

*JUAN ALBERTO MURILLO MARTINEZ*

**N° DE CUENTA:**

*9513980-1*

**AÑO DE TÉRMINO DE CARRERA:**

*2002*

**ORIENTACIÓN:**

*QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
(FARMACIA)*

**Título:**

*EFEECTO DE LA MOLIENDA, TEMPERATURA Y  
HUMEDAD SOBRE LOS POLIMORFOS DE  
KETOROLACO TROMETAMINA Y SU  
CARACTERIZACIÓN.*

**ÁREA ESPECÍFICA DEL PROYECTO:**

*BIOFARMACEUTICA  
y TECNOLOGÍA  
FARMACEUTICA*

**ELABORADO:**

*LABORATORIO DE ESPECIALIDADES  
FARMACÉUTICAS*



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

## **Lista de nomenclatura**

<b>rpm</b>	Revoluciones por minuto
<b>DSC</b>	Calorimetría diferencial de barrido
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>min</b>	Minutos
<b>%D</b>	Por ciento disuelto
<b>% HR</b>	Por ciento de humedad relativa
<b>DTA</b>	Análisis térmico diferencial
<b>FTIR</b>	Transformadas de Fourier para IR
<b>TMS</b>	Tetrametil silano
<b>RX</b>	Rayos X
<b>HPLC</b>	Cromatografía de líquidos de alta precisión
<b>g</b>	Gramos
<b>mg</b>	Miligramos
<b>ABC</b>	Área bajo la curva.

## 1. INTRODUCCIÓN

La realización de este trabajo fue con la finalidad de ofrecer un panorama de los efectos que puede sufrir una forma farmacéutica así como técnicas de detección y caracterización para un principio activo el cual presente polimorfismo o la base en caso de un semisólido. Así como también el criterio para considerar el almacenamiento y las condiciones de producción. Ya que al producir una forma farmacéutica semisólida el calor podría generar un crecimiento cristalino y de esta forma una sedimentación y/o una distribución heterogénea del principio activo; fenómeno semejante al que presenta una suspensión el cual se mencionará más adelante.

Hasta el momento no existe una regla que mencione cual es la forma cristalina adecuada para utilizarse o es la que conviene en una formulación. Dado que la elección será realizada de acuerdo a la procesabilidad y la estabilidad que brinde el principio activo o de acuerdo a la función que tendrá que desempeñar en el organismo durante su administración.

La correcta selección de excipientes en la etapa de preformulación puede evitar que exista un cambio de una forma cristalina a otra; ya que no solo el principio activo cambia de la forma meta estable a la estable (monotrópico); sino que también existe la reversibilidad (enantiotrópico). Lo que produce un cambio en las propiedades estructurales del principio activo, originando numerosos problemas; estas diferencias ayudan a identificar y caracterizar cada una de las formas polimórficas mediante una gran variedad de métodos analíticos como por ejemplo calorimetría diferencial de barrido (DSC), infrarrojo (IR), difracción de rayos X y disolución.

La conformación molecular en el espacio de las sustancias puede ser de poca importancia a primera vista; pero en un estudio más completo se puede afirmar o descartar la presencia de este fenómeno. Por lo tanto un investigador debe basarse en distintos estudios en los que podrá medir o determinar los cambios que alteran sus propiedades de dimensión, forma, simetría, número de moléculas, volumen molecular, volumen molar, densidad, índice de refracción de la cantidad de luz absorbida durante la vibración, la rotación de las moléculas, conductividad eléctrica, la higroscopicidad y el número de unidades de celdas.

Por estos cambios moleculares que se mencionan en los párrafos anteriores y en el transcurso de este trabajo se desarrollo la caracterización de los polimorfos de ketorolaco trometamina y se observaron los efectos que presentan bajo las condiciones de temperatura (a 45 °C, 55 °C, 65 °C) así como estudios de Humedad Relativa (HR): a temperatura ambiente (con 45 %HR y 75 %HR) y molienda (en donde el de ketorolaco se sometió a tiempos de molienda de 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15 y 20 minutos), para determinar si existen cambios sobre:

- El punto de fusión entre una y otra forma polimorfica.
- La presencia de amorficidad
- Cambios en solubilidad.
- Procesabilidad.
- Biodisponibilidad.
- Estabilidad.
- Cambios en la densidad
- Propiedades de flujo
- Cambios en la forma cristalina
- Cambios en el área total superficial de las moléculas

De estas características por mencionar algunas se pueden utilizar una gran cantidad de técnicas para poder caracterizar y observar el efecto en estas fases sólidas las cuales se tiene que tomar a consideración para la selección de la mejor forma sólida. Entre los métodos analíticos los más utilizados que se recomiendan para detectar el polimorfismo, el pseudo polimorfismo y el amorfismo son: La calorimetría diferencial de barrido, la difracción de rayos X, la termo microscopia la microscopía electrónica de barrido, la solubilidad, la espectroscopia infrarroja y la resonancia magnética nuclear.

## 2. MARCO TEÓRICO.

Las sustancias sólidas se pueden describir por su apariencia externa conocida como hábito cristalino o por su estructura interna como cristalina o amorfa.

*El sólido amorfo* (también llamado sólido sobre enfriado) se caracteriza por que al solidificar las moléculas lo hacen en una forma desordenada relacionada más con el estado líquido llamados sólidos sobre enfriados.

*Los sólidos cristalinos* se caracterizan por que al solidificar las moléculas lo hacen en una forma ordenada y en la descripción de su estructura interna algunos de ellos pueden presentar lo que se conoce como polimorfismo y/o pseudopolimorfismo o solvatos

*El polimorfismo* se define como la capacidad de una sustancia para cristalizar en diferentes arreglos moleculares, lo que provoca cambios en la estructura interna del cristal y por lo tanto generan diferentes propiedades fisicoquímicas en estado sólido como son: densidad, solubilidad, temperatura de fusión, dureza, reactividad química, eléctricas y ópticas, lo que repercute en características importantes del producto para el que se usan como son biodisponibilidad, estabilidad química y física y procesabilidad (en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas principalmente).<sup>1-12</sup>

*El pseudopolimorfismo* se presenta cuando al cristalizar la sustancia incluye de manera estequiométrica el disolvente con el que entra en contacto, formando los llamados solvatos, siendo el agua el disolvente más usado en productos farmacéuticos formándose normalmente hidratos<sup>4</sup>

El disolvente se puede incorporar en el cristal durante:

- ❖ el proceso de cristalización,
- ❖ liofilización,
- ❖ granulación,
- ❖ recubrimiento,
- ❖ secado,
- ❖ el almacenamiento,

mediante puentes de hidrógeno o enlace covalente coordinado. La incorporación de la(s) molécula(s) del disolvente en la red cristalina cambia la celda unitaria del cristal con respecto al anhidro generando un solvato con propiedades fisicoquímicas diferentes, al igual que los polimorfos.

El polimorfismo fue reportado por primera vez en 1821 por Mitscherlich para el fosfato de sodio, y en 1832 para benzamida, el primer compuesto orgánico estudiado. En 1942 Deffet publicó datos de polimorfismo de más de 1200

compuestos orgánicos<sup>8</sup>. No se puede predecir a priori que compuestos presentaran polimorfismo, pero se ha visto que en algunos grupos de fármacos este fenómeno es muy frecuente como es el caso de los barbituratos, las sulfas y los esteroides, en los que un promedio del 70 % de estos presenta este fenómeno<sup>7</sup>. También se ha visto con frecuencia en compuestos que presentan centros quirales.

Es costumbre denotar la forma polimórfica de más alto punto de fusión por el número romano I generalmente la más estable y la menos soluble, otorgándole el número progresivo a las diferentes formas inestables en el orden decreciente de su temperatura de fusión por II, III, etc. o por las letras griegas  $\alpha$ ,  $\beta$ , etc.

El conocimiento del polimorfismo y el pseudopolimorfismo en el área farmacéutica es de vital importancia ya que puede impactar directamente a el proceso de fabricación, así como las propiedades de funcionalidad del medicamento<sup>17</sup> como son la:

- Biodisponibilidad y por lo tanto la -actividad farmacológica, al presentar diferentes solubilidades,
- Estabilidad, al otorgársele diferente reactividad a: las condiciones ambientales como luz, humedad, temperatura, aire y a la presencia de otros compuestos como son los excipientes u otros activos. Cada polimorfo presenta su propia estabilidad. Cambios de una forma polimórfica a otra pueden ocurrir durante el almacenamiento o durante algún proceso.
- Afectar el proceso de fabricación como se menciona en el punto 2.1

Existen dos tipos de polimorfismo *enantiotrópico* y *monotrópico*, en el caso de los polimorfos *monotrópicos* la transición exotérmica sólido-sólido de la forma meta estable a la estable solo ocurre en una dirección y no es reversible, sin embargo en los polimorfos *enantiotrópicos* esta transición es reversible. En la tabla 2.1 se dan las reglas termodinámicas para las transiciones polimórficas.

**Tabla 2.1** Reglas termodinámicas para las transiciones polimórficas. I es la forma de mayor punto de fusión<sup>7, 12</sup>

<b>Enantiotropía</b>	<b>Monotropía</b>
Transición < Fusión de I	Transición > fusión de I
I estable > Transición	I siempre estable
II Estable < Transición	
Transición reversible	Transición irreversible
Solubilidad de I mayor < Transición	Solubilidad de I siempre más baja que II
Solubilidad de I más baja > Transición	
Transición II → I endotérmica	Transición II → I exotérmica
$\Delta H^I < \Delta H^{II}$	$\Delta H^I > \Delta H^{II}$
IR pico de I antes que II	IR pico de I después que II
Densidad de I < Densidad II	Densidad de I > Densidad II

## 2.1. Efecto de los polimorfismos en formas farmacéuticas.

**A.** Suspensiones.- Vehículos acuosos- Dos de las consecuencias de utilizar una forma polimórfica inadecuada de un principio activo es la de conversión de fases de la forma metaestable a la estable durante las operaciones unitarias de los procesos.

Adopta diferente solubilidad y al entrar al punto de saturación se puede producir crecimiento cristalino, una indeseable distribución de tamaños de partículas, estos pueden producir serios problemas con suspensiones parenterales donde hay efectos significativos y también existen dificultades significativas con el crecimiento de partículas.

Caking, la producción de este fenómeno se da debido a que no existe la uniformidad de partículas en suspensión durante una agitación un buen ejemplo

de vehículos en suspensiones acuosas es el acetato de cortisona. El acetato de cortisona fue uno de los más difíciles problemas de polimorfismo a resolver, en el momento de la producción en que se agregaba seco existía la resuspensión de este, pero le seguía un crecimiento cristalino acompañado del fenómeno de empastamiento (Caking) y sedimentación. Por lo que si se usan formas meta estables pueden disolverse y con el tiempo cambiar a la forma más estable generando cristales de otro tamaño afectando la apariencia y produciendo problemas en parenterales de la suspensión y por lo tanto la estabilidad.

**B. Formas farmacéuticas sólidas.** al tener diferente densidad, dureza y forma de cristal tendrá diferencias en flujo, densidad, compactabilidad, oposición en el llenado de cápsulas y de las matrices de la tableteadora ya que el volumen de estas es fijo y repercutirá en la uniformidad de peso así como de contenido lo que afecta directamente el proceso de *fabricación de la tableta o cápsula*.

**C. Cremas** – Cuando las cremas son preparadas con el ingrediente activo suspendido en la base y usando un mal polimorfo o un polimorfo no adecuado puede resultar la inversión de fase a una fase más estable. Como una consecuencia de la transformación se presenta el crecimiento cristalino el cual puede ocurrir en el vehículo produciendo gránulos duros. Cosmética y farmacéuticamente es una crema inaceptable o bien sí tuviera el ingrediente activo distribuidos de forma heterogénea durante la preparación de cremas tópicas es necesario la selección del polimorfo correcto. El procedimiento correcto es escoger la fase polimórfica que es menos susceptible en la base de la crema. Donde la fase metaestable con mayor solubilidad es suspendida en la base de la crema en donde hay un mayor riesgo en la nucleación a una más estable (menos soluble) en donde esto pase la distribución del tamaño de los cristales es un sistema que está alterado como la forma más estable gradualmente reemplazada la fase menos estable. La consecuencia que es más usual de estos procesos es un crecimiento sustancial en el cristal de tamaño medio del principio activo suspendido en la formulación. Un pequeño crecimiento del cristal de una adecuada suspensión de partículas de principio activo en ausencia de transformación, sería a consideración, ya que podría estar viniendo la presencia de diferentes formas polimórficas donde este tipo de problemas es encontrado en varios tipos de formulaciones.

**D. Soluciones-** Una de las primeras consideraciones en la formulación de soluciones es la determinación de la solubilidad del principio activo en los vehículos. Si la determinación de la solubilidad es asignada usando la forma metaestable del principio activo y la concentración del principio activo en el sistema excedido; el equilibrio de la solubilidad de una forma menos soluble del principio activo y si se encuentra cercana a la concentración de saturación, puede precipitar con el tiempo a la forma más estable, desestabilizando la solución; produciendo una formulación inestable. En el mismo sentido este es semejante a emulsiones cuando generan un sistema termodinámicamente inestable y algunas soluciones llegan a sobresaturarse con la forma más estable del principio activo.

**E. Supositorios-** los cambios polimorficos en la base de un supositorio en un producto son sometidos a un cambio de características de fusión. Si la base del supositorio esta en el caso de que el cuerpo funda a temperaturas que libere el o los componentes activos de la formulación. Un pequeño cambio en el punto de fusión podría tener severas consecuencias, si el punto de fusión es disminuido fundirá antes de que llegue a la temperatura corporal o en su defecto nunca lo hará.

Por lo anteriormente expuesto es indispensable que siempre que se desee hacer el diseño de una formulación se conozca si los compuestos que intervendrán en la formulación existen en diferentes formas polimórficas de ser así cuantas, cuál es la más estable y cuales las inestables, que tan estables son las inestables y con cual es conveniente formular, o bien si se valida el proceso de fabricación, que se caractericen los polimorfos utilizados para exigir al proveedor que siempre surta el mismo.

## **2.2. Polimorfismo y actividad química**

Las diferencias en fases cristalinas de los componentes de la muestra están seguidas por diferencias en la estabilidad química Se ha reportado que las formas amorfas de sales de sodio y potasio de penicilina G obtenida mediante la evaporación de soluciones son menos estables químicamente que la contraparte que sería la forma cristalina de penicilina potásica que puede ser obtenida por calor seco durante tiempos prolongados libre de descomposición significativa. Bajo condiciones similares las formas amorfas pierden actividad de forma considerable.

## **2.3. Polimorfismo y formas de dosis generalmente equivalentes**

La utilización exitosa de un polimorfo es de gran aportación desde todos los puntos de vista: solubilidad (biodisponibilidad), reactividad química (estabilidad) y el efecto sobre la procesabilidad.

De no ser así la existencia de la modificación de múltiples formas cristalinas irreconocibles en formulaciones particulares, trae como consecuencia resultados inaceptables en la biodisponibilidad en pacientes, vida de anaquel y procesabilidad.

En la formulación de una tableta y una cápsula de novobicina usando una sal de sodio el cual es un activo oral pero con inestabilidad química en solución, una pequeña parte de novobicina ácida es más estable químicamente. Mientras que el novobicin ácido cristalino es probablemente absorbido pero no provee terapéuticamente un sistema adecuado en los niveles sanguíneos de administración oral. Los amorfos ácidos son terapéuticamente activos. La diferencia en biodisponibilidad depende de la solubilidad en sistemas acuosos. Donde un exceso cristalino o amorfo modificaría en gran medida la biodisponibilidad del fármaco. Como en el caso del novobicina ácida en ácido clorhídrico a 0.1N a 25°C donde la forma amorfa fue 10 veces más soluble que la forma cristalina ácida.<sup>2</sup>

Estos datos demuestran que la absorción es influenciada por el tiempo y concentración de los cristales y amorfos presentes.

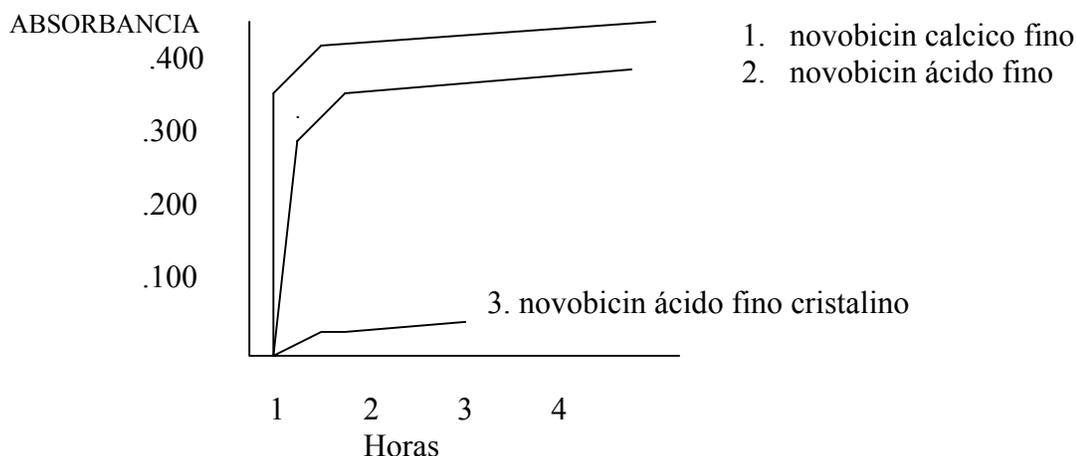


FIGURA 2.1 Absorbancia de novobicina en 0.1 N CL 305 µm con la misma cantidad de muestra.

En una formulación de insulina inyectable la acción es controlada por la cristalinidad. El precipitado de insulina como un complejo insoluble donde reacciona con cloruro de zinc y dependiendo del pH, muchos de estos precipitados están en una u otra fase cristalina o amorfa. La forma amorfa consiste del complejo de insulina de zinc. Este es realmente observado cuando son inyectados o tienen una duración relativamente corta, así como su acción.

