, algunos requieren de condiciones forzadas para producir una desolvatación, resultando en una nueva forma cristalina que

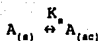
será un sólido anhidro (con diferentes patrones de difracción de XRPD). Otros se desolvatan fácilmente pero tienen una forma anhidra con la misma estructura cristalina que el solvato (mismos patrones de XRPD). En éstos casos los cristales pueden ser fácilmente resolvatados al ser expuestos en una atmósfera de vapor de solvente (por ejemplo una atmósfera con una alta humedad de agua).⁽²⁾

El análisis térmico, DTA, DSC, HSM y TG son las herramientas que se utilizan en la caracterización de los solvatos, es así como se han identificado dos pseudopolimorfos (α y β) y una forma anhidra para el E1040 (Ashizawa et al)⁽²⁷⁾, así como, cuatro formas solvatadas (A, B, C y D) para la estramustina (Wadsten and Linberg).⁽²⁸⁾ La Tabla 4, muestra ejemplos de hidratos y solvatos que han sido recientemente estudiados por medio de análisis térmico.

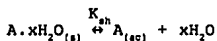
Tabla 4 Ejemplos de solvatos recientemente estudiados.

Fármaco	Referencia
E1040	Ashizawa et al (1989) ⁽²⁷⁾
Estramustina	Wadsten et al (1989) ⁽²⁸⁾
Etilen estradiol	Ishida et al (1989) ⁽²⁹⁾
Fenilbutazona	Keneniwa et al (1988) ⁽³⁰⁾
Griseofulvina	Bolton y Prasad (1981) ⁽³¹⁾
Oxifenbutazona	Stoltz et al (1986) ⁽³²⁾
Tranilast	Kawashima et al (1991) ⁽³³⁾

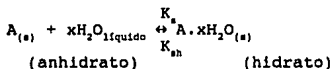
El equilibrio de solubilidad de una forma no-solvatada de un compuesto cristalino orgánico el cual no disocia en el solvente (por ejemplo, agua) puede representarse de la siguiente forma:



donde K_s es la constante de equilibrio. Este equilibrio puede estar influenciado por la forma cristalina, temperatura y presión. Para un hidrato se puede representar de la forma siguiente:



K_{sh} es la solubilidad del hidrato. El proceso de hidratación de un cristal anhidro en agua se representa por una ecuación del tipo:



y la energía libre del proceso puede escribirse:

$$\Delta G_{trans} = RT \ln \left(\frac{K_s}{K_{sh}} \right)$$

el ΔG_{trans} puede obtenerse a partir de los datos de solubilidad de dos formas cristalinas a una temperatura particular.⁽¹³⁾

2.5 Transformaciones enantiotrópicas y monotrópicas.

Los compuestos que presentan polimorfismo pueden existir en muchas formas cristalinas o amorfas, como ya se ha mencionado anteriormente.

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

1o.) Si el cristal de una especie, por cambio de temperatura

o presión pasa al de otra especie y esa transformación se invierte al restablecer las condiciones iniciales, se dice que la transformación es "enantiotrópica o reversible".

Cristal I \leftrightarrow Cristal II

20.) Si al pasar un cierto valor de temperatura o antes también, pero a calentamiento prolongado, la especie I se transforma en la II y todos los intentos de provocar el proceso inverso fallan, a cualquier temperatura y presión decimos que la transformación es "monotrópica o irreversible". La especie I se dice metaestable y la especie II, estable.

Cristal I \rightarrow Cristal II⁽⁴⁾

De Villiers et al.⁽²³⁾ indicaron que cuando los polimorfos metaestables del palmitato de cloramfenicol (B y C) los cuales son terapéuticamente activos son sometidas a temperaturas superiores a 65°C (temperatura de transición) durante un tiempo prolongado éstos cambian a la forma terapéutica inactiva A, siendo éste un proceso monotrópico o irreversible. Similares resultados se han obtenido con el M79175 y el MK571.^(21,22) Mientras que para la fenilbutazona se reportan tres formas polimórficas A, B y C, e indican que el par B y C tienen una relación monotrópica, mientras que el par A y B, así como, el par A y C tienen una relación enantiotrópica.⁽³⁰⁾

2.5.1 Diagrama de fases.

La distinción antes señalada se comprende mejor con referencia al diagrama de fases. Y para facilitar tal entendimiento a continuación se muestran dichos diagramas para el caso de dos

polimorfos.^(4,34)

Con las denominaciones I-v y II-v se designan las líneas de presión de vapor de dos polimorfos, (Fig.6 y 7). Para cada temperatura, aquel cristal que presente la menor presión de vapor será la forma presente, en razón de su mayor estabilidad. Se ha señalado con trazos punteados las proporciones de ambas curvas sin existencia real (salvo fenómenos de sobreenfriamiento o sobrecalentamiento). Hay una sola curva de equilibrio líquido-vapor (l,v), (puntos de ebullición), ya que ambos polimorfos al fundir y destruir la estructura cristalina, dan la misma fase líquida (la fase de vapor también es la misma).

Cada polimorfo presentará su propia curva de puntos de fusión (equilibrio líquido-sólido IL IIL) y ahora la curva observable realmente (curva llena) será la del compuesto que a cada presión tenga la temperatura de fusión mayor. Por último tenemos la curva que marca los puntos de transformación de la especie I en la II (I-II).

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

El punto T se obtendrá en todos los casos como punto de cruce de las curvas de presión de vapor de ambas formas.

Resumiendo, la forma estable tendrá puntos de fusión más altos, menor presión de vapor, menor solubilidad y generalmente mayor densidad, a cada temperatura (II-1).^(4,34)

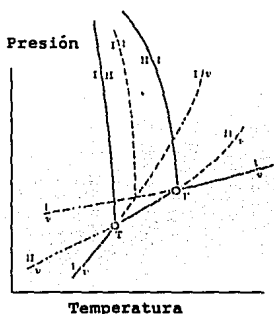


Fig. 6 Sistemas enantiotrópicos

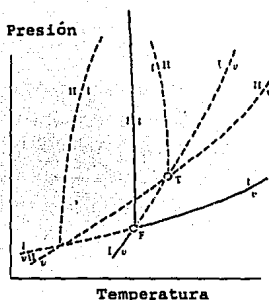


Fig. 7 Sistemas monotrópicos

2.6 Solubilidad y polimorfismo.

La base fundamental de la relación entre el punto de fusión y la solubilidad es el calor de fusión (ΔH_f). Este es el calor absorbido durante la fusión generalmente conocido como calor latente es la energía requerida para incrementar la distancia interatómica o molecular para facilitar un incremento en el desorden, y vencer la energía de la red cristalina y de esta forma permitir la fusión. Esto tiene una estrecha relación entre el ΔH_f y el pf ($T_f(K)$), ya que un cristal con uniones débiles tiene puntos de fusión y ΔH_f bajos. Contrariamente, un cristal con una red

fuerte trae como consecuencia un ΔH_f alto, así como, también un p.f de esa magnitud. La solubilidad requiere del rompimiento de la estructura cristalina para permitir una dispersión molecular en el solvente, la cual también está influenciada por las fuerzas intramoleculares.⁽¹⁾ Algunos ejemplos que relacionan la solubilidad con el p.f y el ΔH_f , se muestran a continuación. (Tabla 5). (Kaneniwa et al).⁽¹⁰⁾

Tabla 5 Relación entre pf, ΔH_f , y solubilidad en agua.

Fármaco	PF (°C)	ΔH_f (kcal mol ⁻¹)	Solubilidad C _s (mg ml ⁻¹)
Fenilbutazona			
forma β	93.3	6.48	1.49
forma δ	101.4	6.85	1.26
forma α	91.2	8.74	1.19

En éste caso es el calor de fusión (ΔH_f) el que gobierna la solubilidad acuosa y no el punto de fusión.

Los polimorfos también difieren tanto en la solubilidad como en el punto de fusión, lo cual trae algunas diferencias "in vivo". La existencia de diferentes arreglos cristalinos para un mismo compuesto inevitablemente trae consecuencias en la energía de la red cristalina, que pueden ser de diversas formas desde las distancias intermoleculares.⁽¹⁾ Este efecto se puede observar para tres polimorfos de ciclopentiazida (Gerber et al),⁽²¹⁾ los cuales indican que a mayor punto de fusión se tiene menor solubilidad. Con pseudopolimorfos la situación es un tanto distinta. Generalmente la

formación de hidratos trae como resultado una disminución de la solubilidad, la pre-existencia de agua en la red cristalina reduce la energía disponible para la solvatación.⁽¹¹⁾ (Tabla 6).

Tabla 6 Efecto del hidrato en la solubilidad y pf.

Fármaco	pf (°C)	Solubilidad (mg ml ⁻¹)
Ampicilina anhidrato	200.5	10.1
trihidrato	203.0	7.6
Glutatimida anhidrato	83.0	0.42
hidrato	68.0	0.26

Sin embargo, la inclusión de un solvente orgánico para formar solvatos tiende a incrementar la solubilidad y la velocidad de disolución, presumiblemente porque debilitan la red cristalina.⁽¹²⁾ (Tabla 7). (Stoltz et al).⁽¹²⁾

Tabla 7 Efecto del solvato en la solubilidad y pf.

Fármaco	Solvato	Velocidad de disolución intrínseca (ug min ⁻¹ cm ⁻²)	Correlación
Oxifenbutazona	benceno	21.05 ± 0.02	0.995
	ciclohexano	18.54 ± 0.47	0.993
	anhidrato	14.91 ± 0.45	0.999
	hemihidrato	17.01 ± 0.78	0.996
	monohidrato	9.13 ± 0.23	0.999

2.7 Características cristalinas y biodisponibilidad.

Diferencias en las velocidades de disolución y solubilidades en las diferentes formas polimórficas son dos aspectos que se tienen bien documentados en la literatura farmacéutica.^(3,7,9,34) Kato y Kohketsu⁽³⁵⁾ reportan dos formas polimórficas de amobarbital (forma I y II) siendo la forma II la que presenta una velocidad de disolución más alta que la forma I, asimismo se realizó una prueba "in vivo" en conejos y se encontró que los niveles en sangre de las dos formas polimórficas son consistentes con las velocidades de disolución lo cual indicó que las distintas formas cristalinas de amobarbital se absorben de manera diferente en el tracto digestivo incrementandose la biodisponibilidad utilizando la forma II. Tanto Aguiar et al⁽³⁶⁾ como Maeda et al⁽³⁷⁾ han obtenido resultados similares al caso anterior pero utilizando palmitato de cloramfenicol. Cuando la absorción de un fármaco está limitada por la velocidad de disolución, se debe encontrar una forma cristalina que sea más soluble y que se disuelva rápidamente, con el objeto de mejorar la biodisponibilidad de un fármaco. Los trabajos de Matsuda y Tatsumi⁽¹⁹⁾ ilustran esta hecho. Ellos trabajaron con furosemida que es usado como diurético ó antihipertensivo pero el fármaco es prácticamente insoluble en agua, por lo que se obtuviéron seis formas polimórficas (tres polimorfos, dos solvatos y un amorfo) los cuales presentan diferencias en la estabilidad y velocidades de disolución.