#### 2.4. Métodos empleados en estudios de polimorfos.

**Microscopia- cristalografía óptica-** Es usado básicamente para el estudio de la morfología del cristal y dependiendo de la potencia del microscopio se pueden observar diferentes polimorfos de un cristal y ver el efecto de la transmisión de la luz en diferentes direcciones del cristal. Estos son clases de cristales isotrópicos y anisotrópicos; en los cristales isotrópicos la velocidad de la luz o el índice de refracción depende de la velocidad de la luz en está misma y en todas direcciones y el cristal anisotrópico tiene dos o tres diferentes velocidades de la luz o índices de refracción. Diferentes polimorfos tienen estructuras internas pertenecientes a diferentes sistemas de cristal y tienen distintos índices de refracción.<sup>2</sup>

**Cristalografía: Difracción de rayos X-** La técnica de cristalografía de rayos X se realiza únicamente en estado sólido y la hay para un cristal o para polvos, dependiendo del tipo de difractor es de interés para los análisis de estructura de amorfos, cristales y solvatos. El tipo plano no es comúnmente

encontrado en su forma natural. La forma del cristal depende críticamente del arreglo del ordenamiento en los niveles de la anatomía estructural; de la forma en que se organizan las moléculas al solidificar, fundamentalmente el factor controlado de la formación del cristal es el camino en el cual los átomos y las moléculas pueden presentar problemas más tarde.

Los cristales son fundamentalmente unidades estructurales pequeñas que son repentinamente indefinidos en todas direcciones. En donde en cada sistema es caracterizado por la estructura que adopta su red y sus ángulos del cristal como se observa en la Tabla 2.2.

Una de las características de muchos cristales es su habilidad para distribuirse en ciertas direcciones produciendo fragmentos con caras lisas durante la distribución.

Todas las técnicas de difracción de rayo X están basadas en la ecuación de Bragg el cual describe la difracción como un rayo monocromático. Paralelamente inciden rayos en los puntos planos de los ángulos  $\theta$  y entonces son difractados en el mismo ángulo la observación debe ser reforzada y la diferencia de la incidencia de los rayos (ej. La distancia entre los planos moleculares) es igual a un número entero de longitudes de onda. La longitud de onda es correspondiente a los espacios entre los planos de las moléculas.

$$N\lambda = 2d\sin\theta$$

$N$	orden de la difracción modelo
$\lambda$	longitud de onda del rayo incidente
$\theta$	ángulo de difracción del rayo
$d$	distancia entre los planos en el cristal

Se puede notar que en la ecuación de Bragg misma que produce solo la desimianación de los de ángulos con respecto a los rayos X incidentes describe la relativa intensidad de difracción de la radiación, usa los conceptos de poder de esparción de una muestra.

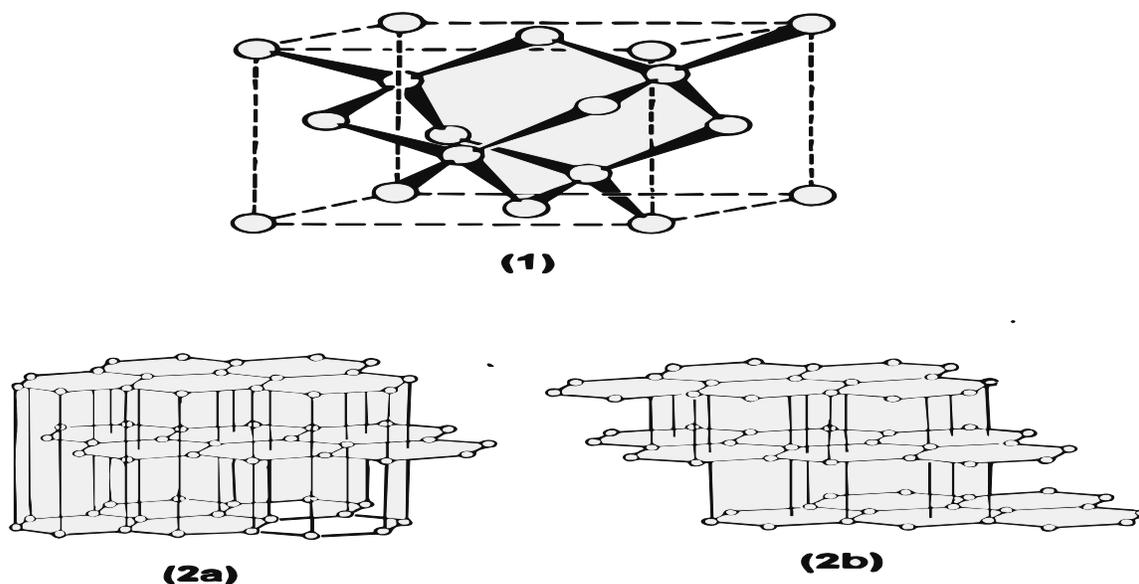
Uno de los mejores ejemplos conocidos del paquete de polimorfos son los alotrópicos del carbono grafito y diamante que se muestran en la figura 2.2 en el diamante cada átomo de carbono es tetraédrico rodeado por cuatro moléculas idénticas equidistantes vecinas y de la misma forma estas, y las tetraédricas están arregladas para dar celdas cúbicas. El grafito es compuesto de un plano hexagonal en su redes de átomos la cual pude estar arreglada formando una u otra unidad de celda hexagonal (la forma  $\alpha$ ) o unidades de celdas romboidales (la forma  $\beta$ )<sup>2</sup>

En muchas sustancias son obtenidas como microcristales en donde una evaluación adecuada nos mostraría un resultado que nos alcanzaría dar una amplia idea sobre las identidades polimórficas de los sólidos y poder verificar que

un aislamiento de una de éstas estructuras se realiza de forma adecuada. Los estudios de rayos X son adecuados para estudios de materiales policristalinos y son eminentemente útiles para la caracterización rutinaria de polimorfos y solvatos.

**TABLA 2.2** Caracterización de seis sistemas cristalinos<sup>10</sup>

Sistema	Descripción
Cúbico	Tres ejes de idéntica longitud (identificados como $a_1$ , $a_2$ y $a_3$ ) interceptados en ángulos rectos.
Hexagonal	Forma de ejes (tres los cuales están en idéntica longitud, denotado como $a_1$ , $a_2$ y $a_3$ engañando un plano horizontal y es inclinado de un u otro en $120^\circ$ . La forma de los ejes, $c$ , es distinta en la longitud de uno y otro y es perpendicular al plano formado por las otras tres líneas
Tetragonal	Tres ejes (dos de los cuales son denotados como $a_1$ , y $a_2$ y son de idéntica longitud) interceptados con los ángulos rectos. El tercer eje $c$ , es diferente a la longitud de los dos anteriores.
Ortorrómbico	Tres ejes son de diferentes longitudes (denotados como $a$ , $b$ y $c$ ) interceptándose en los ángulos rectos. La elección vertical del eje $c$ es arbitrario
Monoclínico	Tres ejes (denotados $a$ , $b$ y $c$ ) de diferente longitud de intersección así que la línea $a$ y $c$ y un ángulo oblicuo y el eje $b$ es perpendicular al plano formado por los otros dos
Triclínico	Tres ejes (denotados $a$ , $b$ y $c$ ) de diferente longitud de intersección en tres ángulos oblicuos.



**Figura 2.2.** Estructura cristalina de (1) diamante, con coordinación tetraédrica de cada átomo de carbono también se muestra la nube de cristales del grafito (2<sup>a</sup>) la hexagonal la forma  $\alpha$  y (2b) romboidal forma  $\beta$

Acerca de la preparación de la muestra sería completamente casualidad la selección de la fase cristalina en el poder de la interfase y la difracción de la superficie de información proveniente en todos los posibles espacios atómicos en la red cristalina. La mezcla modelo de la muestra es preparada con la exposición de todos los planos. La caracterización del ángulo es determinado por una rotación lentamente de la muestra; usando una contadora de ángulos de difracción de rayos X con respecto a los ángulos de incidencia. Alternadamente al ángulo de la muestra entre las muestras está en el origen. Es decir que puede estar de forma fija y el detector esta rotando a lo largo de distintas posiciones determinada los ángulos con la dispersión de este movimiento. Conociendo la medición de los rayos incidentes, los espacios entre los planos (identificación de los espacios), es calculado usando la ecuación de Bragg.

El poder de difracción de rayos X se presenta como una serie de picos detectados, que brindan una serie de características de la muestra, sus redes de ángulos y sus intensidades pueden ser relacionadas con el componente de espacios provenientes de una caracterización cristalográfica de la muestra.

Después todos los índices de líneas de las redes, son derivadas de la dimensión de una celda para el poder de redes de sustancias por medio de este análisis. Para trabajos de rutina no es normalmente mostrada una simple composición de poderes de redes del analito que fue material de referencia del polimorfo identificado que ha sido establecido.

Como quiera que fuesen las dimensiones de dos unidades de celdas difieren significativamente y estos factores están reflejados en diferentes mezclas de relativa intensidad que corresponden a los picos. Dos estructuras estarían consideradas en el estado estructural de la difracción de rayos X (XRPD) de redes la cual permite una identificación ambigua y la distribución entre ellas una buena correlación entre la composición de la muestra y la inestabilidad de la dispersión de los rayos es obtenida con estándares de los materiales, permitiendo generar una relación analítica situada para el análisis del analito de la muestra.

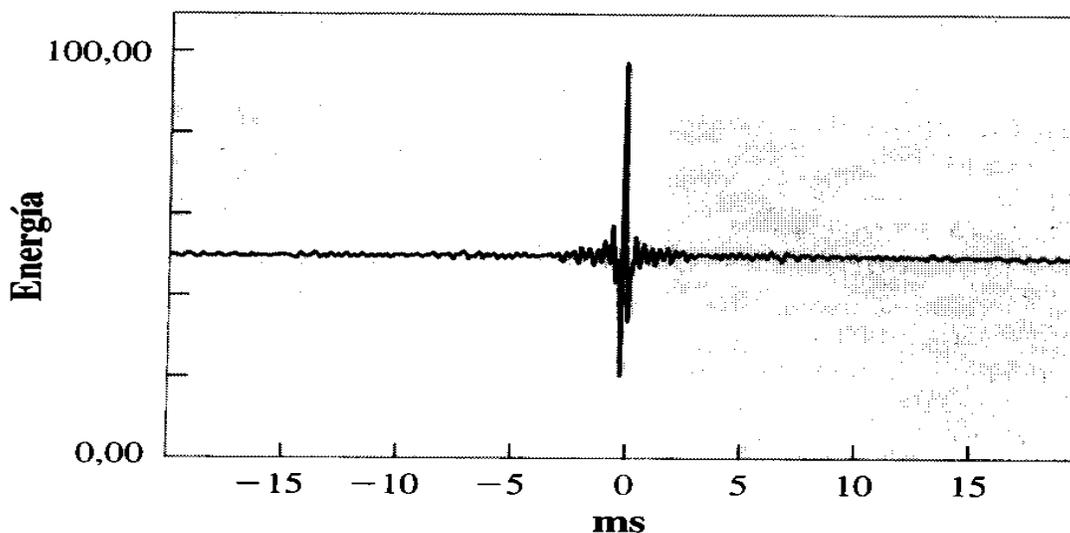
Espectroscopía Infrarroja (IR)- la aplicación de la luz infrarroja de la absorción espectral es apropiada para la caracterización de polimorfos y solvatos mediante el uso de las transformadas de Fourier (el método TFIR) desde esta aproximación de minimizar transmisiones y atenuación de destellos. Esencialmente toda la espectrometría de TFIR usando un interferómetro Michelson. La energía de radiación interferométrica se desdobra en dos haces con una superficie de espejo **semiplateada**. La palabra semiplateada significa que el espejo refleja la mitad de la luz, y la otra mitad pasa a través de la fina capa metálica de su superficie. Los dos haces se vuelven a reflejar y se fusionan. Esta combinación puede producir una combinación que va desde cero (interferencia destructiva) hasta un máximo (interferencia constructiva) en función de la longitud de onda de la luz y la diferencia en la longitud de la ruta. Cuando las dos rutas son de la misma longitud tiene un lugar en el efecto único. Las distintas longitudes de onda de la luz interfieren constructivamente. Esta condición de igual longitud es

el punto de referencia para la interferometría óptica, y la distancia de separación entre éste y el espejo movable se denomina **retardo**. En la posición en la que se igualan las dos rutas se les asigna un retardo de cero. Normalmente  $\delta$  representa el retardo, que es una distancia.

El efecto producido al interferir constructivamente todas las longitudes de onda con retardo cero produce un gran pico en la respuesta del detector que se puede ver en el siguiente justo en de la figura 2.3.

Fuera de esta posición única, la intensidad decae rápidamente a medida que unas longitudes de onda interfieren constructivamente y otras destructivamente. Esta representación gráfica de la respuesta del detector con la distancia se denomina **interferograma**. La transformada de Fourier de tales interferogramas produce un espectro. Como el que se muestra en la siguiente figura 2.4. Consideremos ahora el origen del interferograma con un poco más de detalle.

Suponiendo que una sola longitud de onda pasa a través de un interferómetro mientras se mueve el espejo, la señal en el detector alterna sinusoidalmente entre un máximo y un mínimo brillo, con una interferencia secuencial constructiva respectivamente. El interferograma de una sola longitud de onda aparece en la siguiente figura 2.5 en la gráfica, lo que se muestra no es la distancia del eje de las x sino el tiempo de movimiento del espejo.



**Figura 2.3.** Interferograma de respuesta del detector, donde el tiempo es proporcional al retardo. El tiempo se ajusta a cero donde el tiempo es cero. Se le da un signo negativo cuando la ruta del espejo movable es menor que la del espejo fijo. El eje de las abscisas podría también haberse designado con una media distancia.<sup>101</sup>

Para una sola longitud de onda, la posición del espejo, la diferencia de retardo entre picos, es igual a la longitud de onda de la luz la ecuación que describe éste interferograma es

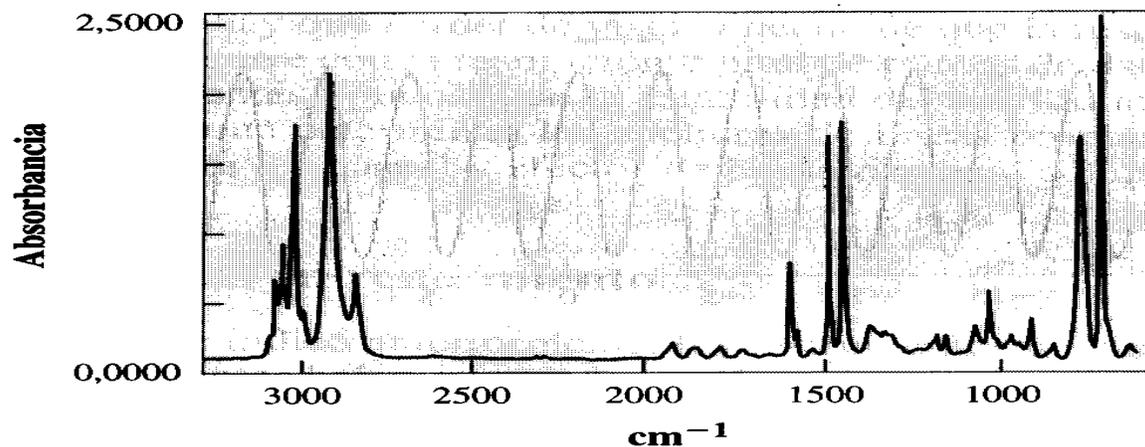


FIGURA 2.4 Grafica de los datos de absorbancia del espectro infrarrojo para el poli estireno.<sup>101</sup>

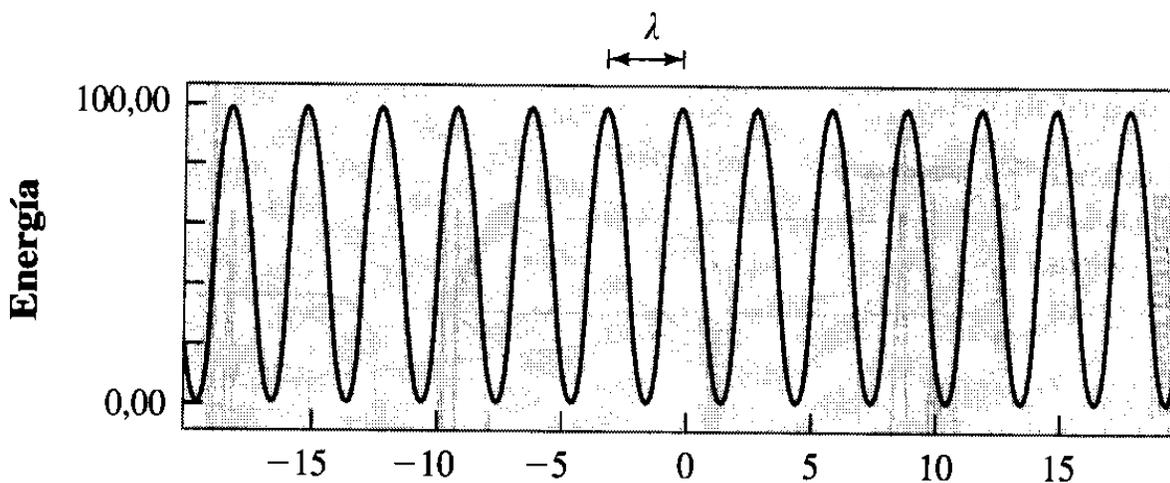


FIGURA 2.5. El interferograma de una única fuente de luz.<sup>101</sup>  
La curva es sinusoidal. La programación y la regulación de un interferómetro FT-IR pueden controlarse dirigiendo dicho interferómetro desde una línea del láser en el intervalo visible<sup>101</sup>

$$I(\delta) = \frac{1}{2} I_0 \left( 1 + \cos\left(\frac{2\delta\pi}{\lambda}\right) \right)$$

Donde:

$I$  es la intensidad de la fuente  
 $\delta$  es el retardo  
 $\lambda$  es la longitud de onda de la luz

El término de  $\frac{1}{2}$  deriva que la mitad de la luz se pierde por reflexión al volver a la fuente y el 1 dentro del paréntesis surge porque el brillo de la luz varía entonces desde un valor medio de  $I_0/2$  al estallido central.

La suma de tales ecuaciones, una para cada longitud de onda, es lo que representa el espectro tal como se observa en la figura 2.3. Observemos en este punto la similitud de la suma de ecuaciones de retardo con el coseno de la transformada de Fourier de la siguiente ecuación

$$C(w_1) = \int f(t) \cos(w_1 t) dt$$

El valor de  $C(w_1)$  está relacionado con  $f(t)$ , que aparece únicamente con la frecuencia  $w_1$ . De hecho el valor de  $C(w_1)$  es la amplitud de onda que tiene una frecuencia  $w_1$ . La integral de esta ecuación se le llama **transformada de Fourier del coseno** de  $f(t)$

Ambas tienen una suma (integral) de funciones que varían sinusoidalmente. El espectro IR es, la magnitud de la ecuación del complejo de transformada de Fourier del interferograma. Los datos requeridos para un espectro completo de infrarrojo en un ciclo de espejo, y muy rápidamente, como muestra, la escala de la figura 2.4

La utilización de una sola longitud de onda de la luz no interesa desde el punto de vista espectroscópico, pero es muy importante para la calibración. Todos los instrumentos de infrarrojo de la transformada de Fourier utilizan láser y un interferograma como los que muestra en la figura 2.5, para calibrar y estabilizar el movimiento del espejo móvil. Como resultado, las longitudes de onda se conocen con mucha mayor precisión de la que podría obtenerse con un espectrómetro dispersivo. A esta mayor precisión se le conoce como la **ventaja Connes**.

El espectro del estado sólido por FTIR de muchos sistemas polimórficos presenta notable diferencias a lo largo del espectro de la región de infrarrojo, observando que el modelo de vibración molecular no es ampliamente afectado para diferencias en una estructura cristalina.

En otras instancias, los espectros FTIR de sistemas polimórficos presentan diferencias sustancialmente, permitiendo la identificación de las formas polimórficas a través de las lecturas. Por ejemplo dos formas de ranitidina muestran espectros los cuales difieren en la región cercana a los  $3000\text{ cm}^{-1}$  y en las regiones entre  $2300\text{-}2700\text{ cm}^{-1}$  y  $1570\text{-}1620\text{ cm}^{-1}$ .

La mexiletina puede cristalizar en 6 diferentes formas polimórficas cada una de sus características espectrales del IR como se muestra en la siguiente tabla de varias intensidades de bandas cumpliendo a la C-N(H) del modo estrecho  $1020\text{-}1060\text{ cm}^{-1}$  y el aromático C-H fuera del plano de formación del modo  $760\text{-}780\text{ cm}^{-1}$ . En realidad el comienzo del modo siguiente observado en cuatro de los seis polimorfos siguientes en la existencia de diferentes tipos moleculares de cada unidad de celda. En esta tabla 2.3 también se ilustra las magnitudes típicas de las diferentes magnitudes de bandas encontradas en cada espectro vibracional de los sistemas polimórficos.

**TABLA 2.3** Energía de bandas alteradas para los polimorfos de un mismo compuesto<sup>10</sup>

Polimorfo	Energía de bandas asociada con el C-N(H) modo estrecho $\text{cm}^{-1}$	Energía de bandas asociadas con lo aromático C-H fuera del plano del modo de deformación
I	1037	772
II	1033	770, 765
III	1039	769, 760
IV	1027	775, 760
V	1047	769, 760
VI	1052, 1034	766

Los disolventes moleculares son incorporados en una red cristalina, donde las nuevas estructuras cristalinas son a menudo formas diferentes que las fases anhidras. Por lo que muchos de los modelos vibracionales de las moléculas son alterados. Dando efectos más pronunciados los que se asocian con modos de expresión de movimiento de átomos envueltos en hidrogeno o enlazados con el disolvente, por esta razón los estudios traen fuera en la región de la energía de la iluminación del espectro infrarrojo de  $2000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$  seguido producen diferentes gráficas espectrales entre las fases de solvatos y las fases de los hidratos.

El agua actúa como agente de solvatación cada observación del -OH de la región estrecha  $3100\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$  son más productivos para propósitos de identificación. Por ejemplo las fases hidratadas y anhidras de oxifenbutazona, digoxina, traxodona, hidroclicida y ampicilina son realmente distinguidas basados a la absorción espectral de su IR. Los solventes orgánicos son igualmente sometidos a juicios de estudios de cada una de las regiones espectrales de la energía de la luz.

La identificación de diferentes polimorfos con el IR sólo es si se prepara en forma sólida sin dar tratamiento mecánico (molienda) y sino en aceites minerales, si se observan diferencias esto nos hace pensar en la posible existencia de polimorfos y si al hacerlos en solución de un compuesto tiene idéntico espectro confirma la existencia de polimorfos.

La técnica se considera confirmativa de polimorfismo caracterizada por ser muy cualitativa y cuantitativa.

**Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y de Análisis Térmico Diferencial (DTA).** Con estos métodos se observan los cambios de entalpía, ambos exo y endotérmicos son causados por cambios de fases de transición al someter la muestra a calentamiento, enfriamiento o bajo condiciones isotérmicas, por ejemplo: *fusión, ebullición, sublimación, vaporización, inversión de estructura cristalina, transición sólido-sólido* y pérdida de agua por efecto endotérmico, Como producción de la cristalización (que no siempre se observa) por efecto exotérmico servirá para el estudio y la identificación de la existencia de polimorfos. Una de las ventajas del (DSC y DTA) es la habilidad o posibilidad de calcular el calor y la temperatura de las formas de transición de un polimorfo a otro.

Los factores tanto de la muestra como del instrumento que afectan el estudio de polimorfismo por esta técnica son tamaño, pureza y distribución de tamaño de partícula de la muestra, la velocidad de calentamiento, el tipo de crisol y de atmósfera.

La velocidad de calentamiento y el tamaño de la muestra tiene un efecto directo sobre la resolución y la amplitud de los picos, sí ésta es muy alta no da tiempo a la transición reversible sólido-sólido y solo un pico es obtenido. En cuanto al tamaño de la muestra entre más pequeña mejor es la resolución. El tamaño de partícula también afecta el comportamiento térmico, partículas muy grandes afecta la posición de los picos y la resolución y la presencia de una distribución de tamaño de partícula muy grande puede producir la aparición de picos extraños.

Por esta razón los parámetros de operación recomendados para el estudio de polimorfos son: tamaño de muestra de 1 a 3 mg, velocidades de calentamiento no mayores a 10 °C/min. Referente al rango de calentamiento se pueden hacer rampas, ciclos de calentamiento y enfriamiento, con crisoles sin sello hermético de preferencia y atmósfera de nitrógeno, ya que en algunos casos las transiciones polimórficas están muy cercanas por lo que si se usan muestras grandes con velocidades de calentamiento altas se puede perder la resolución<sup>5</sup>.

Los tipos de termogramas que se pueden obtener por calorimetría cuando se estudian los polimorfos son:

Tipo I.- Transición sólido-sólido que ocurre antes de la fusión, esta es exotérmica para monotrópicos y endotérmica para enantiotrópicos. La

determinación de pureza no es afectada por esta transición, ejemplo de enantiotropía tolbutamida y el diclorhidrato de etambutol; ejemplo de monotropía penicilamina.

Tipo II.-Algunas sustancias tienen dos puntos de fusión. Funde la de más baja temperatura de fusión, cristaliza a la de alta obteniéndose una exoterma, posteriormente funde la de alta, dando una segunda endoterma. Tal comportamiento puede ser enantiotropía o monotropía, la muestra puede ser un solo polimorfo o mezcla por ejemplo la carbamacepina, sertralina.

Tipo III.-Cada modificación cristalina tiene una endoterma de fusión y no ocurre conversión entre las modificaciones, ejemplo progesterona.

En el estado amorfo las moléculas al solidificar lo hacen de manera desordenada, presentan la característica de ser varias veces más soluble que en su forma cristalina, lo cual es una ventaja para el mejoramiento o incremento de la biodisponibilidad de fármacos poco solubles, su inconveniente es que son muy inestables física y químicamente además presentan problemas de procesabilidad. Existen varios métodos para obtener amorfos entre los que se encuentra principalmente la liofilización, fusión y solidificación con un choque térmico (enfriando rápidamente), Este estado sólido también puede estudiarse por calorimetría, los sólidos amorfos muestran transición vítrea.

Esta transición vítrea es fuertemente influenciada por la presencia de impurezas en la muestra y por la velocidad de calentamiento cambiando la posición de esta.

***Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear-*** la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), junto con la espectrometría de masas y la espectroscopía de infrarrojo, es de mayor importancia en la determinación de compuestos orgánicos y macromoléculas tanto bioquímicas como sintéticas.

La espectroscopía de RMN consiste en medir la absorción de la radiación de radiofrecuencia que experimenta una muestra situada en un fuerte campo magnético, la radiación que utiliza está en el intervalo de 100 MHz (la frecuencia modulada FM en Estados Unidos) a casi 1 GHz. Los campos magnéticos son altos; los instrumentos más sofisticados utilizan algunos de los campos magnéticos estables más altos que se pueden generar.

Como en otras espectroscopias, la fracción de potencia absorbida es proporcional a la concentración de la especie absorbente mientras que la energía de transición se determina a partir de propiedades moleculares atómicas. No obstante en la espectroscopia de RMN, la energía también depende de la magnitud del campo magnético.

Un instrumento de espectroscopia de RMN mide un espectro de un núcleo cada vez. Los núcleos atómicos más comúnmente medidos son  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{32}\text{P}$ .

El núcleo más comúnmente medido es, RMN-<sup>1</sup>H denominada frecuentemente RMN de protón. La RMN de protón no solamente es medida sino que también es, inherentemente, la más sensible, por dos razones. En primer lugar el núcleo presenta el mayor núcleo magnético y, en segundo lugar casi el 100% de la abundancia isotópica natural del hidrogeno es <sup>1</sup>H. El siguiente núcleo de RMN más utilizado el <sup>13</sup>C. No obstante, RMN-<sup>13</sup>C (leído «RMN de carbono 13» o «RMN de C 13») es intrínsecamente menos sensible y además la abundancia natural de este isótopo el cual es inactivo para RMN. Por estas razones Un buen espectro requiere de muestras enriquecidas de <sup>13</sup>C, más concentradas o bien tiempos de recogida de datos más largos (días). Sin embargo en la practica RMN -<sup>13</sup>C es realmente útil.

En RMN-<sup>1</sup>H, se utilizan generalmente disolventes que no contienen hidrogeno (por ejemplo, CCl<sub>4</sub>) o disolventes deuterados (por ejemplo, D<sub>2</sub>O). Si no, la absorción de RMN de protón del disolvente podría superponerse en la muestra. La señal del disolvente se podría suprimir, perdiendo así información.

Los núcleos de muchos átomos poseen un momento magnético. Esto significa que actúan como pequeñas barras magnéticas –dipolos magnéticos-. En un campo magnético, en un núcleo como <sup>1</sup>H o <sup>13</sup>C puede alinearse solo en dos direcciones relativas al campo, y no en otra intermedia. En otras palabras, la orientación de un dipolo nuclear esta cuantizada como se ilustra en la figura 2.6 el estado fundamental es el nivel de energía de los núcleos cuando el dipolo magnético esta alineado con el campo magnético y el estado excitado es el nivel de energía cuando el dipolo magnético esta alineado en contra del campo magnético. En un experimento de RMN cuando las radiaciones de radiofrecuencia tienen la frecuencia correcta, los imanes magnéticos nucleares absorben energía y así suben del estado fundamental al estado excitado.

Los espectros de energía de radiofrecuencia se miden y se representan como picos estrechos que surgen de la línea base. La frecuencia a la que tiene lugar la absorción de energía de un experimento de RMN depende de dos factores:

1. La identidad del núcleo.
2. la fuerza del campo magnético.

La relación se escribe algebraicamente como:

$$V_{\text{resonancia}} = \left( \frac{V}{2\pi} \right) \cdot H$$

Donde  $V_{\text{resonancia}}$  es la frecuencia de resonancia, y H es la fuerza del campo magnético y el núcleo.  $V$  es una constante, cuyo valor depende de la intensidad del núcleo; se denomina relación trigonométrica. La tabla 2.4 enumera los núcleos de RMN medidos más comúnmente. Estos cinco son, con mucho, los que se han investigado experimentalmente con mayor facilidad (aunque la electrónica de la

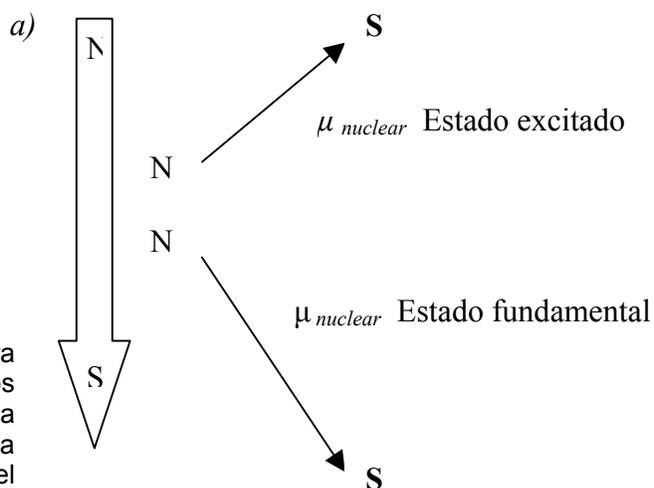
experimentación es bastante sofisticada) y presenta los espectros mas claros y deductivos.

A través de los experimentos, se descubrió que el desplazamiento químico ( $\sigma$ ) era proporcional a la magnitud del campo magnético local. Este resultado se puede expresar algebraicamente modificando la ecuación anterior con un parámetro de apantallamiento de campo magnético,  $\sigma$ . Para incluir los efectos químicos, sustituiremos  $H_0$  ( $1 - \sigma$ ) por  $H$  en la ecuación anterior.  $H_0$  representa el valor del campo magnético externo aplicado. De este reordenamiento se obtiene la siguiente ecuación:

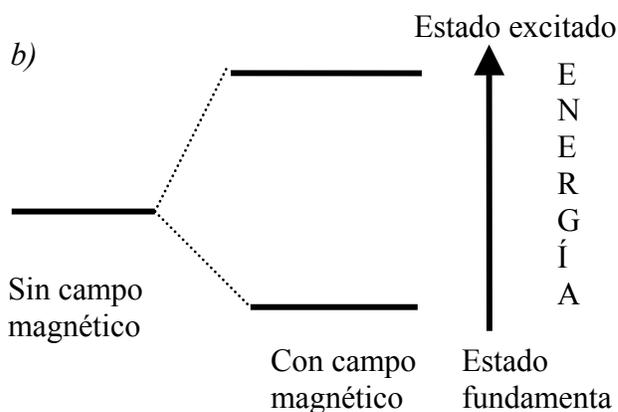
$$V_{resonancia} = \left(\frac{V}{2\pi}\right) \cdot (H - \sigma H_0)$$

**FIGURA 2.7** <sup>101</sup>  
**La transición espectroscópica para la RMN**

Se necesita energía para reorientar los imanes magnéticos en un campo magnético. La energía es absorbida y reemitida a la frecuencia característica del núcleo en su entorno local. **a)** la flecha grande representa el campo magnético externo. Las dos flechas mas pequeñas representa el dipolo de un núcleo con un spin nuclear  $I = \frac{1}{2}$ .



**b)** un diagrama de niveles de energía para el sistema en a). El desdoblamiento es proporcional al campo



No obstante, no hay manera de conocer el campo de los núcleos de la muestra cuando no hay apantallamiento, por lo que no podemos conocer el valor de  $\sigma$  a través de un experimento de RMN. En consecuencia la ecuación anterior tiene poca utilidad. Este problema se puede solucionar utilizando un desplazamiento relativo de frecuencia comparado con un compuesto de referencia. El desplazamiento relativo también se denomina desplazamiento químico y se representa por  $\delta$ . La ecuación que define el desplazamiento es:

$$\delta \text{ (ppm)} = \frac{\nu(\text{muestra}) - \nu(\text{referencia})}{\nu(\text{referencia})} \times 10^6$$

**TABLA 2.4.** Fuerza de campo y frecuencia de resonancia asociadas de los cinco núcleos más investigados

Isótopo	Fuerza de campo $H_0$ en teslas <sup>†</sup>	Frecuencia de resonancia magnética en MHz	Numero cuántico de spin nuclear
<sup>1</sup> H	1.41	60.0	$\frac{1}{2}$
	2.35	100.0	
	7.04	300.0	
	11.74	500.0	
	17.61	750.0	
	21.14	900.0	
<sup>2</sup> H	2.35	15.3	1*
<sup>13</sup> C	2.35	25.1	$\frac{1}{2}$
<sup>19</sup> F	2.35	94.0	$\frac{1}{2}$
<sup>31</sup> P	2.35	40.5	$\frac{1}{2}$

<sup>†</sup> Tesla (T) es la unidad del SI. La unidad gauss también se utiliza:  $10^4$  gauss = 1 Tesla

\* Deuterio, con un numero cuántico nuclear  $I = 1$ , tiene tres niveles de energía diferentes en un campo magnético<sup>101</sup>

Hoy en día los experimentos sólo se llevan a cabo con campos fijos. No obstante, por razones históricas, los espectros se describen en términos de desplazamientos de campo por tanto la ecuación de  $\delta$  es:

$$\delta \text{ (ppm)} = \frac{H_0(\text{muestra}) - H_0(\text{referencia})}{\nu(\text{referencia})} \times 10^6$$

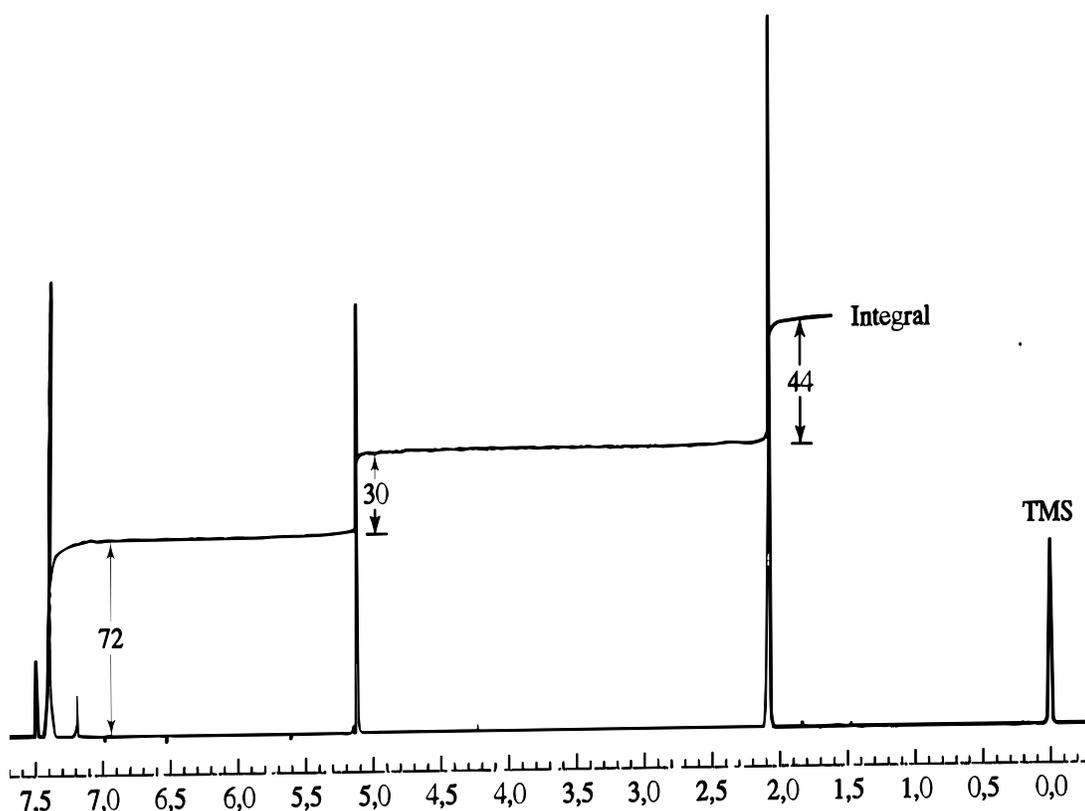
como si la frecuencia permaneciera constante.