2.7.1 Características cristalinas y estabilidad química.

Para los fármacos propensos a la degradación en el estado sólido, la forma física del fármaco influye en la degradación.^(3,7,9,34) Por ejemplo en las tabletas de succinato de doxilamina la forma (S) se degrada en un 8.4-11.3% al cabo de nueve meses con diferentes condiciones de temperatura y humedad, mientras que para la forma I a las mismas condiciones al cabo de doce meses no sufrió ninguna alteración.⁽²⁶⁾

2.7.2 Características cristalinas y estabilidad física.

Un fármaco puede existir en dos o más formas polimórficas, pero únicamente solo una de las formas es termodinámicamente estable a condiciones de temperatura y presión dadas. Mientras que en el transcurso del tiempo las otras formas pueden convertirse a la forma estable. Esta transformación puede ser rápida o lenta. Cuando la transformación termodinámica no es rápida, la forma inestable se denomina forma metaestable. En general un polimorfo estable exhibe altos puntos de fusión, baja solubilidad, y una estabilidad química máxima. Sin embargo, una forma metaestable puede exhibir la suficiente estabilidad física y química bajo las mismas condiciones.^(3,7,9,34)

Las transformaciones polimórficas pueden ocurrir durante la molienda, granulado, secado, y procesos de compresión. Otsuka y Kaneniwa^(24,25) investigaron el efecto de un tratamiento mecánico

(molienda) sobre las formas polimórficas del palmitato de cloramfenicol y observaron que durante la molienda las formas B y C que son terapéuticamente activas se transformaron a la forma A. Por otra parte Matsumoto et al⁽¹⁷⁾ y Tuladhar et al⁽¹⁸⁾ observaron el efecto que produce la compresión, el tamaño de partícula y la naturaleza de los excipientes sobre las tabletas de clorpropamida y fenilbutazona respectivamente e indicaron que tanto la elasticidad y proporción de los excipientes, fuerza y tiempo de la compresión, afectan su forma cristalina.^(17,18) También se han investigado el polimorfismo de los fármacos durante el almacenamiento con diferentes condiciones de humedad y temperatura como en el caso de la forma metaestable de la hiocin-N-butíl bromida la cual se transforma a la forma estable a temperatura ambiente durante el almacenamiento.⁽²⁰⁾ Cuando la forma estable es la que cambia, es aconsejable controlar la forma cristalina. Pero algunas ocasiones se prefiere la forma cristalina estable, ya que puede ocasionar menos problemas que una forma metaestable durante la manufactura de un medicamento, pero esto no es muy frecuente.⁽³⁾

2.8 Polimorfismo y preformulación.

Los estudios de preformulación suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en fármacos nuevos a los cuales se prepara para hacer investigaciones preliminares en animales de experimentación. Entre los parámetros que se estudian figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la

presencia de un estado vítreo, la estabilización de formas metaestables, la estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, perfiles de disolución, efecto de la micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación. El cometido inicial del preformulador es determinar si el fármaco que esta evaluando existe en más de una forma cristalina. Existen varias técnicas para identificar sus distintas fases polimórficas que más adelante se mencionarán. Cada una de estas técnicas podría servir para identificar la fase, pero adoptando una combinación de métodos se puede aislar e identificar cada modificación cristalina. Para confirmar la presencia de más de una forma cristalina de un compuesto, es conveniente identificar las modificaciones con más de un método porque a veces si se utiliza un solo método para confirmar los polimorfos pueden ocurrir equívocos.^(1,2,3)

2.8.1 Obtención de formas polimórficas.

Si se asume que solo existe la forma estable I, será necesario inducir una cristalización.

(1) Fundir una pequeña cantidad a una alta temperatura y observar que ocurre en los extremos opuestos para percatarse si ocurre una transformación sólido-sólido después de un enfriamiento espontáneo ó si se puede inducir por medio de sembrado o raspado de cristales.

(2) Calentar una muestra (10-20mg) a una alta temperatura. Y observar si ocurre una transformación después del calentamiento.

(3) Recristalizar el compuesto en una solución y adicionar una pequeña cantidad en un portamuestras que se encuentre frío. Observar el precipitado y sembrarlo con la forma I. Y examinar si ocurre una transformación de fase en solución.

(4) Recristalizar el compuesto en una serie de solventes. Tanto el agua, etanol, metanol, isopropanol, acetona, cloroformo y tolueno son solventes propensos a inducir cambios polimórficos si es que existen estos. En un porta-objetos se coloca una pequeña cantidad de solvente y se satura con el compuesto en cuestión. Un exceso del sólido se adiciona y el porta-objetos se calienta. Como el solvente se evapora y más sólido se disuelve, el sólido cristalizado se deposita. Es así como la cristalización comienza, una vez que esto ocurre el porta-objetos es removido de la placa de calor. Esto permite que se enfríe y antes de que todo el solvente se evapore, la muestra se tapa con un cubre-objetos y se observa al microscopio si ocurrió algún cambio en el hábito o morfología del cristal.^(1,5)

2.8.2 Obtención de formas metaestables.

Para preparar una forma metaestable se requiere que los cristales de una forma polimórfica en particular sean mantenidos dentro del rango de temperatura de estabilidad, pero tan lejano como sea posible de la temperatura de transición. Por otro lado, humedeciendo los cristales con un buen solvente, ocurre una transformación de fase en solución y es más rápida que una transformación sólido-sólido. Sembrando con el polimorfo deseado

también incrementa la velocidad de conversión.⁽¹¹⁾ Es así como se ha podido obtener nuevas formas metaestables de fenobarbital recristalizándolo en presencia de fenitoína y ciclobarbital (Kato et al)^(18,19)

2.8.3 Solventes que producen polimorfismo.

Los solventes que normalmente inducen cambios polimórficos son: agua, metanol, etanol, acetona, cloroformo y ocasionalmente n-propanol, n-butanol, n-pentanol, tolueno y benceno.

La formación de hidratos es frecuentemente encontrada, (Tabla 8), muchos solventes incluyendo los mencionados con anterioridad son capaces de formar solvatos.⁽¹¹⁾ Otros que se pueden incluir son: isobutanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, ácido acético glacial, dietil éter, metil etil cetona y dioxano. (Matsuda et al Wadsten et al).^(19,20)

Si bien, muchos polimorfos son obtenidos por la manipulación de solventes, existen otros que se obtienen sin la intervención de un solvente.

Tabla 8		
Formación de hidratos		
Hidrato	n(H ₂ O)	Fuente
Dihidrato	2	Agua a 50°C
Trihidrato	3	Dioxano al 94%
Tetrahidrato	4	Metanol al 97%
4½ Hidrato	4½	Etanol al 95%
Octahidrato (BP)	8	Agua a 20°C
Nonahidrato	9	Agua a 4°C
Anhidrato	--	Etanol a 150°C

2.8.4 Técnicas para el estudio de propiedades cristalinas.

Varias son las técnicas que están disponibles para la investigación del estado sólido de las sustancias. Estas incluyen a la microscopía (incluyendo microscopía a alta temperatura), espectrofotometría infrarroja, difracción por rayos-X en monocristales, difracción de rayos-X en polvos, análisis térmico y dilatometría. La técnica de rayos-X en monocristales proporciona la más completa información acerca del estado sólido. Esta, sin embargo, es tediosa, consumidora de tiempo y por lo tanto, inconveniente su uso rutinario. Además, la instrumentación necesaria no está disponible en muchos laboratorios farmacéuticos.⁽¹⁻³⁾

Difracción de rayos-X en polvos (XRPD), es a la vez rápida y relativamente simple. Los perfiles de difracción son únicos para cada forma polimórfica, los materiales amorfos no presentan ningún perfil de difracción ó muestran uno o dos picos amplios atribuidos a la presencia de cierto grado de ordenamiento. Esta técnica no siempre indica si el material cristalino es un verdadero polimorfo o un solvato.

Análisis térmico (DTA)(DSC)(TG), la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis térmico diferencial (DTA), se han utilizado ampliamente para identificar polimorfos. En ambos métodos la pérdida o ganancia calórica debida a los cambios físicos o químicos que ocurren en una muestra, se registra en función de la temperatura al calentar el material a un ritmo

uniforme. En la Tabla 9 se resumen los factores que influyen en un análisis térmico. Las transiciones de fase producen cambios entálpicos, endotérmicos y exotérmicos. Además, ésta técnica permite el cálculo de los parámetros termodinámicos para los sistemas que se evalúan. En la Tabla 10 se establecen los cambios físicos y químicos, así como, su relación termodinámica.

Los endotermas de desolvatación no siempre se pueden distinguir, en tal situación el análisis termogravimétrico es muy usado.

Otra forma de visualizar a un solvato es calentando una muestra del supuesto solvato la cual se sumerge en un líquido hirviente en el cual es insoluble. En ésta técnica, la desolvatación es indicada por la aparición de burbujas. La microscopía a alta temperatura es usada para la visualización de este hecho.

Tabla 9 Factores que afectan al análisis térmico.

<u>Factor</u>	<u>Influencia</u>
1. Ajuste de los aparatos	sensibilidad calorimétrica y velocidad de calentamiento.
2. Muestra	Su naturaleza y masa, tamaño de partícula, empaquetamiento, porosidad, pretratamiento y dilución.
3. Atmósfera	Oxidante ó inerte, conductividad térmica, flujo condiciones estáticas.

Tabla 10. Información derivada del análisis térmico y origen de los picos para el DSC.

Reacción	exo/endo	DSC	DTA	HSM	TGA
Puntos de fusión	x	+	+	+	+
Desolvatación	x	+	+	+	+
Transición cristalina	x	+	+	-	-
Calores de transición		+	+?	-	-
Determinación de pureza		+	+?	+?	-
Compatibilidad		+	+	+?	+?
Cinética de descomposición		+	+	-	+
Transiciones polimórficas		+	+	+	-
Presencia de impurezas		+	+	+?	-
Determinación de isómeros		+	+	-	-

+ aplicable, - inaplicable, +? aplicación potencial,

Microscopía, para identificar polimorfos se utiliza la cristalografía óptica. Los cristales existen en formas isotrópicas y anisotrópicas. En presencia de cristales isotrópicos la velocidad de la luz es la misma en todas direcciones, en tanto que los cristales anisotrópicos tienen dos o tres velocidades luminosas ó índices de refracción.

Microscopía a alta temperatura (HSM), el microscopio polarizante dotado de una platina caliente o fría es muy útil para investigar polimorfos. Por el grado de estabilidad de las formas metaestables, las temperaturas de transición, puntos de fusión, índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas se puede distinguir el polimorfismo de un material.

Espectrofotometría infrarroja (IR), es un procedimiento útil

para identificar polimorfos. Deben usarse muestras sólidas ya que los polimorfos de un compuesto tienen espectros idénticos cuando están en solución.

Dilatometría, ésta técnica mide los cambios de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Sin embargo, a pesar de ser una técnica de gran exactitud, es muy tediosa y consume mucho tiempo.

Otras técnicas que se utilizan para estudiar el polimorfismo pero en menor medida, son la resonancia magnética polar, la resonancia magnética nuclear y la microscopía electrónica de barrido.

3 DISOLUCION.

3.1 Aspectos teóricos.

La absorción de un fármaco administrado oralmente, (Fig.8), puede ser esquematizada de la siguiente forma:

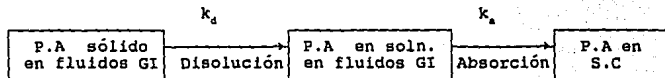


Fig.8. Esquema del proceso de disolución y absorción.

En donde k_d y k_a son las constantes de los procesos de disolución y absorción, respectivamente. Cuando la disolución es significativamente baja en los dos procesos ($k_d \ll k_a$), la absorción es descrita, como la porción limitante de la disolución. Como la disolución precede a la absorción de acuerdo al esquema, cualquier cambio en el proceso de disolución puede influenciar la absorción. Esto es esencial, ya que por lo tanto, al investigar el comportamiento de un fármaco, especialmente si éste es moderada ó escasamente solubles.^(3,19,28)

3.2 Disolución intrínseca.

La velocidad de disolución de un sólido en solución se describe de acuerdo a la ecuación de Noyes-Nerst:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD}{hV} (C_s - C) \quad (1)$$

donde:

$\frac{dC}{dt}$ = velocidad de disolución

A = área superficial expuesta del soluto (cm²)

D = coeficiente de difusión (cm² seg⁻¹)

C = concentración del soluto en el medio de
disolución (mg cm⁻³)

h = espesor de la capa de difusión (cm)

V = volúmen del medio de disolución (cm³)

C_s = concentración del soluto en la capa de
difusión (mg cm⁻³)

Durante los momentos iniciales de la fase de disolución, se mantienen condiciones Sink C_s >> C, ⁽³⁾ siendo D una propiedad de la molécula del soluto y del disolvente, no depende de la forma del estado sólido. Se pueden seleccionar las condiciones experimentales de modo que A, V y h se mantengan constantes para medir las velocidades de disolución de distintas formas polimórficas. ⁽⁵⁾ Bajo estas condiciones experimentales podemos expresar la ecuación (1) como:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{A}{V} K_1 C_s \quad (2)$$

donde:

K₁ = D/h = constante de disolución intrínseca (cm seg⁻¹)

por lo tanto:

$$IDR = K_1 C_s \quad (3)$$

La velocidad de disolución esta expresada en la ecuación (3), y es llamada velocidad de disolución intrínseca (IDR), y es característico de cada compuesto sólido en un solvente dado, bajo condiciones hidrodinámicas establecidas.⁽³⁾ El IDR es generalmente expresado como los mg disueltos $\times (\text{min}^{-1} \text{cm}^{-2})$.