Se utiliza un compuesto de referencia como estándar interno del desplazamiento químico. El estándar interno en espectros de RMN-<sup>1</sup>H: es tetrametilsilano (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si, abreviando TMS. En la escala de desplazamiento químico ( $\delta$ ), la señal de la resonancia del <sup>1</sup>H del tetrametilsilano aparece a  $\delta = 0.00$  ppm por *definición*.

En disolventes orgánicos, un estándar como el tetrametilsililpropanosulfonato, con  $\delta = 0.015$  ppm. Su fórmula es  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ .

Como se menciona anteriormente en los métodos espectroscópicos, la frecuencia (o la longitud de onda) es función de las propiedades internas de las moléculas, y la longitud de la absorción de la energía es función de la concentración. En espectrometría de RMN, las áreas situadas bajo los picos se miden por integración electrónica. Vea la siguiente figura 2.7.

En espectrometría de RMN, las áreas integradas bajo los picos son solo valores relativos, que dependen del número de núcleos que contribuyen al pico. Éste es uno de los puntos fuertes del método de RMN:



**FIGURA 2.7** Un espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 250 MHz con integración de picos. La muestra es acetato de bencilo limpio con estándar interno de TMS.

Cada protón cuando absorbe energía, contribuye a igual proporción a un espectro simple de absorción de RMN.

La magnitud de la absorción es independiente del desplazamiento químico cuando el experimento se lleva a cabo con cuidado. Utilizando concentraciones estándar se consigue obteniendo espectros de RMN con concentraciones absolutas.

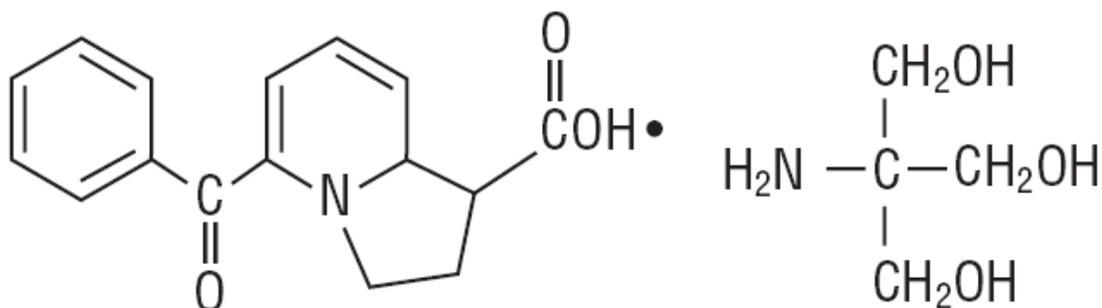
El desplazamiento químico de un núcleo en resonancia depende de la estructura química de su entorno.

Esto conlleva a una de las grandes ventajas de la RMN en química. Los intervalos de desplazamiento químico de protones que tienen distintos entornos químicos son específicos de dichos entornos.

## 2.5. Propiedades del ketorolaco de trometamina.

Algunas de las principales características que tiene el Ketorolaco de trometamina como su sal de 5-Benzoyl-1Hpirrolizina-1-carboxylic acid; 5-Benzoyl-1,2-dihidro-3h-pirrol [1,2-a] pyrrole-1-carboxylic acid  $C_{15}H_{13}NO_3$ ; peso molecular  $C_{70.58\%}$ ,  $H_{5.13}$ ,  $N_{5.49\%}$ ,  $O_{18.80\%}$ . Actúa como inhibidor de la biosíntesis de las prostaglandinas, dándole características por su comportamiento dentro del organismo como anti inflamatorio, analgésico y clínicamente comparado con acetaminofen. El ketorolaco de trometamina presenta un punto de fusión en  $161^{\circ}C$  y a  $153-155^{\circ}C$ ; con máximo en UV en metanol en 245, 312 nm ( $\epsilon$  7080, 17400)  $pK_a$   $3.49 + 0.02$ . El ketorolaco de trometamina,  $C_{19}H_{24}N_2O_6$ ; presenta una gran solubilidad en agua y disminuye en el alcohol etílico y metílico. La estructura de ketorolaco trometamina se presenta en la figura 2.8

Figura 2.8. Estructura química del ketorolaco trometamina



### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En la formulación de cualquier forma farmacéuticas siempre se busca que sea:

- Estable
- Biodisponible
- Procesable

El estado sólido en ocasiones presenta polimorfismo, los polimorfos poseen diferentes propiedades fisicoquímicas como:

- A) Densidad, dureza y flujo; (impacta directamente la procesabilidad de formas farmacéuticas sólidas).
- B) Solubilidad (impactando directamente la biodisponibilidad).
- C) Diferente reactividad química (impactan directamente la estabilidad).

Las formas farmacéuticas sólidas (tabletas y cápsulas) comprenden el 75% de todas las formas farmacéuticas existentes en el mundo. Por lo tanto es importante conocer si el principio activo presenta dicho fenómeno para caracterizarlo y determinar el efecto que tiene la molienda; ya que es una operación unitaria que también puede afectar en la transformación polimorfica. Comúnmente tanto en farmoquímicos como en producción de formas farmacéuticas afectan la estabilidad de cada forma cristalina ante condiciones ambientales como humedad y temperatura.

Con la finalidad de estudiar dicho fenómeno se trabajó con el ketorolaco trometamina para caracterizar los polimorfos y ver el efecto de la molienda, humedad y temperatura en la conversión de una forma polimorfica a otra; evaluando por DSC, la disolución y la estabilidad.

### **4. HIPÓTESIS.**

Se sabe que las diferentes propiedades físico-químicas de los arreglos cristalinos de los polimorfos: solubilidad, reactividad química, densidad, dureza y temperatura de fusión. Dichos cambios son los que permitirán caracterizar y observar su efecto por medio de DSC, difracción de rayos X espectroscopia e IR de transformada de Fourier. Además se sabe que las condiciones ambientales pueden producir inter-conversión de una a otra forma cristalina lo cual se podrá ver con el uso de estos métodos.

## **5. OBJETIVO GENERAL.**

Observar el efecto de la molienda, temperatura y humedad sobre los polimorfos de ketorolaco trometamina, desarrollando la caracterización mediante, DSC, disolución, IR y Difracción de rayos X.

### **5.1. Objetivos particulares**

5.1.1 Determinar el efecto que tiene la molienda, la temperatura y la humedad en la conversión de los polimorfos

5.1.2 Caracterizar los polimorfos de ketorolaco trometamina mediante DSC, disolución, IR, Difracción de rayos X.

## 6. DISEÑO EXPERIMENTAL

### 6.1. Población de estudio.

- Lote A con la mezcla de polimorfos I y II.
- Lote B únicamente con el polimorfo I.

### 6.2. Criterio de exclusión y de inclusión.

Un fármaco que presente polimorfismo, estudiarlo para caracterizar las diferentes formas cristalinas.

### 6.3. Variables.

- % Humedad relativa y tiempo de exposición.
- Temperatura y tiempo de exposición.
- Molienda y tiempo de exposición.

### 6.4. Material y método.

Para evaluar las condiciones, el efecto y la caracterización de los polimorfos el ketorolaco trometamina fue sometido a una serie de condiciones en sus diferentes formas cristalinas con cada una de las variables.

#### 6.4.1. EQUIPIO

- Perkin-Elmer DSC-7
- Molino de bolas adaptado a un amalgamador de capacidad aproximada al 100 % para 15 mL.
- Dos balines de acero inoxidable de 0.5 cm. de diámetro aproximadamente.
- Microbalanza Metler Toledo MT5
- Disolutor Vankel DK700 de muestreo manual.
- Juego de vasos de disolución de 100 mL.
- Juego de paletas de disolución adaptadas para los vasos de 100 mL.
- Difractómetro de rayos X SIMMENS d500  $\lambda$  de  $\text{Cu}^{2+}$  y sistema computarizado con monocromador de haz difractado.
- Cámaras de temperatura de 45, 55 y 65°C.

#### 6.4.2. MATERIAL

- Crisoles de aluminio Perkin-Elmer
- Desecadores de 5 L de capacidad aproximadamente
- Cajas Petri.
- Cronometro
- Tamiz malla N<sub>0</sub> 200
- Cápsulas de gelatina dura

### **6.4.3. REACTIVOS**

- Solución sobresaturada de Tíocianato de potasio(KSCN)
- Solución sobresaturada de cloruro de sodio (NaCl)

### **6.4.4. Método.**

#### **6.4.4.1. Calorimetría (DSC)**

Se verificó que las áreas estuviesen limpias. Se encendió el equipo. Se seleccionaron las condiciones de uso del equipo estableciendo una velocidad de calentamiento de 10°C/min. Se pesó entre 2 y 3 mgr de la muestra. Se estableció un rango más estrecho de temperatura y se disminuyó la velocidad de calentamiento de 10 °C/min. a 5 °C/min. Se personalizaron e identificaron las muestras. Se inició la corrida. Al termino de la corrida se realizaron los cálculos correspondientes; en el caso del polimorfo I, se determinó el área bajo la curva comprendida, para el polimorfo II no se pudo determinar esta medición de la misma forma por que después del pico de fusión se presentaba una exoterma de cristalización en donde no se podía obtener la línea base; siendo así imposible determinar por área bajo la curva. Originando que se eligiera otro método de medición el cual es por  $\Delta Y$  y esta se obtuvo al normalizar la función de la primera derivada del termograma.

NOTA: El rango de “Y” es indistinto (porque se determina el flujo de calor);,.

#### **6.4.4.2. Molienda.**

Se colocaron alrededor de 2 g de la muestra para cada prueba dentro del molino junto con sus dos balines. Se selló con papel parafilm la unión del contenedor. Se Realizaron las moliendas por 1,2.5, 5, 7.5 y 12.5 minutos. Se hicieron un par de corridas para cada tiempo y únicamente disolución para el tiempo de 12.5 min. Se realizaron los termogramas por duplicado para cada una de las muestras.

#### **6.4.4.3. Efecto de la Temperatura.**

Se colocaron alrededor de 15 g en cada una de las cajas Petri. Se sometieron dos cajas a 45, 55 y 65 °C en la estufa. Se hicieron los muestreos a tiempos 15, 28 y 42 días. Se realizaron termogramas de cada uno de los muestreos por duplicado y se analizaron las muestras de estabilidad por HPLC.

#### **6.4.4.4. Humedad.**

Se colocaron en la cámara de 75 % HR 100 mL de la solución sobresaturada de NaCl, la solución sobresaturada de KSCN para cámara de 45 %HR. Donde se pusieron dos cajas Petri en cada desecador con 10 g de muestra

del lote A c/u. se realizaron muestreos a 15, 28 y 42 días así como también dos termogramas por muestreo.

#### **6.4.4.5. Infrarrojo.**

Se obtuvo el IR de las muestras en un medio aceitoso de lugol grado IR por medio de un servicio externo.

#### **6.4.4.6. CLAR**

Se obtuvo los HPLC de Ketorolaco trometamina por medio de un servicio externo en donde las muestras fueron sometidas a 75 % de HR por 24 horas.

#### **6.4.4.7. Difracción de rayos X.**

Se obtuvieron difractogramas en el equipo SIMMENS d500  $\lambda$  de  $\text{Cu}^{2+}$  y sistema computarizado con monocromador de haz difractado por medio de un servicio externo.

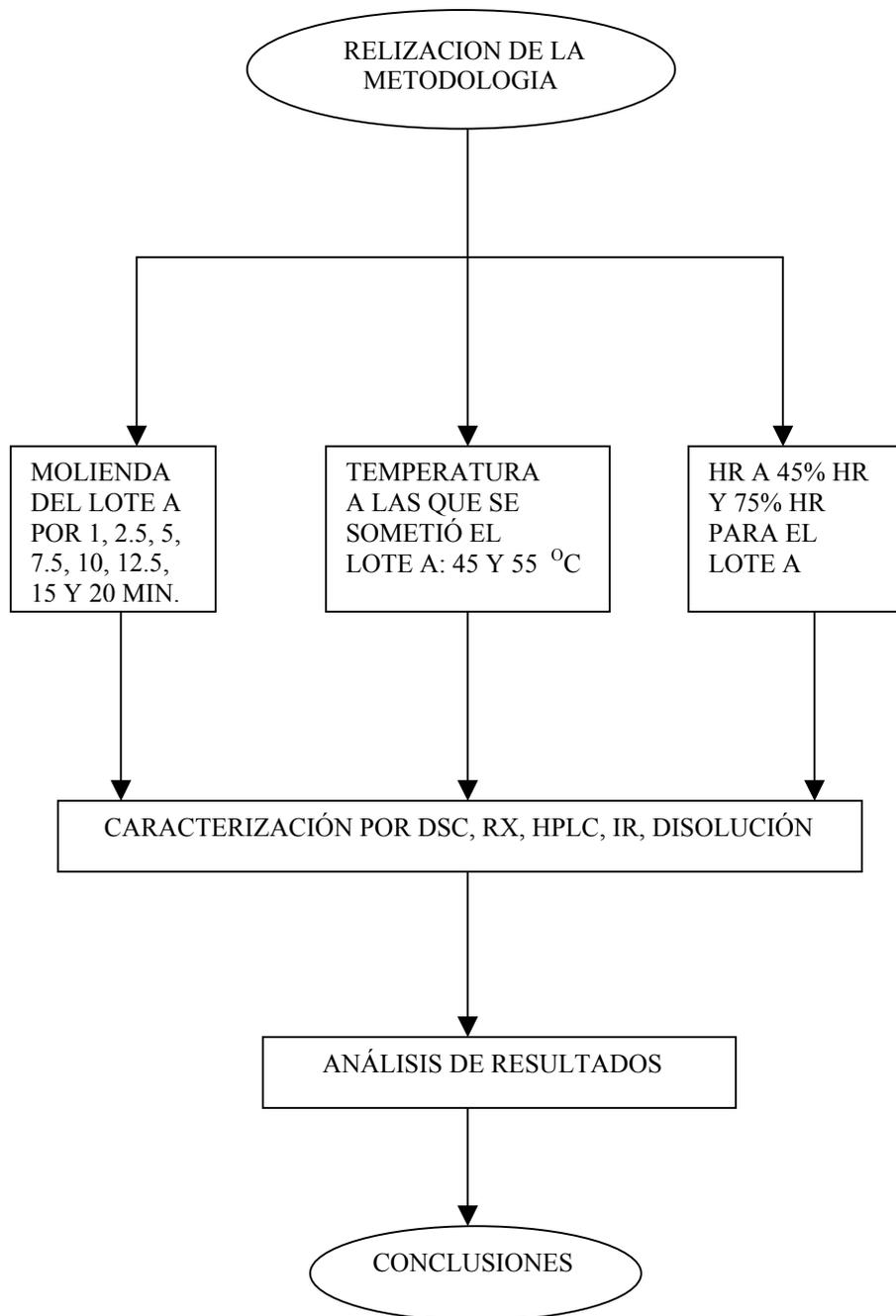
#### **6.4.4.8. Disolución.**

Para cada uno de los lotes seleccionados (lote A, B y el lote A bajo el proceso de molienda de 12.5 min). En la realización del proceso de disolución se:

a) Pasaron los polvos por el tamiz No 200, se pesaron en una cápsula alrededor de 50 mg de la muestra, se les colocó un sinker a cada cápsula, se introdujo a cada cápsula con su sinker dentro de pequeños contenedores para evitar que absorbieran humedad el medio de disolución para el juego de 6 vasos fue preparado con una mezcla de alcohol : agua 50:50 se desgasificó el medio con agitación y vació durante de 15 min, se montó y se ajustó el equipo de disolución, se esperó a que se estabilizara el medio de disolución a una temperatura de 37 °C donde las mediciones para todos los vasos se realiz con el mismo matraz. Se seleccionó una velocidad de 25 rpm para apreciar un mejor comportamiento del ketorolaco trometamina durante el proceso con muestreos a 10, 20, 30, 40 y 50 min y se cuantificaron en un espectrofotómetro de UV a una longitud de onda de 320 nm con una celda de 0.2 cm (donde se presentó el máximo); utilizando el estándar a una concentración 0.05 mg/mL en alcohol : agua.

NOTA: en el proceso de disolución se intentó en primera instancia realizarlo por disolución intrínseca pero al momento de realizar la tableta a alta presión se observó la modificación al polimorfo II como se ve en la tabla donde están los tiempos de molienda.

#### 6.4.9. Diagrama de flujo.



## 7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 7.1. Calorimetría.

En esta serie de tablas se reportan los valores obtenidos de los termogramas las áreas bajo la curva y el flujo de calor necesario para fundir el polimorfo II, así como también la entalpía específica de fusión. La decisión de ocupar la primera derivada o  $\Delta Y$  o el flujo de calor; surgió como una necesidad ya que al fundir el polimorfo II inmediatamente le seguía una exoterma de cristalización es decir no existía la recuperación de la línea base por lo que no se podía estandarizar las regiones determinadas de temperatura para realizar la determinación del área bajo la curva o el  $\Delta H$  como en caso del polimorfo I.

**TABLA. 7.1.** Se muestra el efecto que tuvieron los polimorfos del ketorolaco cuando se sometió el lote A bajo distintos tiempos de molienda y la prueba de la formación de la tableta por altas compresiones con la que se intentaba realizar la prueba de disolución intrínseca en la cual se vio drásticamente afectado el polimorfo II. (Promedios obtenidos del gráfico I del anexo).