Si durante la prueba de disolución se mantiene el área constante se puede integrar la ecuación (2) a la forma siguiente:

$$C = \frac{(K,AS)}{V} t \quad (4)$$

Por lo tanto, cuando se grafica "C" en función de "t" se obtiene una línea recta tan larga como las condiciones Sink prevalescan.⁽¹⁰⁾

La velocidad de disolución intrínseca (IDR) de un fármaco es únicamente importante cuando éste es un paso limitante en el proceso de absorción de una forma de dosificación sólida. Kaplan et al⁽⁴⁰⁾ ha sugerido, dado que, cuando la solubilidad de un fármaco excede los 10mg/ml a un pH < 7, es probable que no existan problemas de biodisponibilidad.⁽¹⁾ Por el contrario, si un fármaco tiene una solubilidad acuosa menor de 1mg/ml en la gama de pH fisiológico (1-7) puede generarse un problema de biodisponibilidad y será necesario emprender estudios de preformulación para mejorar el problema, ó bién, cuando la solubilidad del fármaco es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada, también es necesario tomar medidas para mejorar su solubilidad.⁽⁵⁾ Como en el caso de la furosemida y estramustina que poseen una escasa

solubilidad y se han tenido que realizar modificaciones en su estructura cristalina para mejorar este parámetro.^(19,28)

El conocimiento de este valor ayuda en preformulación, a predecir si la absorción estará limitada por la velocidad de disolución. Kaplan⁽⁴⁰⁾ ha estudiado la disolución de numerosos compuestos en la gama de pH fisiológico y de acuerdo a su experiencia sugiere que los compuestos con un $IDR \geq 1 \text{ mg min}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ es probable que no presenten problemas en la absorción. Pero cuando el $IDR \leq 0.1 \text{ mg min}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ se puede sospechar y usualmente exhibir una absorción limitada por la razón de disolución. Para los compuestos con IDR entre 0.1 y 1.0 $\text{mg min}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ se necesita mas información antes de hacer cualquier tipo de predicción.

3.3 Aparato de Wood.

La determinación de la velocidad de disolución intrínseca (IDR) puede realizarse mejor usando el método de disco rotatorio diseñado por Wood et al,⁽⁴¹⁾ este método permite mantener el área constante durante la disolución y ha sido utilizado para realizar pruebas de disolución a distintos fármacos.⁽⁴²⁻⁴⁶⁾ Ahora bien, cuando la temperatura, la presión utilizada para obtener los comprimidos, así como, controlar apropiadamente las condiciones hidrodinámicas del sistema, el método proporciona resultados reproducibles.

3.4 Factores que afectan la disolución.

Los principales factores que afectan la disolución de un sólido, Tabla 11 se pueden clasificar en tres grupos:⁽¹⁰⁾

Tabla 11 Parámetros que producen impacto sobre la disolución.

<u>Tipo</u>	<u>Factor</u>
I) Los que afectan al sistema físico	temperatura, velocidad de agitación y el área de exposición del fármaco en el medio de disolución.
II) Los que afectan las características del fármaco	polimorfismo, pseudopolimorfismo, tautomerismo y solubilidad.
III) Los que afectan al medio de disolución	pH, volumen del solvente, la polaridad y viscosidad de este.

4 ANTECEDENTES DEL FARMACO.

4.1 Conceptos generales.

Los fármacos eficaces para eliminar del organismo los gusanos parásitos se conocen como antihelmínticos. Los gusanos infectan a varios miles de millones de personas. Se cree que *Ascaris* infecta aproximadamente a la cuarta parte de la población mundial. Muchas veces se piensa que la helmintiasis únicamente constituye un problema en las naciones del Tercer Mundo, pero este concepto es falso. En las poblaciones de Estados Unidos y Europa se encuentran muchos tipos de gusanos. Además, los trabajadores en sanidad pública de los países desarrollados están descubriendo cada vez más parásitos inusuales debido a las emigraciones de zonas tropicales o semitropicales y a la popularización de los viajes internacionales.⁽⁴⁷⁾

El mebendazol constituye un fármaco de primera línea contra todos los nematodos intestinales comunes. En la ascariasis proporciona una tasa de curaciones superior al 90% con una sola dosis. Al igual que el tiabendazol, disminuye las reservas energéticas de los helmintos y trastorna la capacidad de transporte citosquelético por unión a la tubulina.^(9,48) A diferencia del tiabendazol, el mebendazol se absorbe mal, por lo que determina concentraciones elevadas en el colon, de tal suerte que por ésta característica disminuyen los efectos secundarios. Puesto que el agente resulta teratogénico en los animales, no debe administrarse a las mujeres con posibilidad de que puedan quedar embarazadas.⁽⁴⁷⁾

4.2 Uso y desarrollo del mebendazol.

El mebendazol es un antihelmíntico de amplio espectro sintetizado y desarrollado por Farmacéutica Janssen en 1972. Después de su introducción en el mercado ha estado disponible en numerosas partes del mundo y conocido con otros nombres como: Vermox, Mebutar, Nemasole, Pantelmin, Sirben y Vermirax.

Es un miembro de la familia de los benzimidazoles (Metil 5-bezoil-1-H-bencimidazol-2-carbamato) y está estructuralmente relacionado al tialbendazol (Mintezol). En 1974, el mebendazol fué aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para usarse en el tratamiento contra Ascaris lumbricoides, Enterobiu vermicularis, Trichuris trichiura y algunas especies de lombrices intestinales.⁽⁹⁾

4.3 Características farmacológicas.

Indicaciones. Antihelmíntico de amplio espectro. Su eficacia ha sido comprobada en infestaciones aisladas o múltiples por: Trichuris trichiura (tricocéfalos), Ascaris lumbricoides (lombrices), Ancylostoma duodenale y Necator americanus (uncinarias), Enterobius vermicularis (oxiuros). Asimismo, es útil para el tratamiento de parasitosis por Taenias solium y saquinata (platelmintos).

Contraindicaciones. No se han demostrado aún. Esta contraindicado su uso durante el embarazo.

Reacciones secundarias. La absorción de mebendazol es prácticamente nula, por lo que carece de efectos desagradables,

excepción hecha de náusea que se ha advertido cuando es tomado en ayunas.

Dosis. Tricosefalosis, ascaridiasis, unicinarias y oxiuriasis, tomar 100 mg dos veces al día durante tres días seguidos, independientemente del peso corporal o de la edad. Y para la teniasis la dosis es de 200 mg con las mismas especificaciones.⁽⁴⁹⁾

4.4 Características físicas y biofarmacéuticas.

El mebendazol es un polvo amarillo o blanco, ligeramente soluble en ác. fórmico, ác. acético glacial y prácticamente insoluble en agua, soluciones ácidas de minerales, alcohol, éter y cloroformo. Casi no absorbe humedad, ya que la pérdida por secado es = 0.5%. Punto de fusión (p.f) = 290°C. (Fig. 9).^(50,51)

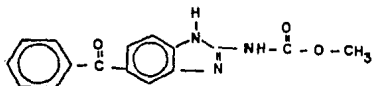


Fig. 9 Estructura del mebendazol C₁₆H₁₃N₃O₂.
PM = 295.3gr/mol.

Disposición en el cuerpo. Escasamente absorbido en una administración oral. Metabolizado en 5(α hidroxil) derivado y por

descarboxilación de la 2-amino metabolito, ambas son detectables en plasma en concentraciones mayores al mebendazol intacto. Menos del 10% de la dosis se excreta por la orina, siendo el metabolito que se encuentra en mayor cantidad el 2-amino-5(α -hidroxi) derivado. También es excretado por circulación biliar y enterohepática.

Administración oral. 10 mg/Kg de peso administrados a 5 sujetos, se obtuvieron concentraciones plasmáticas de entre 0.018-0.116 ug/ml (media = 0.07) después de 2.5-7 hr (media = 5 hr).

Vida $t_{1/2}$ = En plasma de 1.5-9 hr.

Vd = 2 Lt.

Distribución en sangre = En plasma aprox. 1.2 Lt.

Proteínas conjugadas = En plasma aprox. 95%.

UV = En alcohol isopropílico [H]⁺ 243 nm y 288 nm.

[OH]⁻ 270 nm y 355nm.

Cuantificación en HPLC = En plasma el límite detectable es:

10 ng/ml mebendazol.

60 ng/ml 5(α -hidroxi) metabolito.

30 ng/ml 2-amino metabolito.⁽⁵²⁾

4.5 Biodisponibilidad y toxicología.

El mebendazol es un fármaco que se absorbe escasamente debido a su baja solubilidad en medios acuosos, y por lo tanto, tiene una pobre biodisponibilidad en el cuerpo para el tratamiento de helmintiasis extraintestinales o infecciones sistémicas. Sin embargo, debido a este hecho, es una ventaja para el tratamiento de las infecciones por helmintos, ya que actúa sobre el parásito.⁽⁶⁾

Por otro lado, en un estudio que se realizó con cuatro formas diferentes de dosificación (tabletas, cápsulas, supositorios y suspensión), se observó que cuando el mebendazol se dispersa en aceite se incrementa ligeramente su biodisponibilidad.⁽⁶⁾ También se ha tratado de mejorar la biodisponibilidad disminuyendo el tamaño de partícula pero no se han obtenido resultados apreciablemente significativos.⁽⁵³⁾

Por otra parte, el mebendazol es atóxico, pues en estudios realizados por Farmacéutica Janssen han indicado que es bien tolerado por varias especies animales, pues la administración oral aumentada entre 32-64 veces la dosis terapéutica no produce ningún efecto tóxico. Además de que afecta numerosas especies de nematodos y cestodos.⁽⁸⁾

4.6 Formas cristalinas.

Tres formas polimórficas del mebendazol identificadas como "A", "B" y "C" han sido desarrolladas utilizando un proceso de cristalización controlada (Farmacéutica Janssen).⁽⁷⁾

La relativa estabilidad termodinámica de las formas polimórficas de acuerdo a su solubilidad, la Tabla 12 presenta el siguiente orden:

$$A > C > B$$

Tabla 12 Solubilidad de polimorfos de mebendazol.

Forma polimórfica	Solubilidad acuosa (mg ml ⁻¹) x10 ⁻²
A	0.984 ± 0.005
B	7.13 ± 0.05
C	3.54 ± 0.05

Existen dos endotermas en común para los tres polimorfos, (Fig. 10), la primera se observa a los 235°C y la segunda a los 320°C. Pero para forma B y C hay dos endotermas adicionales, una a los 210°C y otra a los 170°C respectivamente. De acuerdo al orden de estabilidad y en base a su comportamiento térmico, se observa la conversión de la forma C → A a una temperatura baja (170°C) y también la conversión de la forma B → A a los 210°C, lo cual sugiere un proceso "reversible ó enantiotrópico".

Por otro lado, el estudio indica que la endoterma que aparece a los 235°C representa la descomposición térmica del compuesto que origina una mezcla de tres sustancias diferentes las cuales funden a 320°C.⁽⁷⁾

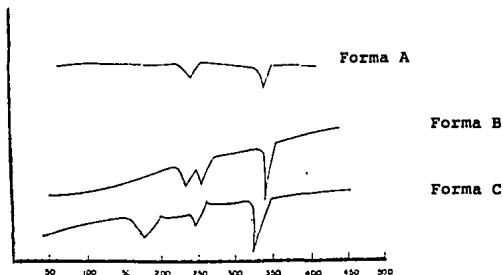


Fig. 10 DTA de los tres polimórfos de mebendazol.

IV PARTE EXPERIMENTAL.

1 MATERIALES.

- a) Mebendazol USP
- b) Ac. acético glacial
- c) Metanol
- d) Dimetil formamida (DMFA)
- e) Piridina
- f) 2-metil propanol
- g) Tolueno
- h) HCl 1N¹

2 EQUIPO DE MANUFACTURA Y EVALUACION.

- I Prensa hidráulica Carver Press.
- II Aparato de disolución (seis estaciones) USP BG.
- III Dispositivo para mantener el área constante.
- IV Espectrofotómetro espectral 21 Baush & Lomb.
- V Difractómetro Siemens D-5000.
- VI Calorímetro Perkin Elmer DSC 7 y TGA 7.
- VII Espectrofotómetro dispersivo IR Perkin Elmer 1430.
- VIII Microscopio electrónico de barrido JEOL JSM-25 SII.

3 METODO DE MANUFACTURA DE LOS RECRISTALIZADOS.

(De acuerdo a ⁽¹⁰⁾). La cual consiste en:

- a) Ac. acético glacial/metanol 10%.

¹(b) a (h) J.T Barker-Chemical (Grado Analítico).

Disolver 1 gr de mebendazol USP en 50 ml de ác. acético glacial en un baño de agua a 60°C. Posteriormente a ésta solución se le adicionan 500 ml de metanol, y finalmente se enfría a 5°C durante 24 hr.

b) Piridina.

Disolver 1 gr de mebendazol USP en 50 ml de piridina en un baño de agua a 70°C, posteriormente ésta solución se enfría a 5°C durante 24 hr.

c) Metanol/DMFA 50%.

Disolver 1 gr de mebendazol USP en una mezcla de 240 ml de metanol y DMFA al 50% en un baño de agua a 60°C. Posteriormente ésta solución se enfría a 5°C durante 24 hr.

d) 2-metil propanol/DMFA 50%.

Disolver 1 gr de mebendazol USP en 160 ml de una mezcla de 2-metil propanol y DMFA en un baño de agua a 70°C, ésta solución se enfría a 5°C durante 24 hr.

e) Piridina/tolueno 33%.

Disolver 1 gr de mebendazol USP en 50 ml de piridina en un baño de agua a 90°C. Posteriormente a ésta solución se adicionan 100 ml de tolueno y finalmente se enfría a 5°C durante 24 hr.

A todos los recrystalizados se les filtra al vacío y se secan a 80°C durante 1 hr.

4 METODOS DE MANUFACTURA DE LOS COMPRIMIDOS.

A 200 mg de todos los recrystalizados, así como del mebendazol USP, se comprimen en una prensa hidráulica con una fuerza de

compresión de 1 tonelada durante 20 seg.

5 METODOS DE EVALUACION.

a) Ensayo de pureza.

Este se realiza de acuerdo a la monografía de la USP XX⁽⁵⁰⁾ y reportado por ⁽¹⁰⁾.

b) Difracción de rayos X.

Una pequeña cantidad de cada uno de los recristalizados y del mebendazol USP son colocados en un porta-muestras de Al. Las condiciones de exploración son las siguientes: ángulo 2θ (2.5-50), $ss = 0.05$ °/seg, $t_m = 0.50$, $CuK\alpha_{1+2}$, 30 Kv y 20 mA.

c) Análisis térmico (DSC y TG).

Aproximadamente entre 2.5 - 5.5 mg de cada uno de los recristalizados y de mebendazol USP son encapsulados. Las condiciones de exploración son las siguientes: crisol de Al, $T_f = 350^\circ C$, $T_i = 50^\circ C$, velocidad de exploración = $30^\circ C/min$, temperatura de incremento = $30^\circ C$, atmósfera de N_2 , flujo de N_2 30 ml/min. La calibración se efectúa con Indio. Para el TG las condiciones son las mismas.⁽⁵⁴⁾

d) Espectrofotometría infrarroja.

Este se efectuó de acuerdo al método de pastilla. En aproximadamente 200 mg de KBr se adiciona una pequeña cantidad de cada recristalizado y de mebendazol macerándose ligeramente para ser comprimidos en un porta-muestras de Al con una fuerza de compresión de 10 ton. durante 20 seg. Finalmente, el barrido se realizó en todos los casos en un intervalo de $4000-200\text{ cm}^{-1}$.

e) Microscopía electrónica de barrido.

A todos los recristalizados se les bañó con una fina capa de oro, bajo condiciones de vacío. Los aumentos se efectuaron dentro de un intervalo de x2000-x10000.

f) Curva patrón.

50 mg de mebendazol USP se aforan en 25 ml de ác. acético glacial, de ésta solución se toman 10 ml y se aforan en 200 ml de HCl 1N. A partir de ésta solución se preparan diferentes diluciones, desde 5 ug/ml hasta 20 ug/ml y se les determina su absorbancia a 274 nm. Previamente se realizó un barrido para determinar la longitud de onda de máxima absorción.

g) Disolución intrínseca. (De acuerdo a⁽¹⁰⁾).

A cada comprimido se le monta en el dispositivo que mantiene el área de disolución constante, sellándose con parafina.

Una vez montados todos los comprimidos se sumergen en 250 ml de HCl 1N, la velocidad de rotación del tubo se mantiene a 50 rpm y se realiza la disolución a temperatura ambiente durante 2 hr. El muestreo se realiza cada 20 min, y se extraen 5 ml, si es necesario se diluye la muestra con HCl 1N, finalmente se detecta la absorbancia de las muestras a 274 nm.

La presencia de parafina no interfirió durante la disolución, ya que se realizó una prueba que consistió en colocar una pequeña cantidad de parafina en el medio de disolución a temperatura ambiente y con agitación continua durante varias horas. Posteriormente se determinó su absorbancia a la longitud de onda ya mencionada y no se obtuvieron diferencias significativas de

absorbancia en relación al blanco.

h) Determinación de la solubilidad.

Un pequeño volumen de HCl 1N se sobre saturará con cada uno de los recristalizados, así como de mebendazol USP y se colocan en un baño de agua a temperatura ambiente durante 24 hr con agitación constante. Posteriormente una muestra de cada solución saturada se filtra y se diluye con un volumen apropiado del medio de disolución para determinar su contenido de mebendazol, midiendo su absorbancia a 274 nm.

V RESULTADOS Y DISCUSION.

Se obtuvieron tres lotes con cinco recrystalizados diferentes cada lote, a partir de los solventes ó sistemas de solventes que se mencionaron anteriormente, además del mebendazol USP. Los valores de todas las evaluaciones para un solo recrystalizado corresponden al promedio obtenido de los tres lotes, con excepción de los valores de solubilidad los cuales corresponden a un promedio de cinco determinaciones.

El orden de aparición de los recrystalizados en todas las evaluaciones hechas corresponden al valor de la constante dieléctrica del solvente ó sistemas de solventes de mayor a menor. Tanto los valores de las constantes dieléctricas como el valor de pureza del mebendazol USP están de acuerdo a lo reportado y aparecen en la Tabla 13.⁽¹⁰⁾

Tabla 13. Polaridad de los sistemas de solventes y pureza del Mebendazol USP.

	Pureza	Cte. dieléctrica
MebUSP	94.77 %	
Acemet		15.20
Piridin		12.30
MetDMFA		9.68
2mpDMFA		5.95
Pirtol		2.84

Cinco recristalizados de mebendazol fueron preparadas bajo distintas condiciones de recristalización y caracterizadas por medio de difracción de rayos-X en polvos (XRPD), calorimetría de exploración diferencial (DSC) y termogravimétrica (TG), espectrofotometría infrarroja (IR), microscopía electrónica de barrido (SEM), así como, determinaciones de la velocidad de disolución intrínseca (IDR) y de la solubilidad.

1 DIFRACCION POR RAYOS-X (XRPD). Las Figs.11-16 muestran las intensidades relativas y ángulos 2θ de los perfiles de difracción por rayos-X de cada uno de los recristalizados y del mebendazol USP. Los ángulos característicos de difracción junto con los seis principales picos de las anteriores formas cristalinas se encuentran enlistados en las Tablas 14 y 15.

Existen modificaciones evidentes entre los distintos perfiles de difracción, ya que por un lado el perfil de difracción del mebendazol USP Fig.11, muestra claramente picos agudos y bien definidos indicando que posee una marcada cristalinidad. Mientras que los perfiles de difracción de los distintos recristalizados indican que se ha modificado la cristalinidad, pues aunque aparecen dos picos bien definidos, el resto de ellos se ven disminuidos en intensidad y agudeza indicando que han perdido cristalinidad. Además, para el caso del recristalizado acemet Fig.12, éste presenta en la región comprendida entre los ángulos 2θ (10-30), la mayor disminución en las intensidades y agudeza de los picos indicando con esto que es el menos cristalino de todos los

recristalizados. Siguiendo con este criterio, la cristalinidad (de menor a mayor) sigue el siguiente orden: acemet, pir, 2mpDMFA, metDMFA, pirtol y mebUSP, Esta diferencia en la cristalinidad entre un recristalizado y otro, está posiblemente influenciada por la distinta polaridad de los sistemas de solventes, es decir, que entre más polar sea el sistema de solvente menor cristalinidad tendrá el recristalizado. Ahora bien, es probable que todos los recristalizados no representen a una nueva forma polimórfica, ya que no existen diferencias substanciales entre los perfiles de difracción de los distintos recristalizados, exceptuando la zona de menor cristalinidad, en la cual, se va disminuyendo paulatinamente la intensidad y agudeza de los picos entre un recristalizado y otro.

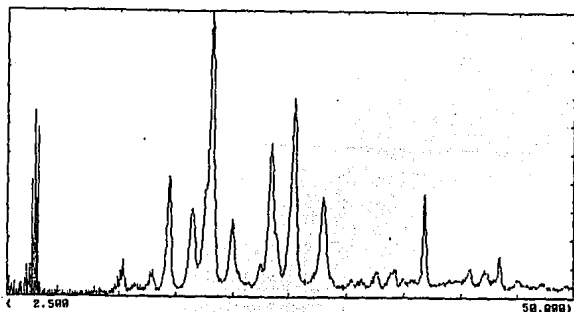


Fig.11 Perfil de difracción por rayos X del mebUSP.

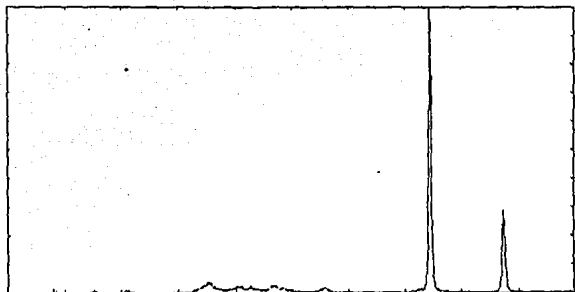


Fig.12 Perfil de difracción por rayos X del recristalizado acetat.

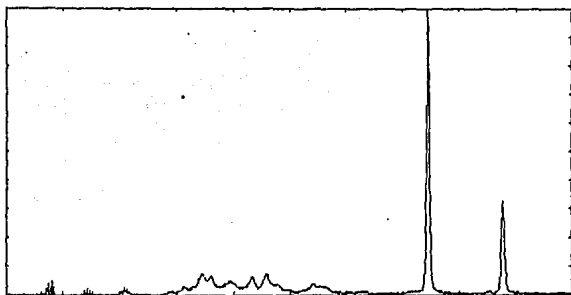


Fig.13 Perfil de difracción por rayos X del recristalizado pir.

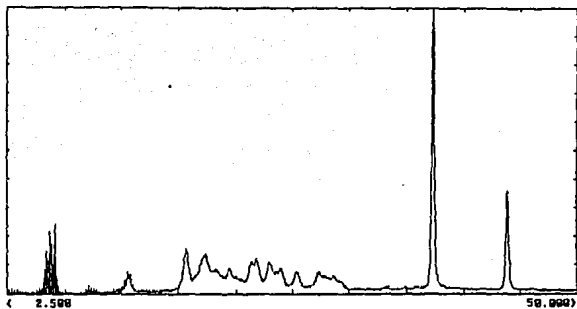


Fig.14 Perfil de difracción por rayos X del recristalizado metDMFA.

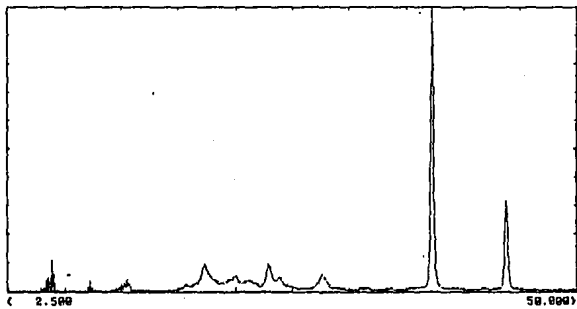


Fig.15 Perfil de difracción por rayos X del recristalizado 2mpDMFA.