<b>TIEMPO DE MOLIENDA (Minutos)</b>	<b>DE FLUJO DE CALOR promedio</b>	<b>(ABC) promedio</b>
<b>2 BALINES</b>	<b>Polimorfo II</b>	<b>Polimorfo I</b>
	<b>(mW)</b>	<b>(J/g)</b>
<b>1</b>	27,345	92,67
<b>2,5</b>	8,875	88,72
<b>5</b>	8,455	96,99
<b>7,5</b>	5,62	101,5
<b>10</b>	2,105	100,93
<b>12,5</b>	0	105,085
<b>15</b>	0	95,275
<b>20</b>	0	103,64
<b>TABLETA</b>	0	97,265

Grafico 7.1.1 Flujo de calor vs tiempo de molienda

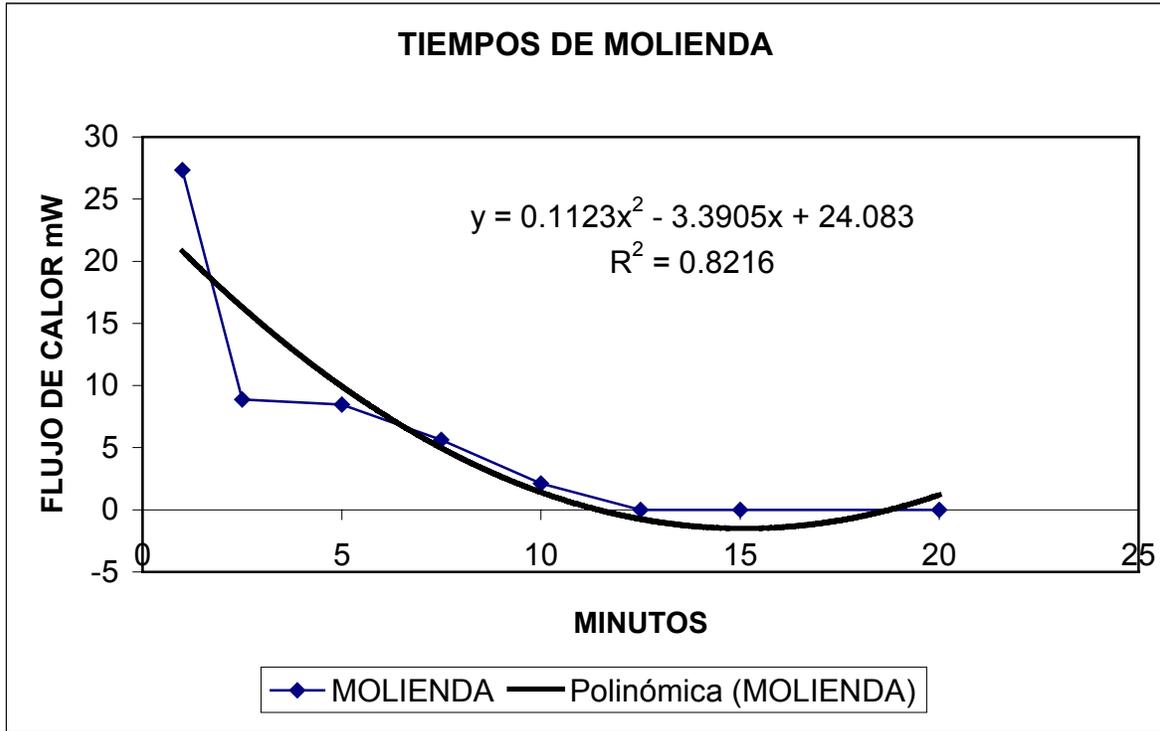
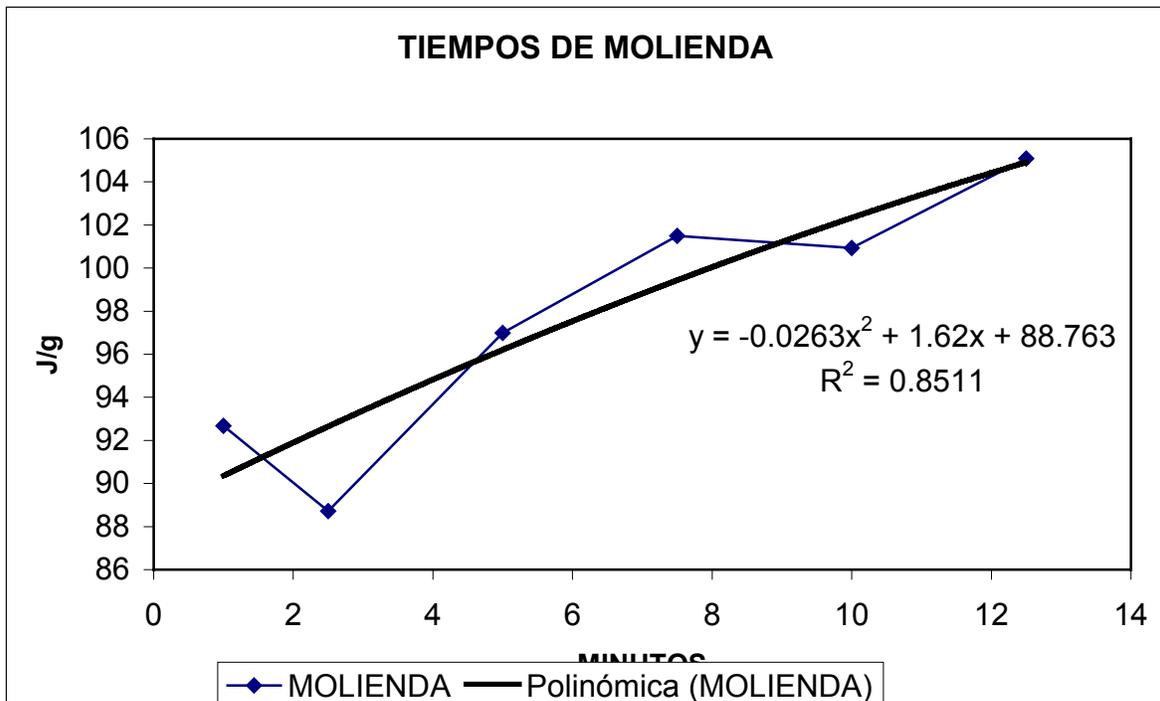


Grafico 7.1.2 J/g vs tiempo de molienda.



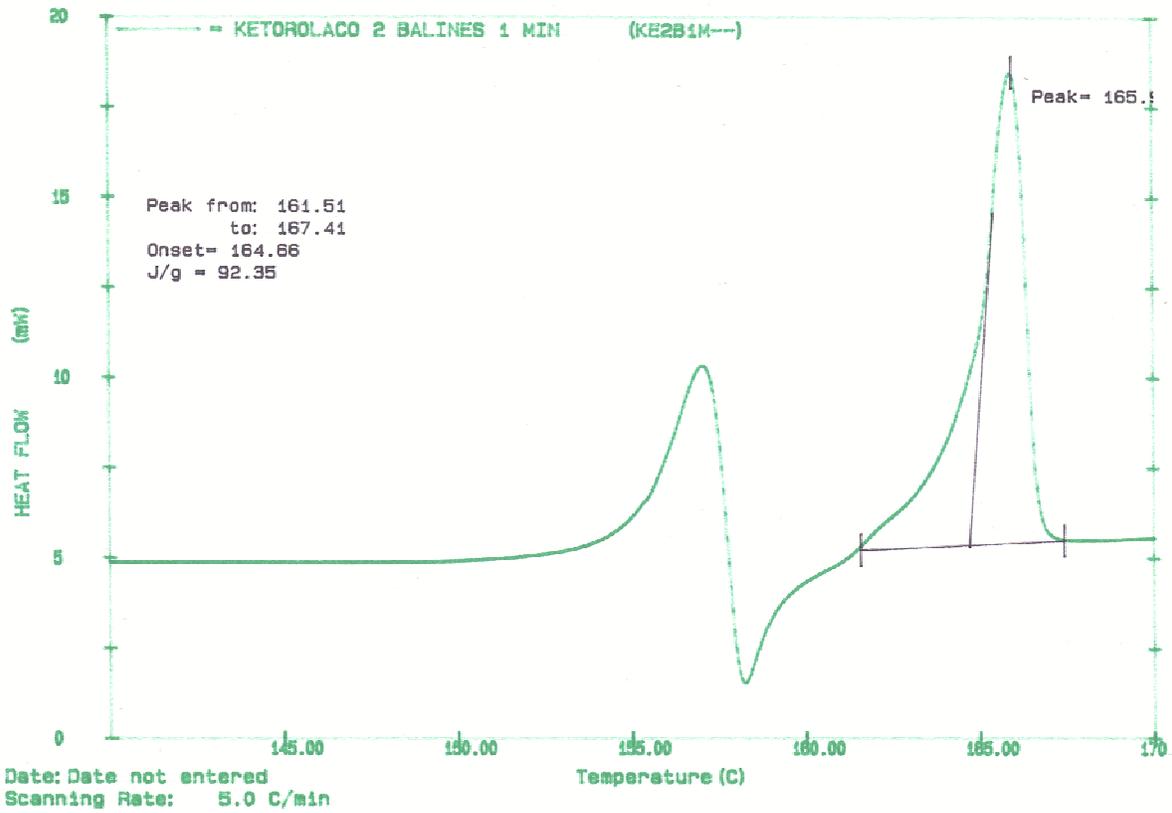
**TABLA 7.1.1.** Análisis de varianza sobre el flujo calor del polimorfo II.

Response:	FLUJO	DE	CALOR			
Summary of Fit						
		RSquare				0.705579
		RSquare Adj				0.631974
		Root Mean Square Error				5.921558
		Mean of Response				8.733333
		Observations (or Sum Wgts)				6
Effect Test						
	Source	Nparm	DF	Sum of Squares	F Ratio	Prob>F
	Tiempo de molienda	1	1	336.13103	9.5860	0.0364

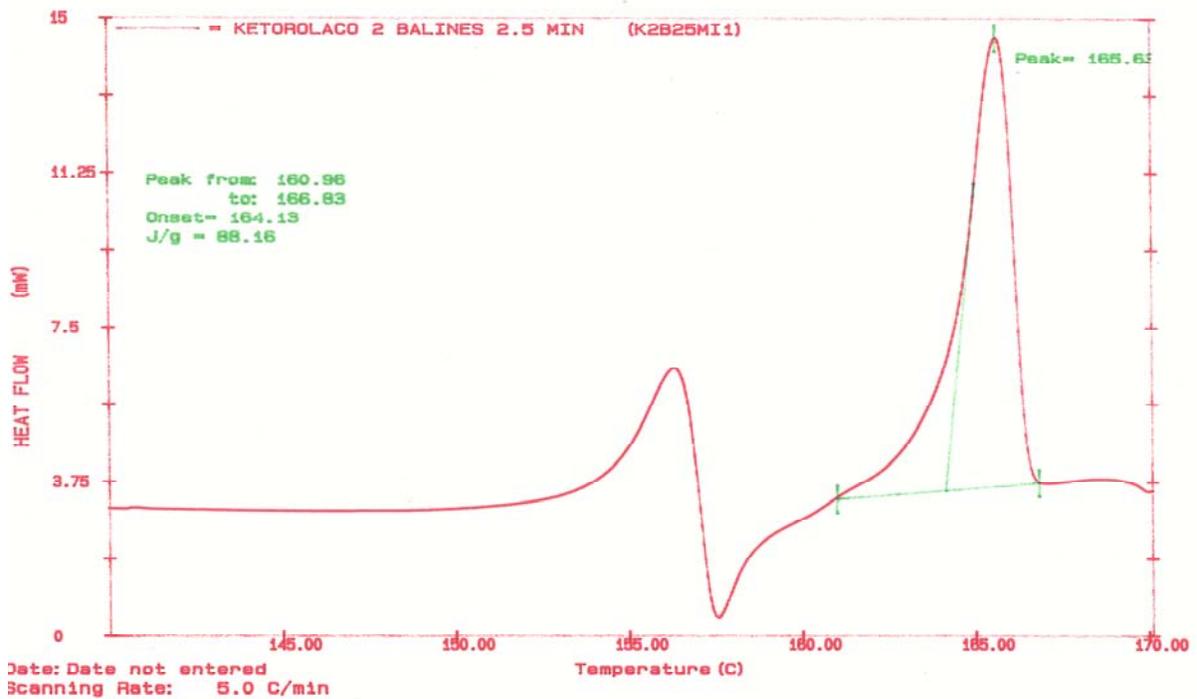
**TABLA 7.1.2.** Análisis de varianza del área bajo la curva del polimorfo I

Response:						
Summary of Fit						
		Rsquare				0.84732
		RSquare Adj				0.80915
		Root Mean Square Error				2.663373
		Mean of Response				97.64917
		Observations (or Sum Wgts)				6
Effect Test						
	Source	Nparm	DF	Sum of Squares	F Ratio	Prob>F
	Molienda	1	1	157.46680	22.198	0.0092

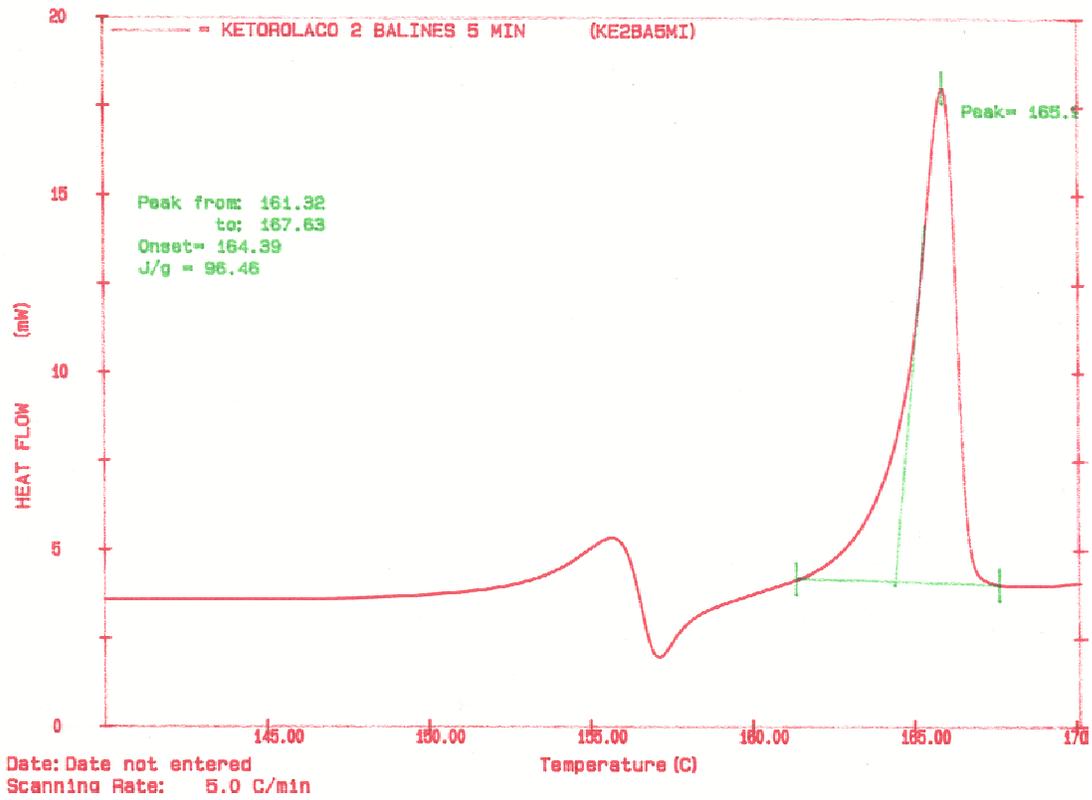
**GRAFICO 7.3** Ketorolaco molienda del lote A durante 1 min.



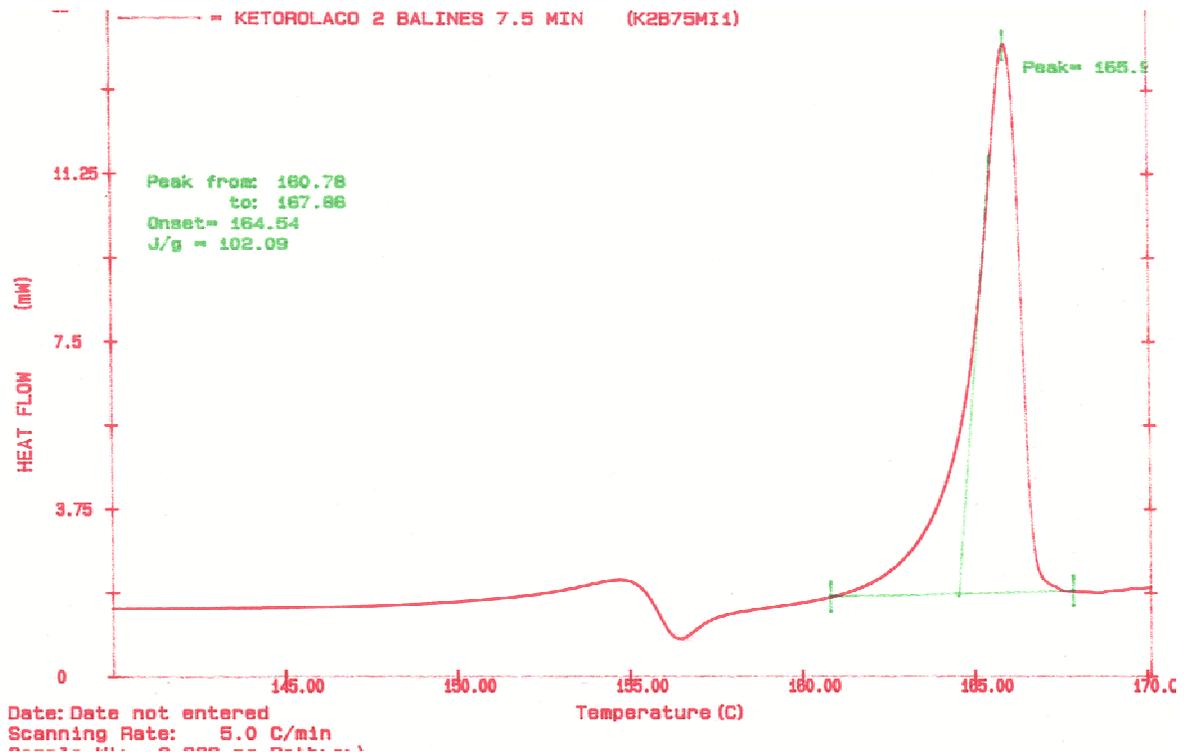
**GRAFICO 7.4** Ketorolaco molienda del lote A por 2.5 min.