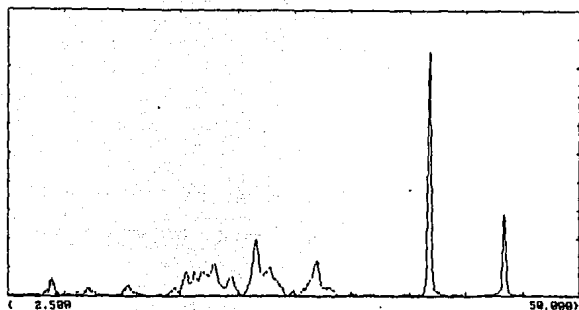


Fig.16 Perfil de difracción por rayos X del recristalizado pirtol.

Tabla 14. Principales picos en los patrones de difracción por rayos-X de los distintos recristalizados de mebendazol USP

MebUSP		Acemet		Pir	
2θ	I/I ₀	2θ	I/I ₀	2θ	I/I ₀
19.72	100	37.99 (0.01) ^Λ	100	37.99 (0.01) ^Λ	100
26.73	67.29	44.22 (0.03) ^Λ	28.77 (0.58) ^Λ	44.23 (0.03) ^Λ	32.93 (1.98) ^Λ
24.70	51.62	19.05 (0.10) ^Λ	6.41 (1.80) ^Λ	18.88 (0.01) ^Λ	7.26 (0.48) ^Λ
16.15	41.34	21.64 (0.09) ^Λ	3.60 (0.71) ^Λ	23.10 (0.03) ^Λ	6.61 (1.58) ^Λ
19.25	36.66	24.58 (0.09) ^Λ	3.48 (0.61) ^Λ	19.63 (0.03) ^Λ	6.48 (0.98) ^Λ
29.13	32.09	22.54 (0.19) ^Λ	3.00 (0.56) ^Λ	23.69 (0.62) ^Λ	5.55 (0.52) ^Λ

^Λ = σ

Tabla 15. Principales picos en los patrones de difracción por rayos-X de los distintos recristalizados de mebendazol USP

MetDMFA		2mpDMFA		Pirtol	
2 θ	I/I ₀	2 θ	I/I ₀	2 θ	I/I ₀
38.00 (0.01) ^A	100	38.01 (0.03) ^A	100	37.79 (0.21) ^A	100
44.22 (0.01) ^A	35.61 (1.46) ^A	44.22 (0.03) ^A	32.74 (1.88) ^A	44.05 (0.23) ^A	33.14 (1.65) ^A
17.35 (0.07) ^A	20.65 (3.07) ^A	6.07 (0.02) ^A	10.53 (0.13) ^A	23.04 (0.06) ^A	19.03 (11.36) ^A
24.40 (0.12) ^A	10.95 (0.57) ^A	18.68 (0.28) ^A	9.55 (1.60) ^A	19.56 (0.05) ^A	12.47 (5.60) ^A
23.07 (0.11) ^A	9.83 (1.48) ^A	24.45 (0.14) ^A	9.12 (0.51) ^A	28.15 (0.05) ^A	12.34 (7.04) ^A
17.92 (0.47) ^A	8.57 (1.5) ^A	23.26 (0.08) ^A	8.79 (1.83) ^A	18.71 (0.11) ^A	10.67 (3.36) ^A

^A = σ

2 ESPECTROFOTOMETRIA INFRARROJA (IR). Las Figs.17-22 muestran los espectros de absorción de cada recristalizado, así como, para el mebUSP. Para éste Fig.17, en su espectro se observan las principales bandas de absorción de acuerdo a las reportadas por Clark's, (picos del espectro IR: 1635, 1260, 1590, 1730, 1230 y 705).

Ahora bien, Himmelreich indica que los espectros de absorción IR para las tres formas polimórficas de mebendazol que reporta, muestran diferencias características en los picos e intensidades en tres de sus principales frecuencias. Específicamente, en la zonas de absorción de un grupo carbonilo (carbamato), como en la de una amina secundaria son diferentes en cada forma y pueden ser utilizados para identificar cada uno de los polimorfos que reporta,

(Tabla 16).

Tabla 16 Frecuencias de absorción (cm^{-1}) de los tres polimorfos de mebendazol.

	- NH	= C = O
Polimorfo A	3370	1730
Polimorfo B	3340	1700
Polimorfo C	3410	1720

En base a la Tabla 16, encontramos que en el espectro de absorción del mebUSP se aprecia un pico ubicado a una frecuencia de 1700 cm^{-1} perteneciente a la forma B, pero también se aprecia un pico ubicado a una frecuencia de 3370 cm^{-1} perteneciente a la forma A lo cual puede indicarnos que el mebUSP (que sirvió como materia prima para hacer los distintos recristalizados) se encuentra en una mezcla tanto de la forma A como de la forma B. Esto también podrá apreciarse mas adelante en el análisis térmico.

No existen substanciales diferencias entre los distintos espectros de cada recristalizado, por un lado se observa que la banda de absorción en la región de los $3400\text{-}3300 \text{ cm}^{-1}$, correspondiente a la banda característica de la vibración de una amina secundaria (R-NH-R) es característica en todos los recristalizados, pero existe un corrimiento de la frecuencia del mebUSP ubicada a los 3370 cm^{-1} (forma A) con respecto a las demás frecuencias de los distintos recristalizados la cual se encuentra para todos en los 3340 cm^{-1} (forma B). Mientras que en la zona de absorción perteneciente a los $1750\text{-}1650 \text{ cm}^{-1}$ característica a la vibración de un carbamato (grupo carbonilo =C=O), existe un

corrimiento de las frecuencias de los recristalizados en ésta zona, ya que por un lado tenemos a los recristalizados metDMFA Fig.20 y 2mpDMFA Fig.21 con un pico ubicado a una frecuencia de 1720 cm^{-1} (forma C), por otro lado a los recristalizados pir Fig.19 y pirtol Fig.22 con un pico ubicado a una frecuencia de 1680 cm^{-1} (ninguna de las tres formas) y sólo el recristalizado acemet Fig.18 mantiene, de igual manera que el mebUSP, la frecuencia ubicada en los 1700 cm^{-1} (forma B).

En el resto de las zonas de absorción ($1650-600\text{ cm}^{-1}$) se observan varios picos característicos que aparecen en todos los espectros solo que varía la intensidad de estos entre cada recristalizado. Sólo se aprecia en los espectros de los recristalizados acemet, pir, 2mpDMFA y pirtol en la banda de absorción entre $1450-1400\text{ cm}^{-1}$ la desaparición de una bifurcación ó hendidura característica a la vibración de un éster (R-COO-R) con respecto al espectro del mebUSP, mientras que en el espectro de absorción del recristalizado metDMFA no se encuentran diferencias.

Por último, en la zona de absorción que corresponde a los $600-200\text{ cm}^{-1}$ no existen diferencias significativas entre los espectros de los distintos recristalizados, únicamente hay diferencia con el espectro del recristalizado pirtol, ya que, no se observa ninguna banda en ésta zona.

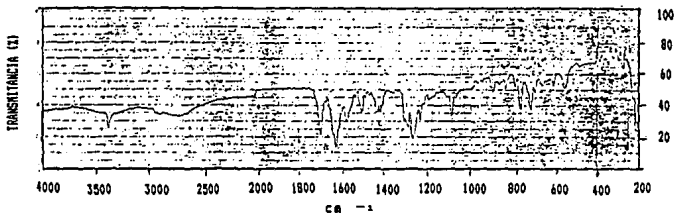


Fig.17 Espectro al infrarrojo del mebUSP.

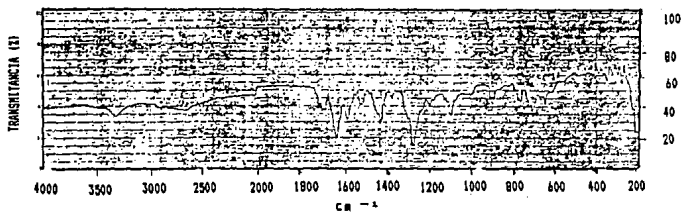


Fig.18 Espectro al infrarrojo del recrystallizado acetmet.

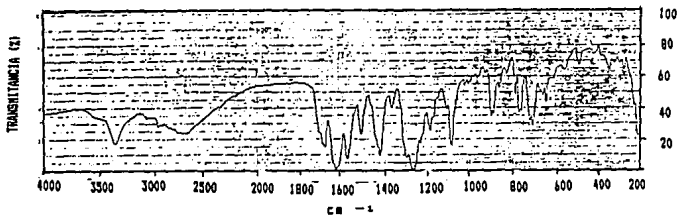


Fig.19 Espectro al infrarrojo del recrystallizado pir.

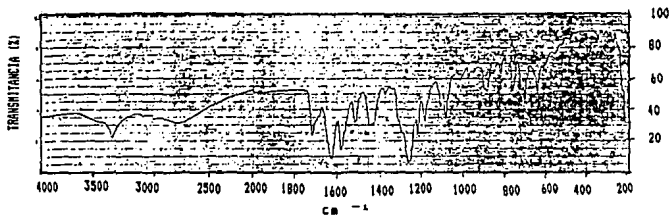


Fig.20 Espectro al infrarrojo del recrystalizado metDMFA.

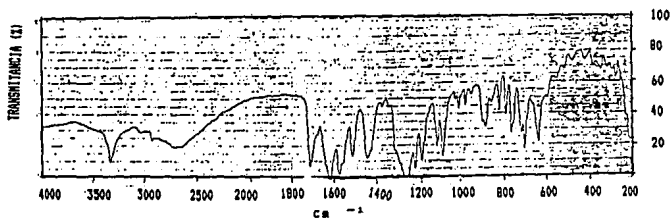


Fig.21 Espectro al infrarrojo del recrystalizado 2mpDMFA.

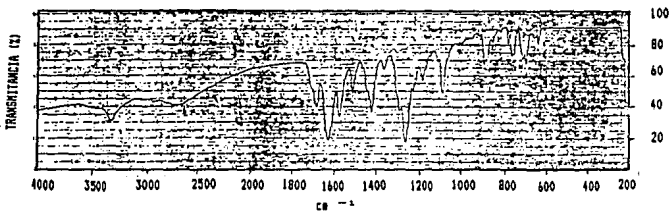


Fig.22 Espectro al infrarrojo del recrystalizado pirtol.

3 MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO (SEM). Las Figs.23-28 muestran las microfotografías que ilustran la morfología que presentan los distintos recristalizados.

Las modificaciones morfológicas en algunos casos son notorias, pero en otros no existen modificaciones evidentes. Para el mebUSP Fig.23 la morfología que predomina es de tipo laminar pequeño ($\approx 10-30 \text{ um}$) $\times 4500$.

Para el recristalizado acemet Fig.24 la forma que se encuentra en mayor medida es una mezcla de agujas largas ($\approx 50-100 \text{ um}$) con láminas pequeños ($\approx 10-30 \text{ um}$) $\times 3000$.

El recristalizado pir Fig.25 presenta una morfología de aglomerados de forma irregular muy pequeños ($\approx 1-10 \text{ um}$) $\times 10000$ con algunas formas prismáticas.

De manera similar el recristalizado metDMFA Fig.26 presenta una morfología muy parecida al caso anterior con una mezcla de cristales aglomerados de forma irregular pequeños ($\approx 5-10 \text{ um}$) $\times 2000$ con algunas formas prismáticas.

El 2mpDMFA Fig.27 en contraste con los dos casos anteriores muestra una morfología en el cual predominan los cristales en forma de láminas pequeñas ($\approx 5-20 \text{ um}$) $\times 4500$.

Finalmente para el caso del recristalizado pirtol Fig.28 existe una mezcla de cristales en la cual predominan las formas irregulares de aglomerados cristalinos con formas prismáticas ($\approx 15-30 \text{ um}$) $\times 2000$.

Sin embargo, éstas modificaciones morfológicas entre los distintos recristalizados en primera instancia podrían parecer

claras, pero en realidad lo que sucede es que existe una mezcla de formas morfológicas que aparecen en todos los recristalizados y que de hecho son las mismas, ya sea en mayor ó menor medida.



Fig.23 Microfotografía del mebUSP.



Fig.24 Microfotografía del recristalizado acemet.



Fig.25 Microfotografía del recristalizado pir.



Fig.26 Microfotografia del recristalizado metDMFA.



Fig.27 Microfotografia del recristalizado 2mpDMFA.



Fig.28 Microfotografía del recrystallizado pirtol.

4 DISOLUCION INTRINSECA Y SOLUBILIDAD. La Fig.30 muestra el perfil de disolución intrínseca del mebUSP y de cada uno de los recrystallizados, así como, el espectro de absorción al UV y la curva de calibración del mebUSP. La Tabla 19 indica los valores de la velocidad de disolución intrínseca (IDR), constante de disolución intrínseca (K) y solubilidad (S) de los distintos recrystallizados. Mientras que las Tablas 17 y 18 enlistan los datos de regresión lineal tanto de la curva de calibración del mebUSP, como de los perfiles de disolución intrínseca de cada recrystallizado respectivamente.

Las diferencias observadas Fig.30 y Tabla 19 con respecto a la velocidad de disolución intrínseca entre cada uno de los recrystallizados son evidentemente significativas, y éstas fueron

calculadas a partir de las pendientes de las líneas rectas obtenidas de acuerdo al modelo teórico de Noyes-Nerst.

Ahora bien, los perfiles de disolución indicaron que el mebUSP presentó la menor velocidad de disolución intrínseca (IDR), mientras que los recristalizados que mostraron la mayor velocidad de disolución intrínseca fueron el acetmet, 2mpDMFA, pir, metDMFA y pirtol en orden descendente. Por otro lado se calculó la solubilidad de cada recristalizado siendo ésta menor en todos los casos a la obtenida por el mebUSP con excepción del recristalizado acetmet, sobre este punto existe una variación considerable para cada valor obtenido y esto puede ser debido a que exista una transición cristalina cuando los recristalizados se encuentran en solución que a su vez es consecuencia de una posible temperatura de transición, ya que, si la solubilidad es graficada en función del tiempo, la solubilidad de la forma metaestable tendrá un declive y podrá aproximarse (si la transición ocurre) a la solubilidad de la forma estable, como lo demuestra la Fig.29.⁽³⁴⁾

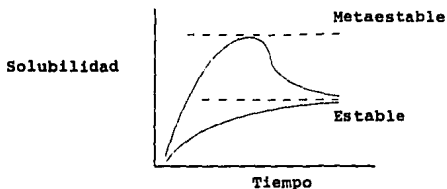


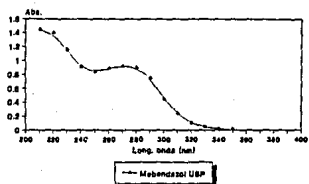
Fig.29 Perfiles de las velocidades de disolución de formas estables y metaestables.

Finalmente, también se obtuvieron los valores de la constante de disolución intrínseca (K) de cada recristalizado los cuales no tuvieron concordancia con los valores de las velocidades de disolución (IDR) Tabla 19, ya que, debido a que éste último no implica los valores de solubilidad que muestran variaciones notorias como se mencionó anteriormente, es más confiable utilizar los valores de (IDR) como parámetro de comparación en una prueba de disolución.

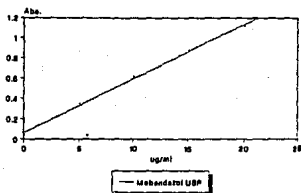
Tabla 17 Parámetros de regresión de la curva de calibración al UV de mebendazol USP.

	r Correlación	m Pendiente	b Intercepto
Mebendazol USP	0.9997	0.0512	0.0976

Barrido
(UV 200-400)



Curva Patrón



Disolución

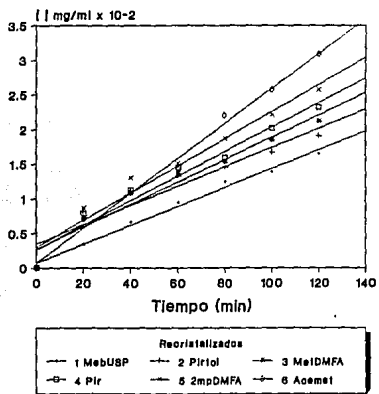


Fig. 30

Tabla 18 Parámetros de regresión de los perfiles de disolución de mebendazol y sus distintos recristalizados en HCl 1N

	r Correlación	m Pendiente	b Intercepto
MebUSP	0.9955	0.1362	0.7107
Acemet	0.9959	0.2521	0.6999
Pir	0.9797	0.1769	2.6392
MetDMFA	0.9759	0.1616	2.7035
2mpDMFA	0.9802	0.1960	2.9785
Pirtol	0.9515	0.1394	3.4464

(mg/cm²min)x10⁻³

Tabla 19 Velocidad de disolución intrínseca (IDR), constante de disolución intrínseca (K) y solubilidad (S) de c/u de los recristalizados de Mebendazol USP.

	S (mg/cm ³)	K (cm/seg) x 10 ⁻³	IDR (mg/cm ² seg) x 10 ⁻⁴
MebUSP	1.6329 (+/- 0.0412)	0.3074	5.0195
Acemet	1.8120 (+/- 1.0424)	0.5126	9.2883
Pir	1.5916 (+/- 0.0448)	0.4096	6.5191
MetDMFA	0.9615 (+/- 0.5396)	0.6192	5.9536
2mpDMFA	0.6352 (+/- 0.3991)	1.1372	7.2234
Pirtol	1.3720 (+/- 0.0604)	0.3745	5.1381

A = 1.1309 cm² V = 250 cm³

5 ANALISIS TERMICO (DSC y TG). En las Figs.31-42 se muestran los termogramas DSC y TG de los distintos recristalizados, mientras que las Tablas 20-21, y 22 enlistan los datos derivados del DSC y TG respectivamente.

La curva que representa al termograma DSC del recristalizado mebUSP Fig.31 muestra una amplia y nítida endoterma a una temperatura de 287.62 °C atribuible a la fusión del fármaco, además presenta dos ténues endotermas adicionales antes del punto de fusión que presumiblemente se deban, la primera a una conversión de formas polimórficas (forma B → A) y la segunda a una descomposición de acuerdo a lo reportado con Himmelreich Fig.10, por otra parte también se observan dos exotermas, una débil justo antes del punto de fusión y otra amplia inmediatamente después de este, lo cual puede indicar que el mebendazol sufre una descomposición y recristalización (transición cristalina) antes y después de fundirse, en esto se coincide con lo reportado con Himmelreich et al⁽⁷⁾, como lo corrobora el análisis termogravimétrico TG Fig.32 en el cual hay pérdida de peso dentro del rango de temperatura estudiado que no es debido a una desolvatación, sino a una descomposición del fármaco con producción de gas (CO₂), siendo la pérdida de peso de un 15.36%. Cabe hacer mención que la entalpía de fusión (ΔH_f) es calculada apartir del área del endoterma y es de -211.98 J/gr que es un valor bastante elevado en comparación con las demás entalpías de fusión de los distintos recristalizados como se verá mas adelante.

La curva DSC del recristalizado acemet Fig.33 muestra una

débil endoterma a una temperatura de 282.22 °C que es debida presumiblemente a la fusión del recrystalizado, mientras que se observa una débil endoterma adicional antes del punto de fusión que muy probablemente se deba a una descomposición, además, existen dos amplias exotermas una justo antes y otra inmediatamente después de la fusión del recrystalizado, lo cual podría deberse a una transición cristalina. Por otro lado la curva del TG Fig.34 indica una pérdida de peso de 15.74 % durante el rango de temperatura estudiado demostrando la posibilidad de que el recrystalizado sufra una descomposición antes de fundirse. Finalmente, para este caso la entalpía de fusión (ΔH_f) es muy baja (-8.51 J/gr) en contraste con la entalpía de fusión del mebUSP.

La Fig.35 muestra la curva DSC del recrystalizado pir, en la cual se muestra una débil endoterma a una temperatura de 282.49 °C que se debe a la fusión de este recrystalizado, y de manera similar al recrystalizado acemet, se observa una ténue endoterma adicional antes del punto de fusión lo cual sugiere que sea causada probablemente por una descomposición como lo demuestra la curva TG Fig.36 que presenta una pérdida de peso en el rango de temperatura estudiado que es de 17.28 %, evidenciando que se trate de una descomposición. Por otra parte existen dos amplias y agudas exotermas adicionales justo antes e inmediatamente después del punto de fusión, las cuales posiblemente indiquen una transición cristalina. Por último, el valor de la entalpía de fusión (ΔH_f) es de -11.61 J/gr que es muy similar al valor obtenido para el recrystalizado anterior en contraste con el valor del mebUSP.

La Fig.37 muestra la curva DSC del recristalizado metDMFA, en la cual se observa una débil endoterma de fusión a una temperatura de 287.15 °C, con una entalpía de fusión (ΔH_f) de -15.25 J/gr, asimismo, existen dos amplias y agudas exotermas adicionales una justo antes y otra inmediatamente después del punto de fusión que posiblemente puedan atribuirse a una recristalización (transición cristalina), y no se aprecia una endoterma adicional como en los casos anteriores, pero la curva TG Fig.38, muestra una pérdida de peso dentro de 13.76 % del rango de temperatura estudiado similar a los casos anteriores evidenciando que también sufre de una descomposición a pesar de que la curva DSC no lo muestre.

La curva DSC del recristalizado 2mpDMFA es mostrada en la Fig.39, ésta presenta una débil endoterma a una temperatura de 289.97 °C que se puede atribuir a la fusión del recristalizado, en la cual la entalpía de fusión (ΔH_f) es de -12.78 J/gr. De manera similar al recristalizado acemet, se observa una débil endoterma adicional antes del punto de fusión que posiblemente se deba a una descomposición como lo indica la curva TG Fig.40 en la cual hay pérdida de peso entre el rango de temperaturas estudiado la cual es de un 14.84 % demostrando la presumible descomposición, del recristalizado. Además, existen dos amplias y agudas exotermas adicionales una justo antes y otra después del punto de fusión que pueden atribuirse a una posible transición cristalina.

La curva DSC del recristalizado pirtol se muestra en la Fig.41, en la cual se observa una débil endoterma a una temperatura

de 286.08 °C que se debe a la fusión del recrystalizado, con una entalpía de fusión (ΔH_f) de -20.53 J/gr, asimismo y de forma similar al recrystalizado metDMFA, existen dos amplias y agudas exotermas adicionales una justo antes y otra inmediatamente después del punto de fusión que probablemente, como en todos los recrystalizados, se deban a una transición cristalina. Finalmente, no se observa una endoterma adicional que pudiera indicar una presumible descomposición, pero la curva TG Fig.42, la cual presenta pérdida de peso dentro del rango de temperatura estudiado de un 19.24 %, que demuestra la posible descomposición del fármaco.

Cabe mencionar que los intervalos de temperatura en el análisis termogravimétrico en los cuales se presenta la pérdida de peso (que es casi de la misma magnitud en todos los recrystalizados), coinciden con las temperaturas en las que aparecen las endotermas antes del punto de fusión.

Finalmente, después de analizar los termogramas DSC y TG de todos los recrystalizados, podemos mencionar que todos éstos sufren de una descomposición y recrystalización (transición cristalina) antes de llegar a la temperatura de fusión, incluyendo al mebUSP, De acuerdo a los valores de temperaturas de puntos de fusión (pf) y entalpías de fusión (ΔH_f) es éste último parámetro el que sirve para demostrar que la velocidad de disolución intrínseca (IDR) de cada recrystalizado depende de la entalpía de fusión, (que a su vez depende de la cristalinidad del recrystalizado), y no la temperatura de fusión (pf), ya que, la cercanía de los valores de

las temperaturas de fusión de todos los recristalizados indican tres posibles hechos, 1) ninguno de los recristalizados es significativamente más estable uno que otro, 2) todos los recristalizados poseen gran estabilidad, y 3) que la forma más inestable puede ser obtenida antes de que sufra una transformación sólido-sólido.⁽¹⁾

Ahora bien, de acuerdo a lo reportado por Himmelreich et al⁽⁷⁾, el análisis térmico nos proporciona evidencias para pensar que el mebUSP es la forma polimórfica B de éste fármaco, ya que el termograma DSC obtenido en nuestro estudio coincide con el obtenido por Himmelreich, pero de acuerdo a los espectros de absorción IR se tiene la forma polimórfica A, ésta discrepancia nos conduce a proponer que el mebUSP esta compuesto de una mezcla de polimorfos A y B de éste fármaco.