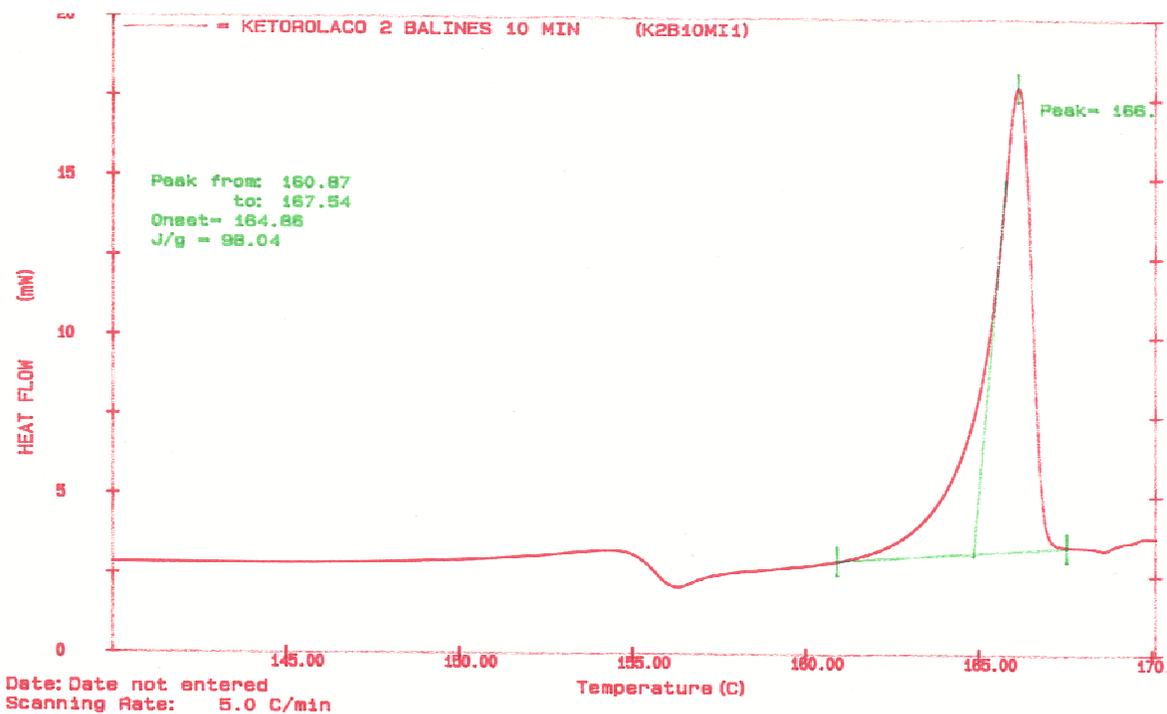
**GRAFICO 7.5.** Ketorolaco molienda del lote A por 5 min.



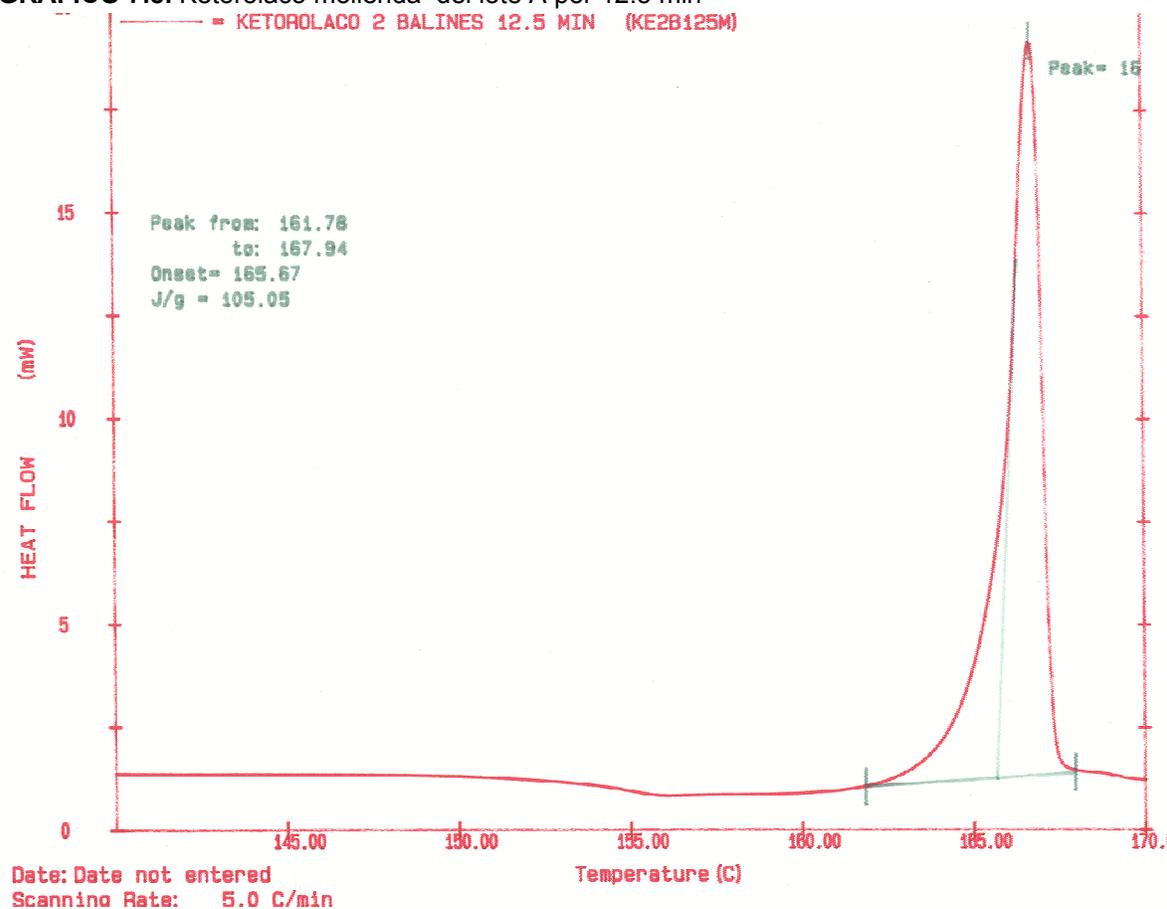
**GRAFICO 7.6.** Ketorolaco molienda del lote A por 7.5 min.



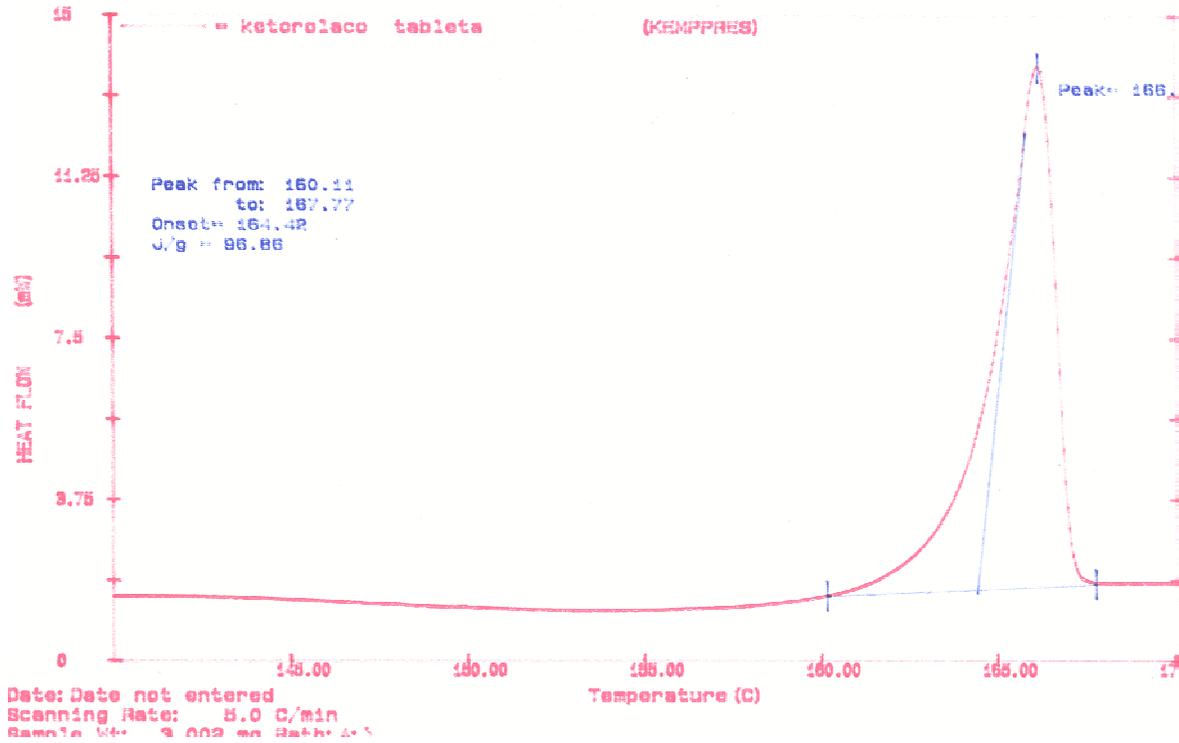
**GRAFICO 7.7.** Ketorolaco molienda del lote A por 10 min.



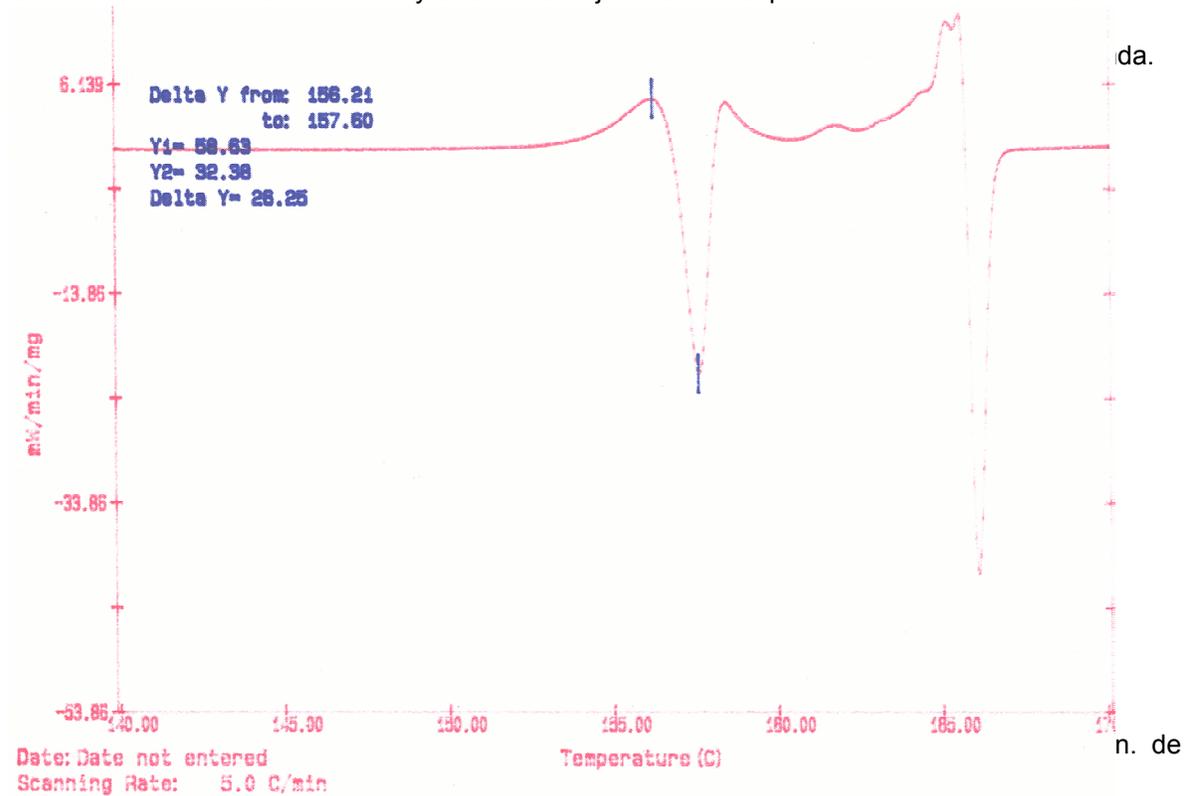
**GRAFICO 7.8.** Ketorolaco molienda del lote A por 12.5 min



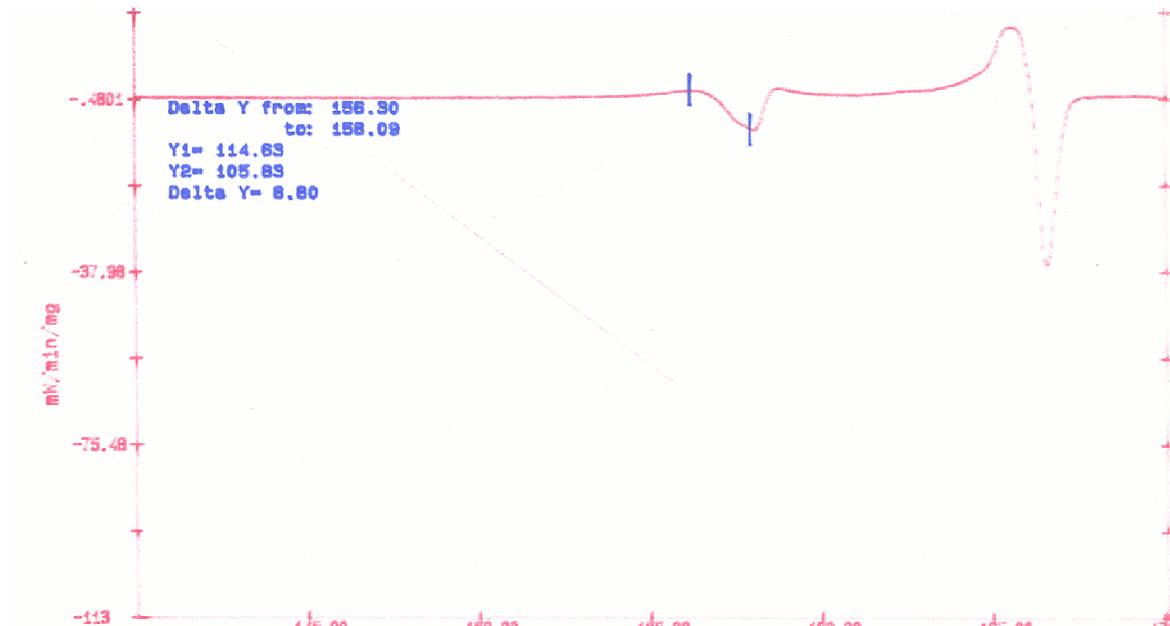
**GRAFICO 7.9.** Termograma del proceso de compresión de polvo del lote A para la formación de una tableta.



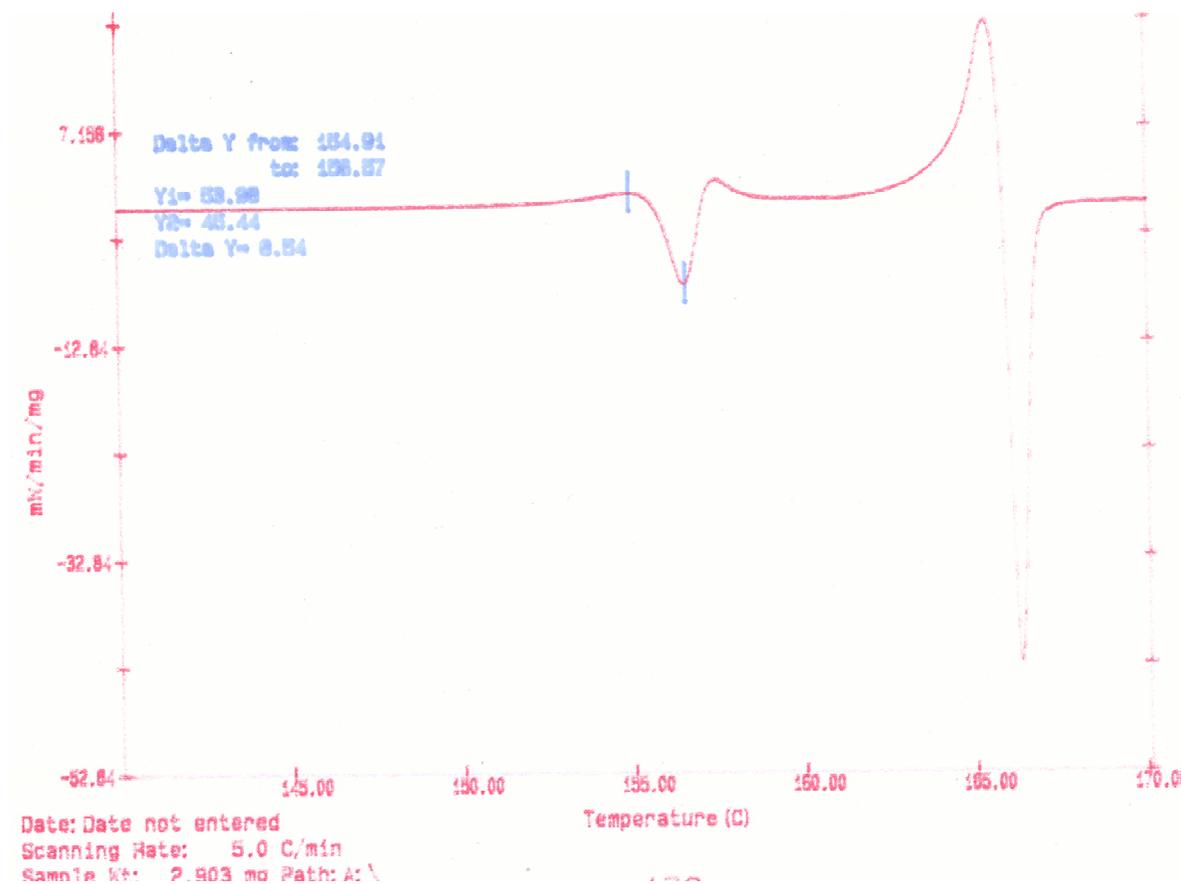
**GRAFICO 7.10.** Primera derivada y cálculo del flujo de calor del polimorfo II a 1 min. de molienda.



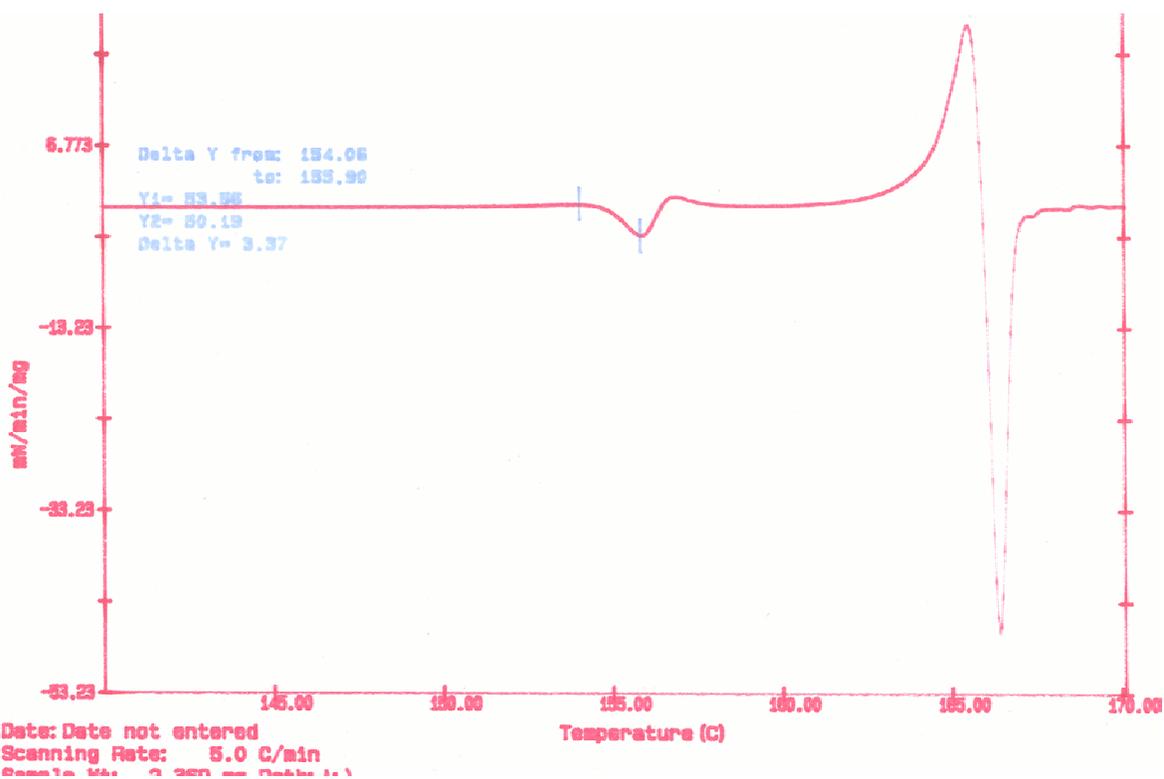
**GRAFICO 7.11.** Primera derivada y cálculo del flujo de calor del polimorfo II a 2.5 min. de molienda.



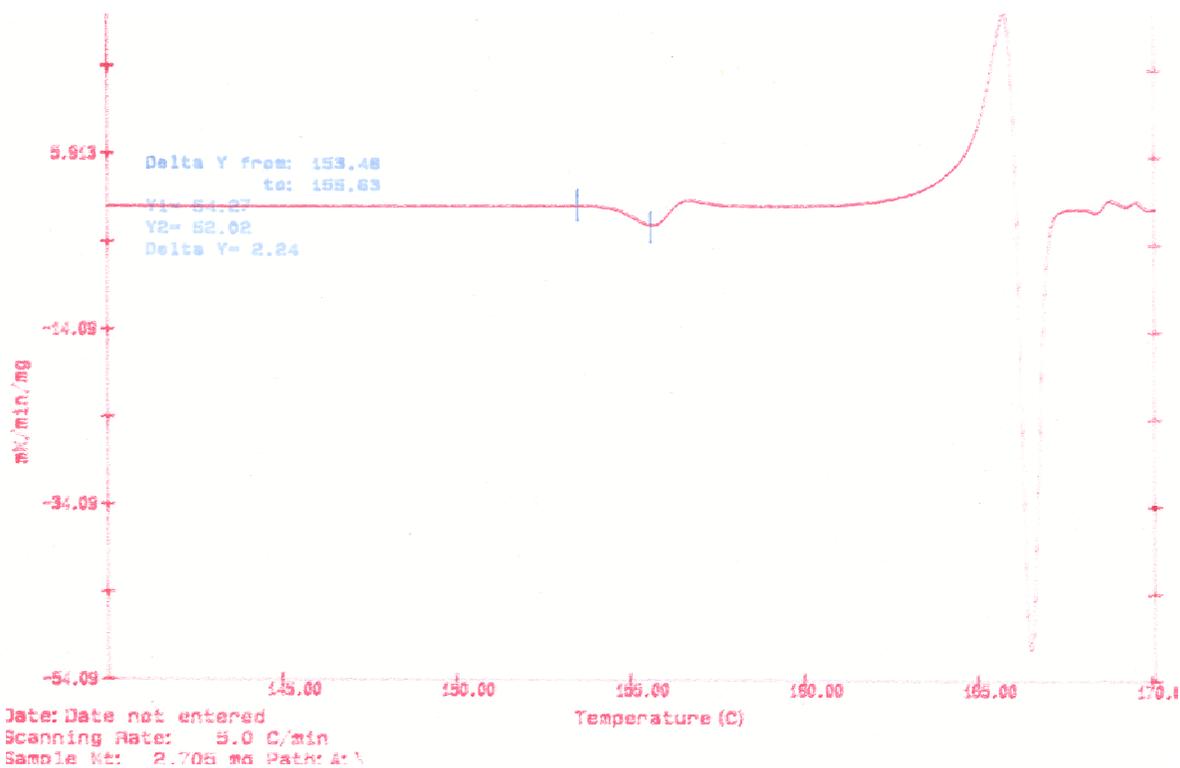
**GRAFICO 7.12.** Primera derivada y cálculo del flujo de calor del polimorfo II a 5 min. de molienda.



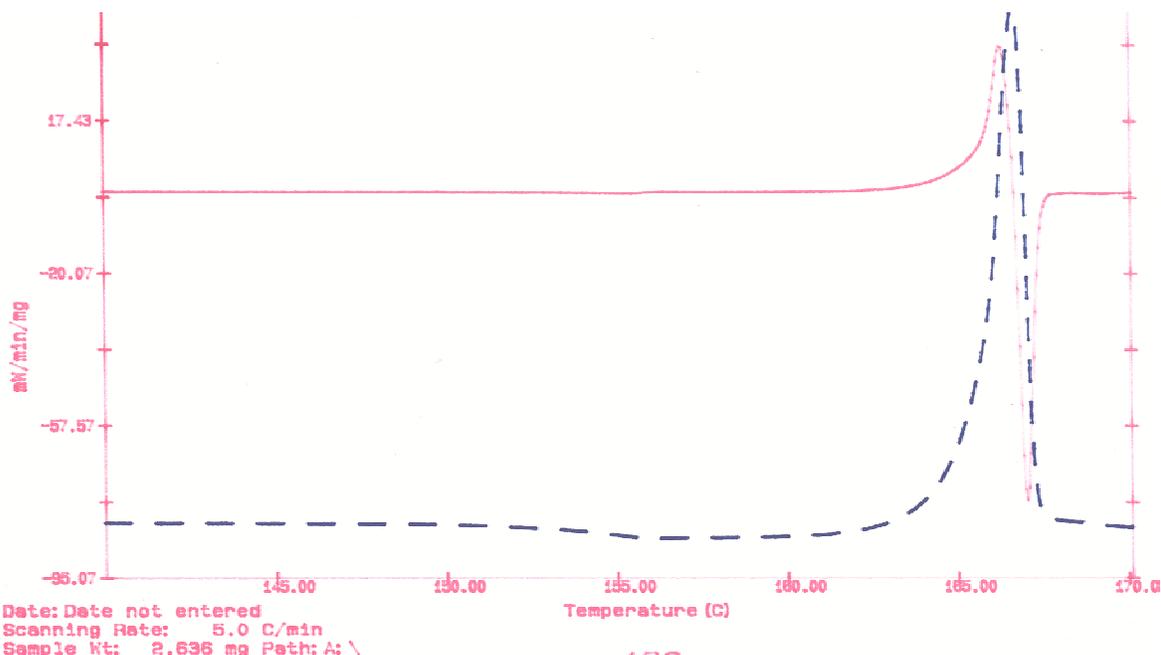
**GRAFICO 7.13.** Primera derivada y cálculo del flujo de calor del polimorfo II a 7.5 min. de molienda.



**GRAFICO 7.14.** Primera derivada y cálculo del flujo de calor del polimorfo II a 10 min. de molienda.



**GRAFICO 7.15.** Primera derivada y cálculo del flujo de calor del polimorfo II a 12.5 min. de molienda.

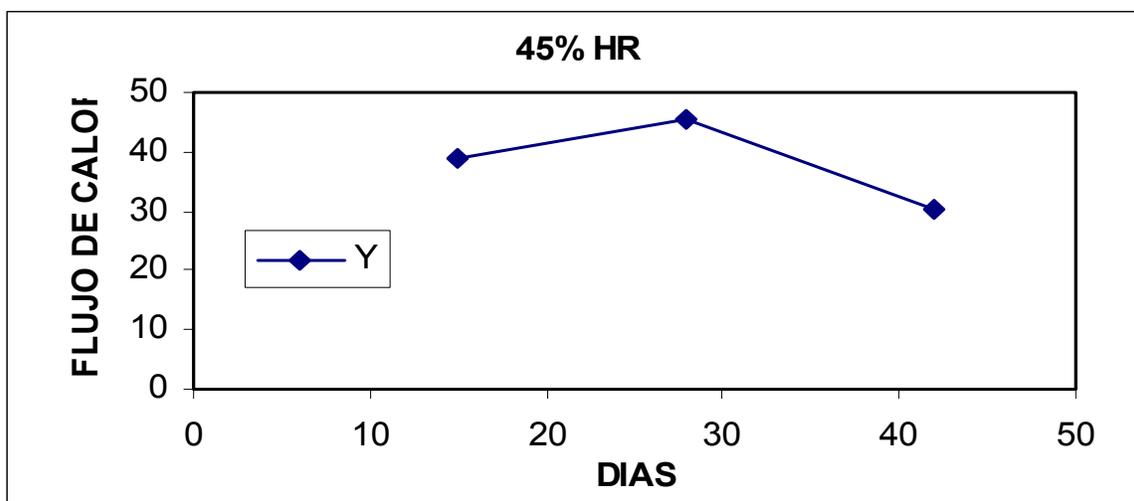


En estas tabla 7.1 y en los gráficos 7.3 al 7.15 se muestran los cambios que presenta la concentración de los polimorfos conforme aumentaba el tiempo de molienda; así como el efecto de compresión en la cual disminuye el flujo de calor necesario para fundir el polimorfo II y aumentando la concentración del polimorfo I. Dicha característica se presenta con un aumento del área bajo la curva aunque no exista una reciprocidad muy marcada de forma grafica se ve en gran medida dicho cambio en el área bajo la curva. Los cambios más notorios se observaron en la disminución del polimorfo II de acuerdo aumenta el tiempo disminuyendo el calor de fusión y el flujo de calor; este cambio se puede presenciar en los gráficos de dispersión 7.1.1 y 7.1.2 como en las tablas de análisis de varianza 7.1.1 y 7.1.2 en donde la probabilidad es menor a 0.05 por lo que se puede decir que si existe diferencia significativa tanto en el estudio para el ABC como para el flujo de calor. Así también sin lugar a duda se percibe el efecto de otro agente mecánico aparte de la molienda. El cual se presentó al momento de comprimir el polvo del lote A para realizar la tableta que se pensaba utilizar para la disolución intrínseca dando origen a la transformación cristalina; de forma semejante al comportamiento obtenido en los tiempos de molienda prolongados. En los gráficos 7.1.1 se puede observar la tendencia a disminuir la concentración del polimorfo II como aumenta el tiempo de molienda mientras que en el grafico 7.1.2 la distribución de los promedios existe una tendencia a aumentar el área bajo la curva expresada como J/g.

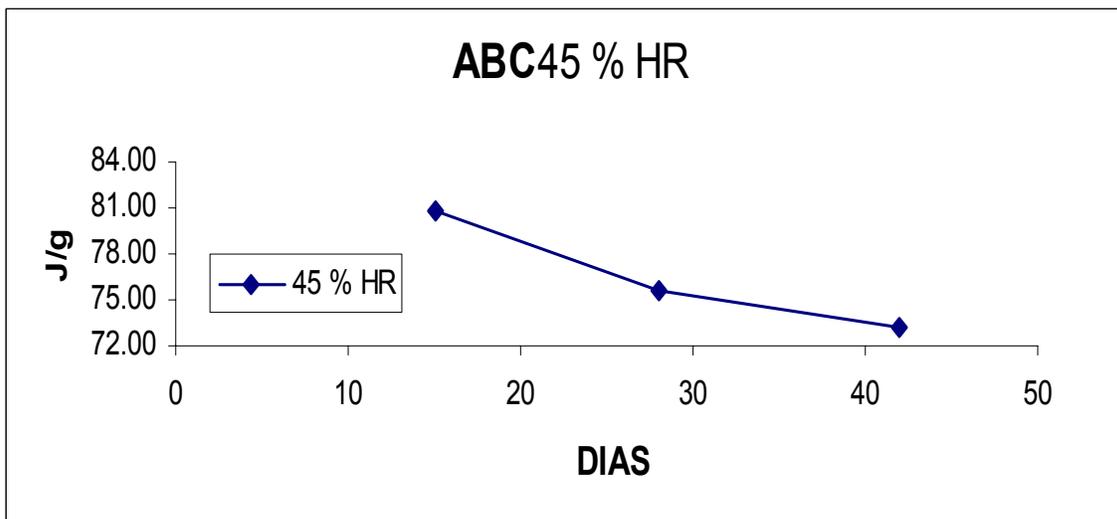
**TABLA 7.2.** Efecto que tuvo el lote A bajo las condiciones de 45% de Humedad Relativa. (Promedios obtenidos del grafico II del anexo).

<b>TIEMPO A</b>	<b>FUJO DE CALOR promedio</b>	<b>(ABC) promedio</b>
<b>45 % HR (días)</b>	<b>Polimorfo II</b>	<b>Polimorfo I</b>
	<b>(mW)</b>	<b>(J/g)</b>
<b>15</b>	38.865	80.895
<b>28</b>	45.38	75.65
<b>42</b>	30.135	73.155

**GRAFICO 7.16.** Grafica de dispersión de los promedios de flujo de calor a 45 % HR del lote A.



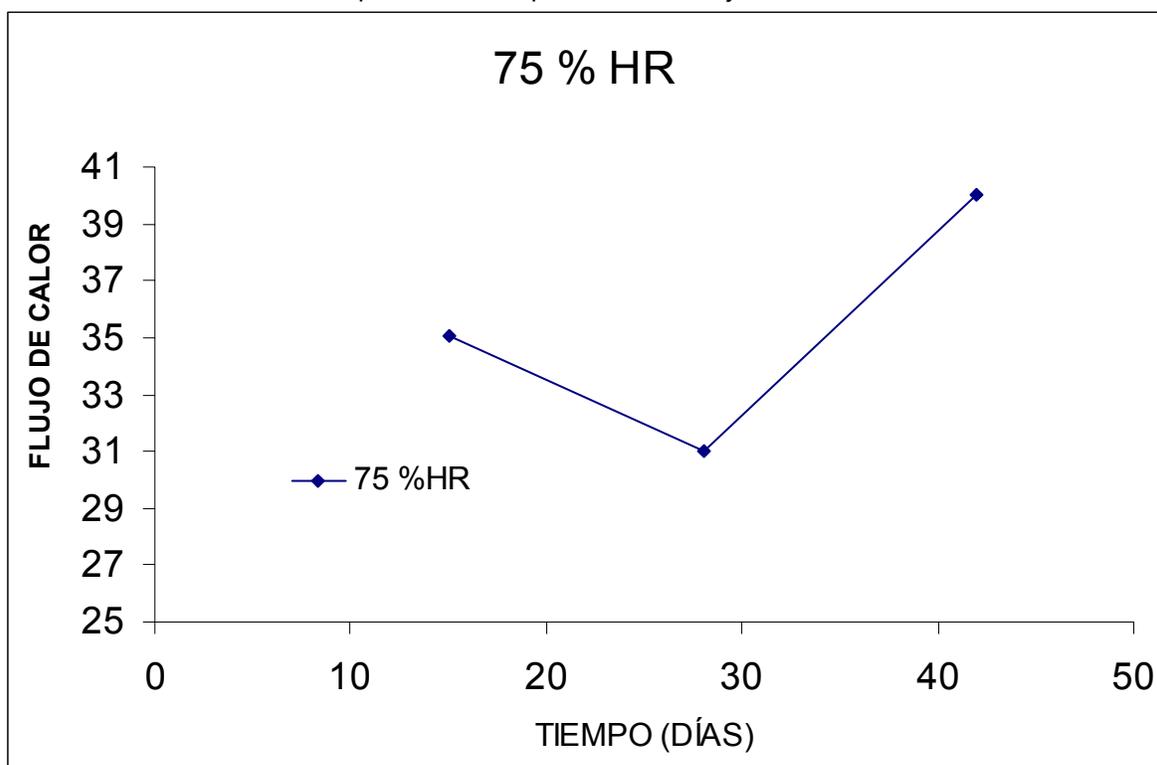
**GRAFICO 7.17.** Grafica de dispersión de los promedios del ABC a 45 %HR del lote A



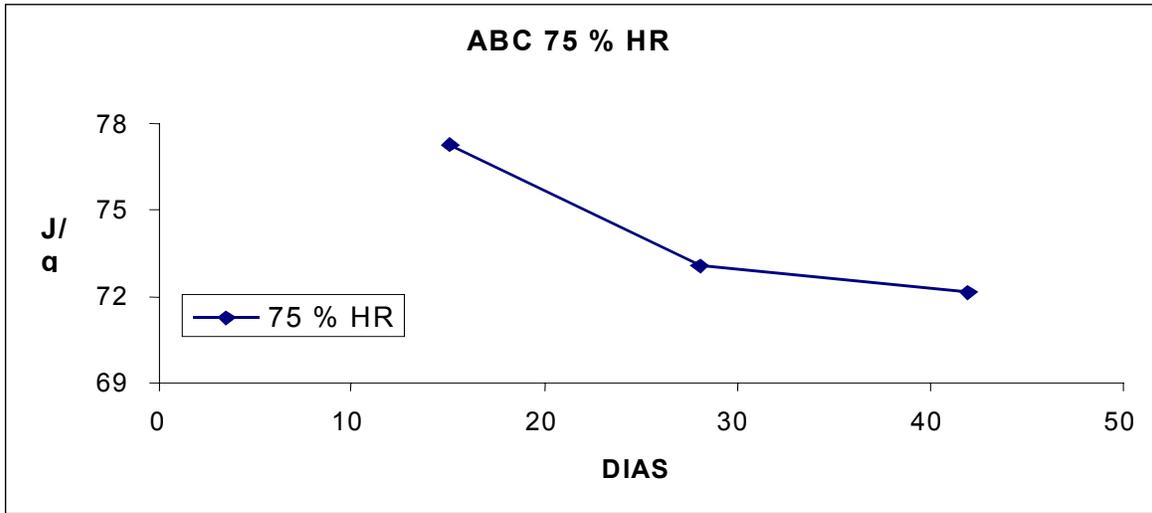
**TABLA. 7.3.** Efecto que tuvo el lote A bajo las condiciones de 75% de Humedad Relativa (Promedios obtenidos del grafico III del anexo).