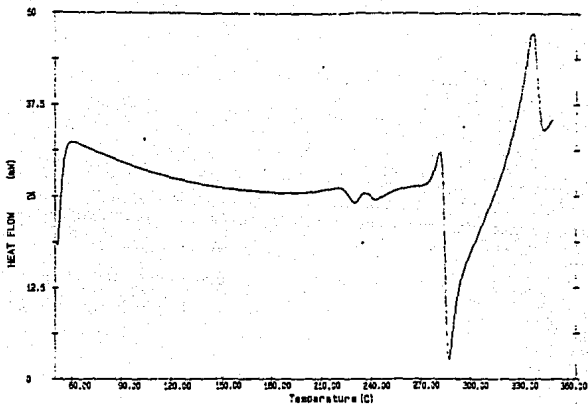


Fig.31 Termograma DSC del mebUSP.

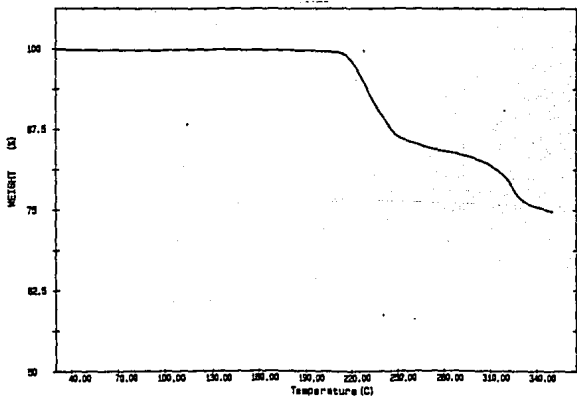


Fig.32 Termograma TG del mebUSP.

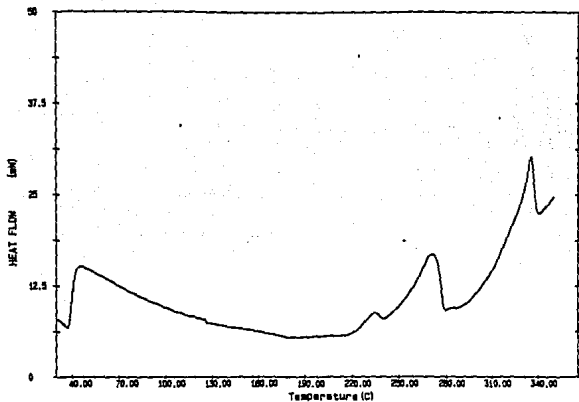


Fig.33 Termograma DSC del recristalizado acetm.

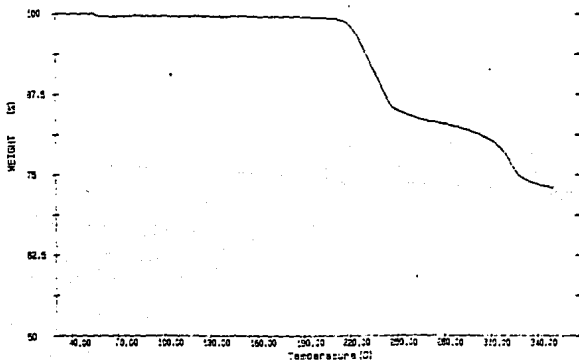


Fig.34 Termograma TG del recristalizado acetm.

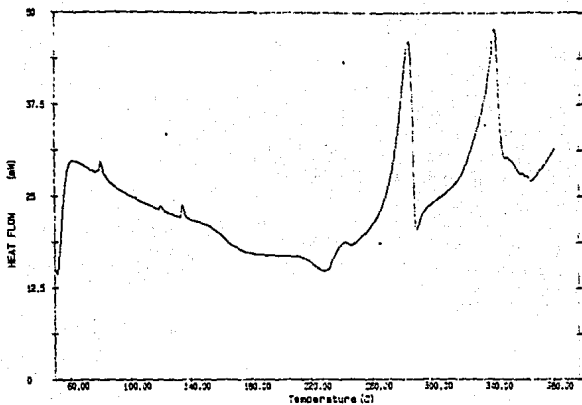


Fig.35 Termograma DSC del recristalizado pir.

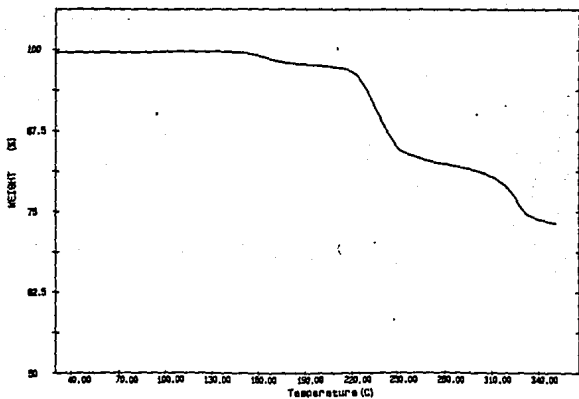


Fig.36 Termograma TG del recristalizado pir.

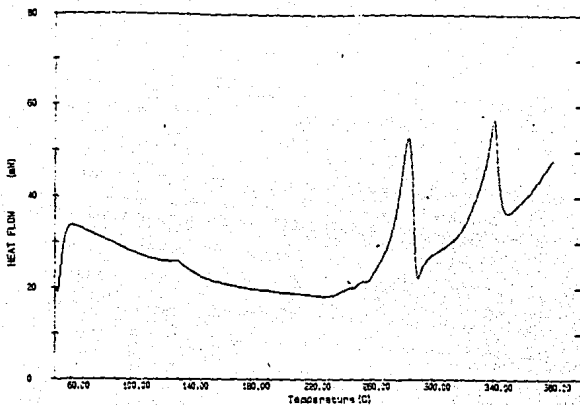


Fig.37 Termograma DSC del recristalizado metDMFA.

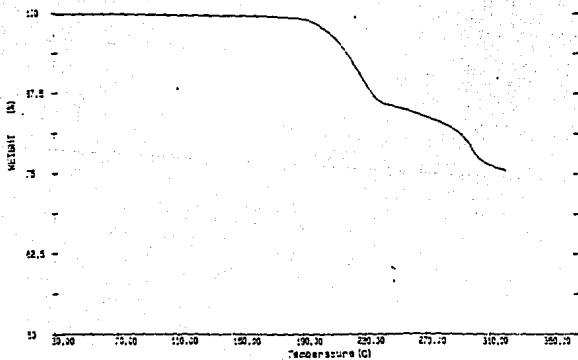


Fig.38 Termograma TG del recristalizado metDMFA.

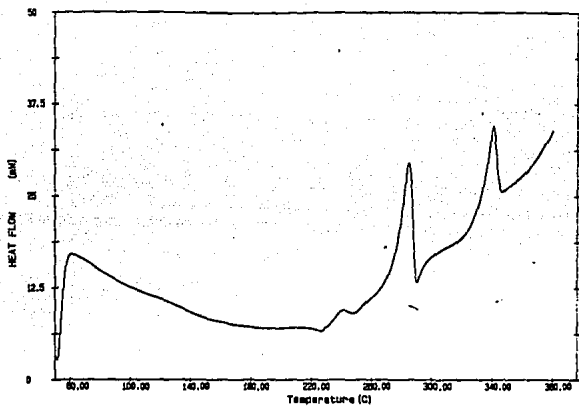


Fig.39 Termograma DSC del recristalizado 2mpDMFA.

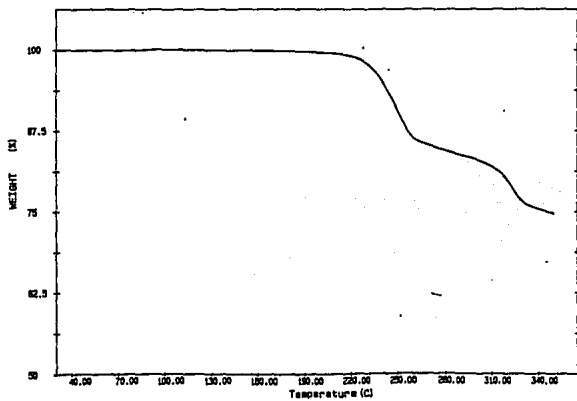


Fig.40 Termograma TG del recristalizado 2mpDMFA.

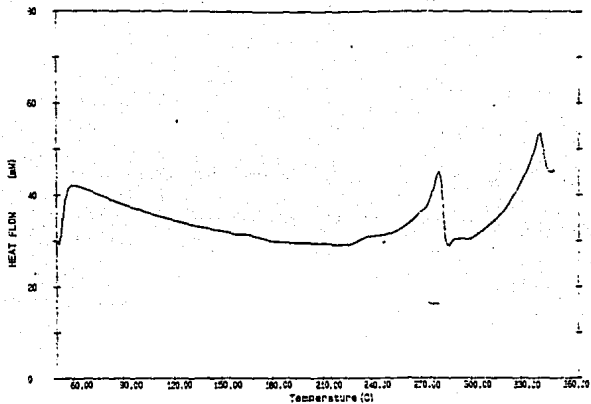


Fig.41 Termograma DSC del recristalizado pirtol.

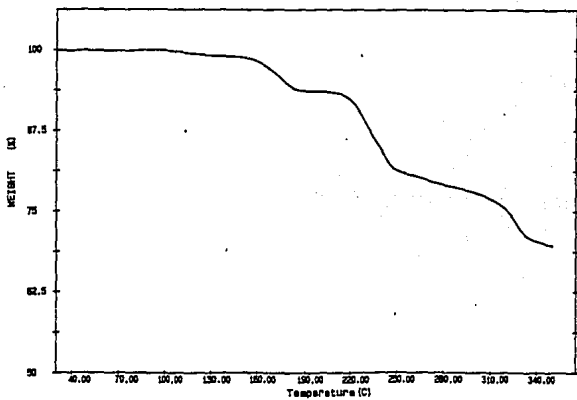


Fig.42 Termograma TG del recristalizado pirtol.

Tabla 20. Datos derivados del DSC de los distintos
recristalizados de mebendazol USP

MebUSP		Acemet		Pir	
Picos (°C)	ΔH _f (J/gr)	Picos (°C)	ΔH _f (J/gr)	Picos (°C)	ΔH _f (J/gr)
229.70	-3.57	---	---	233.31 (4.95) ^A	-3.37 (2.68) ^A
243.05	-1.37	248.43 (7.9) ^A	-3.71 (0.33) ^A	---	---
281.16	9.00	275.50 (4.04) ^A	93.85 (2.71) ^A	275.45 (5.55) ^A	89.52 (25.88) ^A
287.62pf	-211.98	282.22pf (2.96) ^A	-8.51 (4.12) ^A	282.49pf (5.24) ^A	-11.61 (7.76) ^A
337.78	63.24	338.31 (2.63) ^A	43.68 (3.38) ^A	337.22 (2.37) ^A	55.34 (10.17) ^A

^A = σ

Tabla 21. Datos derivados del DSC de los distintos
recristalizados de mebendazol USP

MetDMFA		2mpDMfa		Pirtol	
Picos (°C)	ΔH _f (J/gr)	Picos (°C)	ΔH _f (J/gr)	Picos (°C)	ΔH _f (J/gr)
---	---	226.13 (1.07) ^A	-4.56 (0.55) ^A	---	---
---	---	---	---	---	---
281.05 (3.50) ^A	75.21 (31.81) ^A	284.25 (0.49) ^A	105.67 (27.34) ^A	280.53 (0.54) ^A	115.40 (45.18) ^A
287.15pf (3.45) ^A	-15.25 (2.96) ^A	289.97pf (0.43) ^A	-12.78 (9.31) ^A	286.08pf (1.31) ^A	-20.53 (9.89) ^A
338.11 (3.30) ^A	52.45 (14.89) ^A	340.35 (0.10) ^A	41.71 (7.18) ^A	340.84 (0.97) ^A	53.83 (19.85) ^A

^A = σ

Tabla 22 Datos derivados del TG de c/u de los recristalizados.

	Temperatura (°C)	Pérdida de peso (%)
MebUSP	207.33 - 278.28	15.36
Acemet	192.26 - 258.49 (18) ^Δ (12.29) ^Δ	15.74 (0.05) ^Δ
Pir	133.04 - 263.24 (12.89) (18.09)	17.28 (2.08)
MetDMFA	183.19 - 248.20 (3) (1)	13.76 (0.11)
2mpDMFA	205.83 - 271.53 (7.49) (0.74)	14.84 (0.56)
Pirtol	114.31 - 259.49 (11.88) (15.79)	19.24 (1.82)

^Δ = σ

VI CONCLUSIONES.

- La recristalización del mebendazol USP en distintos solventes ó sistemas de solventes bajo condiciones establecidas, alteró la cristalinidad de éste, como lo demuestran los perfiles de difracción por rayos X.

- Las diferencias de cristalinidad entre un recristalizado y otro, está influenciada posiblemente por la distinta polaridad entre los sistemas de solventes.

- El análisis térmico mostró que todos los recristalizados llevan a cabo una descomposición y recristalización antes de llegar a la temperatura de fusión de cada uno.

- Existe una disminución tanto del punto de fusión (pf), como del calor de fusión (ΔH_f) en todos los recristalizados.

- Es el calor de fusión (ΔH_f) el que gobierna la velocidad de disolución intrínseca (IDR) de los recristalizados, como lo corroboran los perfiles de disolución, los cuales indican que la mayor velocidad de disolución se presenta en aquellos que muestran un calor de fusión (ΔH_f) menor, el cual depende de la cristalinidad del recristalizado.

VII BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Wells James, "Pharmaceutical Preformulation", Cap.3 "Melting Point", Ed. Halsted Press, Ellis Horwood, 86-102, (1988).
- 2.- Ford and Timmins, "Pharmaceutical Thermal Analysis", Cap.6 "Thermal Analysis in the Characterization of Pharmaceutical Solids", Ed. Halsted Press, 136-147, (1989).
- 3.- Lieberman and Lachman, "Pharmaceutical Dosage Forms",Cap. 1 "Preformulation Testing", Ed. Marcel Dekker, Inc. New York and Basel, 14-44, (1980).
- 4.- Helman, "Farmacotécnia Teórica y Práctica", Tomo IV "Polimorfismo", Ed. CECSA, 1139-1144, (1984).
- 5.- Remington, "Farmacia", Vol. 2, Cap. 76, "Preformulación", Ed. Médica Panamericana, 1907-1918, (1982).
- 6.- Dawson and Watson, "Br. Journal Clinical Pharmaceutical", The Effect of Dose Form on the Bioavailability of Mebendazole in Man, 19, 87-90, (1985).
- 7.- Himmelreich, et al, "Australian Journal of Pharmaceutical Sciences", Polymorphic Forms of Mebendazole, 6, (4), 123-125, (1977).
- 8.- Marsboom R., "Toxicology and Applied Pharmacology", Toxicologic Studies on Mebendazole, 24, 371-377, (1973).
- 9.- Keystone and Murdoch, "Annals of Internal Medicine", Diagnosis and Treatment, Drugs Five Years Later, Mebendazole, 91, 582-586, (1979).

- 10.- Alvarado H., "Caracterización de la Velocidad de Disolución Intrínseca de Distintos Recristalizados de Mebendazol", Tesis, FES-C, UNAM, (1988).
- 11.- Byrn R., "Solid State Chemistry of Drugs", Cap. 1 "Introduction", 3-19, Cap. 2 "Methods of Analysis", 29-33, 36, 41-49, Ed. Academic Press, (1982).
- 12.- Daniel y Alberti, "Fisicoquímica", Cap. 4 "Estructuras", Ed. CECSA, 653-674, (1985).
- 13.- Florence and Atwood, "Physicochemical Principles of Pharmacy", Cap. 2 "Properties of the Solid State", Ed. Chapman and Hill, 21-46, (1988).
- 14.- Cullity B.D, "Elements of X-ray Diffraction", Cap. 2 "Geometry of Crystals," 32-37, Cap. 3 "Diffraction I: Directions of Diffracted Beams", 82-87. Ed. Addison - Wesley, 2ª ed., (1978).
- 15.- Lowes et al, "Journal of Pharmaceutical Sciences", Physicochemical Properties and X-Ray Structural Studies of the Trigonal Polymorph of Carbamazepine, 76, (9), 744-752, (1987).
- 16.- Gerber et al, "International Journal of Pharmaceutics", Physical Characterisation of Solid Forms of Cyclopenthiazide, 73, 137-145, (1991).
- 17.- Matsumoto et al, "Journal Pharmaceutical Pharmacology", Effects of Temperature and Pressure During Compression on Polymorphic Transformation and Crushing Strength of Chlorpropamide Tablets, 43, 74-78, (1990).

- 18.- Tuladhar et al, "Journal Pharmaceutical Pharmacology", The Effects of Polymorphism, Particle Size and Compression Pressure on the Dissolution Rate of Phenylbutazone Tablets, 35, 269-274, (1982).
- 19.- Matsuda and Tatsumi, "International Journal of Pharmaceutics", Physicochemical Characterization of Furosemide Modifications, 60, 11-26, (1990).
- 20.- Arafat et al, "Drug Development and Industrial Pharmacy", Factors Influencing Polymorphic Transition of Hyoscine N-Butyl Bromide, 14, (15-17), 2127-2142, (1988).
- 21.- Ashizawa et al, "Journal of Pharmaceutical Sciences", Polymorphic Differences in α - and β -Form Crystals of (M79175) as Determined by X-Ray Diffraction, Infrared Spectroscopy and Differential Scanning Calorimetry, 77, (7), 635-637, (1988).
- 22.- Ghodbane and Mcauley, "International Journal of Pharmaceutics", Study of the Polymorphism of Propanoic Acid (MK571) by DSC, TG, XRPD and solubility Measurements, 59, 281-286, (1990).
- 23.- De Villiers et al, "Drug Development and Industrial Pharmacy", The Interconversion of the Polymorphic Forms of Chloramphenicol Palmitate (CAP) as a Function of Environmental Temperature, 17, (10), 1295-1303, (1991).
- 24.- Kaneniwa and Otsuka, "Chemical Pharmacy Bulletin", Effect of Grinding on the Transformation of Polymorphs of Chloramphenicol Palmitate, 33, (4), 1660-1668, (1985).
- 25.- Otsuka and Kaneniwa, "Journal of Pharmaceutical Sciences", Effect of Seed Crystals on Solid-State Transformation of Polymorphs of Chloramphenicol Palmitate During Grinding, 75, (5), 506-511, (1986).

26.- van Tonder et al, "International Journal of Pharmaceutics", Polymorphism of Doxylamine Succinate and X-Ray Structural Study of Form I and of Doxylamine Succinate 0.5 Succinic Acid, 63, 35-42, (1990).

27.- Azhisawa et al, "Journal of Pharmaceutical Sciences", Pseudopolymorphism and Phase Stability in Four Solid Forms of Carboxylate (E1040), 78, (11), 893-899, (1989).

28.- Wadsten and Lindberg, "Journal of Pharmaceutical Sciences", Polymorphism of Estramustine, 78, (7), 563-566, (1989).

29.- Ishida et al, "Journal of Pharmaceutical Sciences", Physicochemical Properties of Crystalline Forms of Ethynylestradiol Solvates: Comparison of Thermal Behavior with X-Ray Crystal Structure, 78, (4), 274-278, (1989).

30.- Kaneniwa et al, "Chem. Pharm. Bulletin", Preparation of Phenylbutazone Polymorphs and Their Transformation in Solution, 36, (3), 1063-1073, (1988).

31.- Bolton and Prasad, "Journal of Pharmaceutical Sciences", Laser Raman Investigation of Pharmaceutical Solids: Griseofulvin and its Solvates, 70, (7), 789-792, (1981).

32.- Stoltz and Lotter, "Journal of Pharmaceutical Sciences", Physical Characterization of Two Oxyphenbutazone Pseudopolymorphs, 77, (12), 1047-1049, (1988).

33.- Kawashima et al, "Journal of Pharmaceutical Sciences", Characterization of Polymorphs of Tranilast Anhydrate and Tranilast Monohydrate When Crystallized by Two Solvent Change Spherical Crystallization Techniques, 80, (5), 472-478, (1991).

- 34.- Cartensen, "Theory of Pharmaceuticals Systemes", Vol. 2, Cap. 2, "Fundamental Properties of the Solid State", Ed. Academy Press, N.Y, 90-149, (1973).
- 35.- Kato and Kohketsu, "Chemical Pharmaceutical Bulletin", Relationship Between Polymorphism and Bioavailability of Amobarbital in the Rabbit, 22, (1), 268-272, (1981).
- 36.- Aguiar et al, "Journal of Pharmaceutical Sciences", Effect of Polymorphism on the Absorption of Chloramphenicol from Chloramphenicol Palmitate, 56, (7), 847-853, (1967).
- 37.- Maeda et al, "Chemical Pharmaceutical Bulletin", Use of Rabbits for Absorption Studies Polymorphs of Chloramphenicol Palmitate, 28, (2), 431-436, (1980).
- 38.- Kato et al, "Chemical Pharmaceutical Bulletin", Solubility of a New Polymorph of Phenobarbital Obtained by Crystallization in the Presence of Phenytoin, 29, (11), 3410-3413, (1981).
- 39.- Kato et al, "Chemical Pharmaceutical Bulletin", New Polymorphic Forms of Phenobarbital, 32, (10), 4170-4174, (1984).
- 40.- Kaplan, et al, "Drug Metabolism", Rev., 1, (15), (1972).
- 41.- Wood et al, "Journal of Pharmaceutical Sciences", Improved Holder for Intrinsic Dissolution Rate Studies, 64, 1068, (1965).
- 42.- Wall and Sunderland, "Journal Pharmaceutical Pharmacology", Intrinsic Dissolution of Lithium Carbonate in Aqueous Solutions, 37, 338-340, (1984).
- 43.- Aoyagi et al, "Journal of Pharmaceutical Sciences", Bioavailability of Griseofulvin from Tablets in Humans and the Correlation with its Dissolution Rate, 71, (10), 1165-1169, (1982).

- 44.- Ogata et al, "International Journal of Pharmaceutics", Bioavailability of Metronidazole from Sugar-coated Tablets in Humans. I, Effect of Gastric Acidity and Correlation with in Vitro Dissolution Rate, 23, 277-288, (1985).
- 45.- Wingstrand et al, "International Journal of Pharmaceutics", Bioavailability from Felodipine Extended-Release Tablets with Different Dissolution Properties, 60, 151-156, (1990).
- 46.- Ueda et al, "Chemical Pharmaceutical Bulletin", Dissolution Behavior of Chlorpropamide Polymorphs, 32, (1), 244-250, (1984).
- 47.- Goth A., "Farmacología Médica", Cap. 58 "Fármacos antihelmínticos", Ed. Doyma, 615-618, (1984).
- 48.- Van den Bossche, "Biochemistry of Parasites and Host-parasite Relationships", The Molecular Basis of Anthelmintic Action, Janssen Research Foundation, Ed. North-Holland, Amsterdam, 553-559, (1976).
- 49.- Rosenstein, "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas", Ed. FLM, 983. (1982).
- 50.- "The United States Pharmacopoeia", (USP XXI), 10^a. ed., 622, (1985).
- 51.- "The Merck Index", Ed. Merck and Co. Inc., 8^a ed., (1968).
- 52.- Moffat A.C et al, "Clarke's Isolation Identification of Drugs", Cap. 2 "Analytical and Toxicological Data", Ed. The Pharmaceutical Press, 720, (1986).
- 53.- Gemmell et al, "Journal of Pharmaceutical Pharmacology", Significance of Particle Size of Mebendazole in the Treatment of Tapeworm Infections, 37, 659-660, (1985).

54. - The Perkin-Elmer, Thermal Analysis System, "DSC 7 Differential Scanning Calorimeter Operator's Manual", Copyright 1990, The Perkin Elmer Corporation, Revised July (1989).