<b>TIEMPO</b>	<b>DE FUJO DE CALOR promedio</b>	<b>(ABC) promedio</b>
<b>75 % HR (días)</b>	<b>Polimorfo II</b>	<b>Polimorfo I</b>
	<b>(mW)</b>	<b>(J/g)</b>
<b>15</b>	35.065	77.295
<b>28</b>	31.035	73.05
<b>42</b>	40	72.16

**GRAFICO 7.18.** Grafico de dispersión de los promedios de flujo de calor a 75 % HR del lote A.



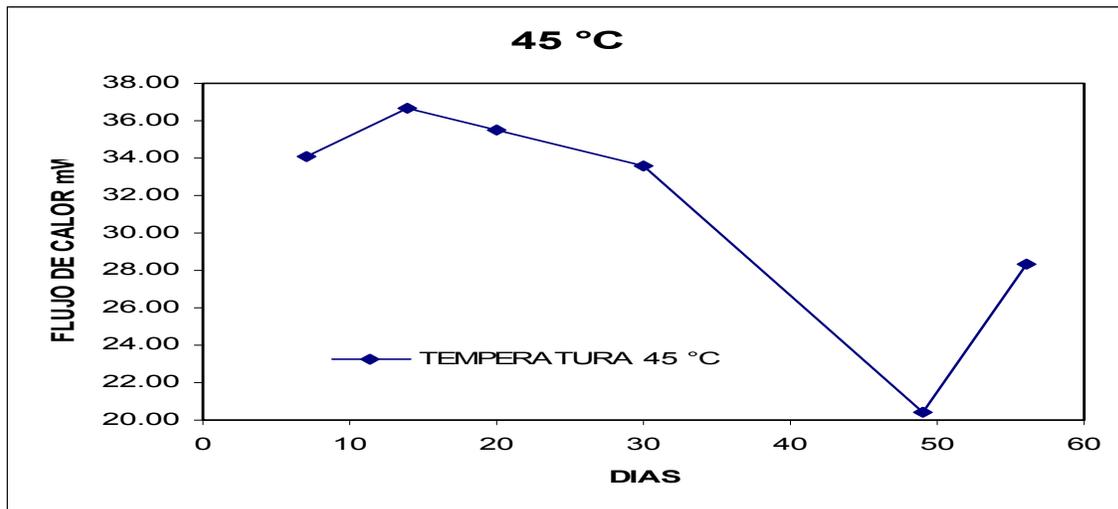
**GRAFICO 7.19.** Grafico de dispersión de los promedios de la ABC a 75 % HR del lote A.



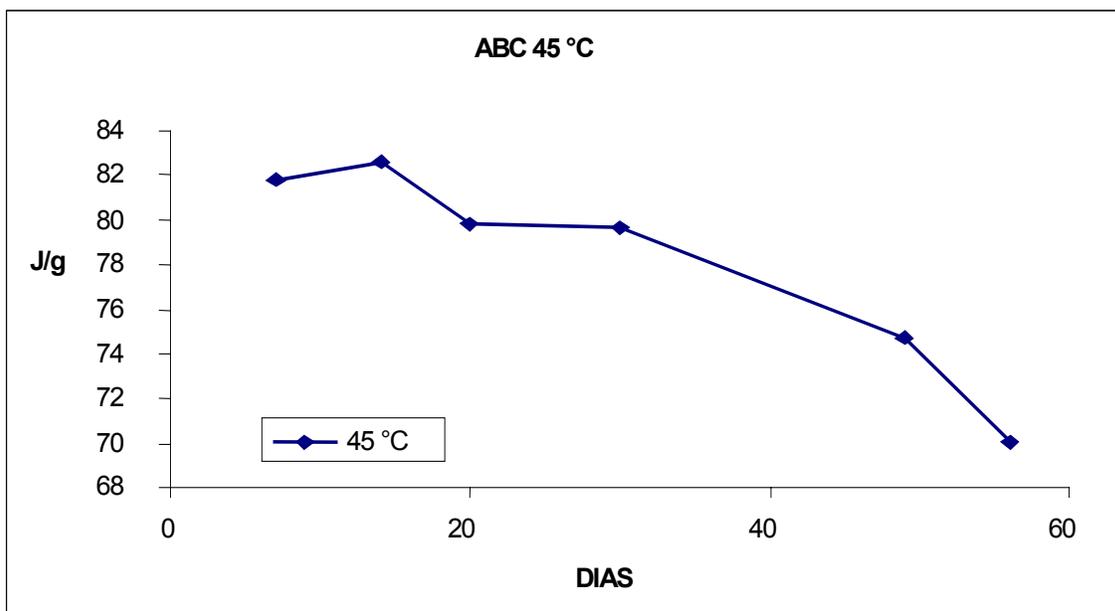
**TABLA 7.4.** Efecto obtenido en el lote A bajo las condiciones a 45 °C. (Promedios obtenidos del grafico IV del anexo).

TIEMPO 45 °C (días)	FUJO DE CALOR promedio	
	Polimorfo II (mW)	Polimorfo I (J/g)
7	34.05	81.82
14	36.685	82.64
20	35.53	79.815
30	33.62	79.62
49	20.455	74.7
56	28.325	70.08

**GRAFICO 7.20.** Grafico de dispersión de los promedios de flujo de calor a 45 °C del lote A



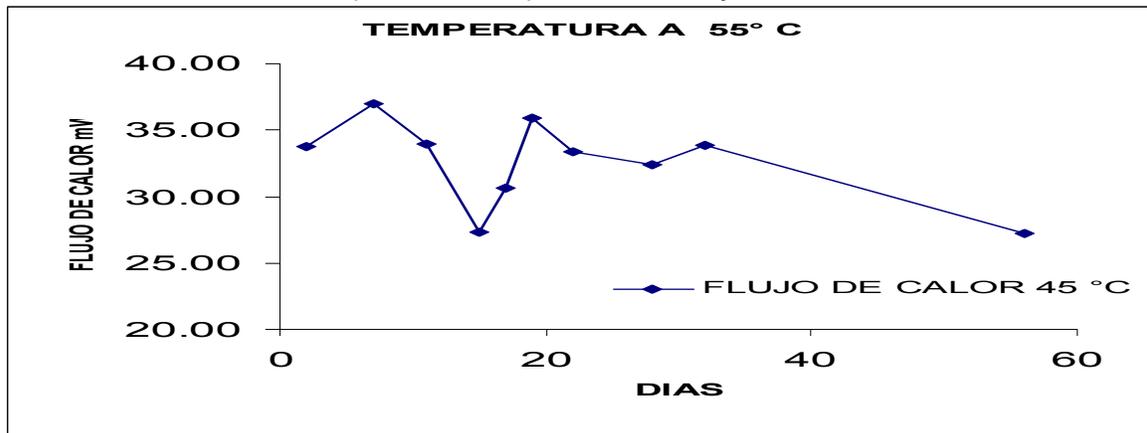
**GRAFICO 7.21.** Grafico de dispersión de los promedios de ABC a 45 °C del lote A



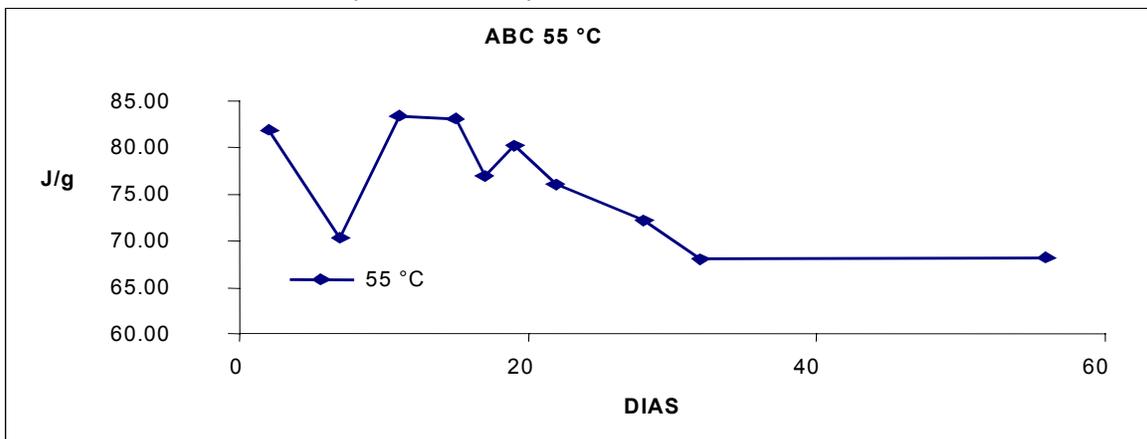
**TABLA 7.5.** Efecto que tuvo el lote A bajo las condiciones a 55 °C.

TIEMPO 55 °C (días)	FLUJO DE CALOR promedio	
	Polimorfo II (mW)	(ABC) promedio Polimorfo I (J/g)
2	33.76	81.97
7	36.93	70.305
11	33.995	83.45
15	27.34	83.195
17	30.63	76.99
19	35.895	80.17
22	33.405	75.995
28	32.365	72.25
32	33.85	68.015
56	27.175	68.24

**GRAFICO 7.22.** Grafico de dispersión de los promedios de flujo de calor a 55°C del lote A.



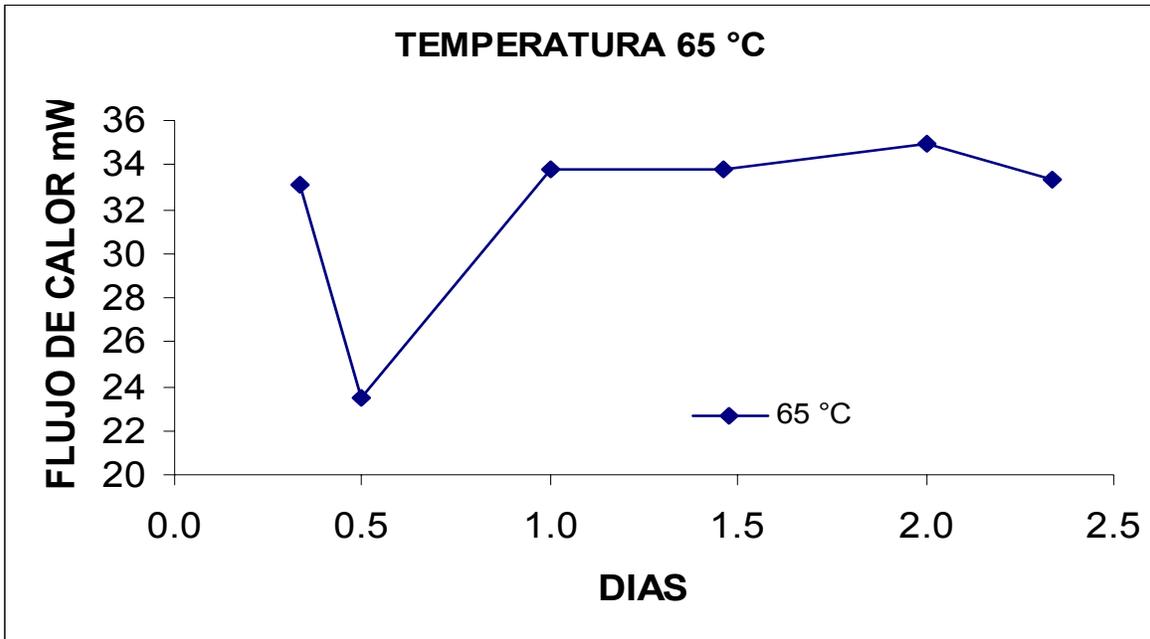
**GRAFICO 7.23.** Grafico de dispersión de los promedios de ABC a 55 °C del lote A



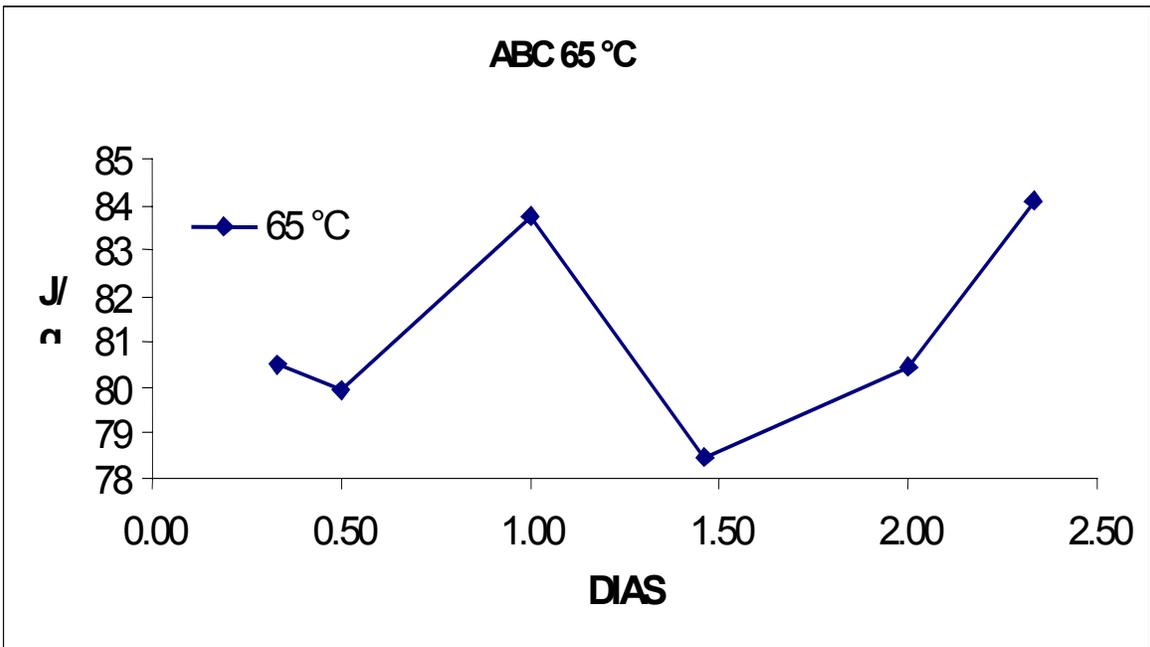
**TABLA 7.6.** Efecto que tuvo el lote A bajo las condiciones a 65 °C.

<b>TIEMPO</b>	<b>FUJO DE CALOR</b>	<b>(ABC) promedio</b>
<b>65 °C (Horas)</b>	<b>promedio</b>	
	<b>Polimorfo II</b>	<b>Polimorfo I</b>
	<b>(mW)</b>	<b>(J/g)</b>
<b>8</b>	33.07	80.53
<b>12</b>	23.45	79.93
<b>24</b>	33.785	83.72
<b>35</b>	33.765	78.47
<b>48</b>	34.945	80.42
<b>56</b>	33.34	84.09

**GRAFICO 7.24** Grafico de dispersión de los promedios de flujo de calor a 55°C del lote A.



**GRAFICO 7.25** Grafico de dispersión de los promedios de flujo de calor a 55°C del lote A.



**Tabla. 7.8** Análisis de varianza para flujo de calor sobre el tratamiento de Temperatura y % HR

---

MODELO:

1.-  $Y = \text{condición} + \text{tiempo}(\text{condición}) + \text{tiempo} * \text{tiempo}(\text{condición})$

2.-  $Y = \text{condición} + \text{tiempo}(\text{condición})$

Effect Test Source	Nparm	DF	Sum of Squares	F Ratio	Prob>F
CONDICION	4	4	75.06767	1.2515	0.3378
TIEMPO[CONDICION]	5	5	91.52247	1.2207	0.3536
TIEMPO*TIEMPO[CONDICION]	5	5	112.47679	1.5002	0.2562

Effect Test Source	Nparm	DF	Sum of Squares	F Ratio	Prob>F
CONDICION	4	4	157.08395	2.2995	0.0985
TIEMPO[CONDICION]	5	5	223.1353	2.6131	0.0604

---

**Tabla. 7.9** Análisis de varianza para ABC del tratamiento de temperatura y % HR.

---

MODELO:

1.-  $Y = \text{condición} + \text{tiempo}(\text{condición}) + \text{tiempo} * \text{tiempo}(\text{condición})$

2.-  $Y = \text{condición} + \text{tiempo}(\text{condición})$

Effect Test Source	Nparm	DF	Sum of Squares	F Ratio	Prob>F
CONDICIONES	4	4	3.953636	0.0603	0.9924
TIEMPO[CONDICIONES]	5	5	23.029784	0.2811	0.9152
TIEMPO*TIEMPO[CONDICIONES]	5	5	12.362335	0.1509	0.9761

Effect Test Source	Nparm	DF	Sum of Squares	F Ratio	Prob>F
CONDICIONES	4	4	26.01566	0.5195	0.7225
TIEMPO[CONDICIONES]	5	5	293.09149	4.6823	0.0065

---

En los datos de dispersión de las grafica de HR; no se exhibe una tendencia en la que se pueda observar con claridad alguna transformación o degradación de las formas cristalinas debido a que los valores de de flujo de calor y ABC no tienen una directriz definida. Por otra parte el análisis estadístico completo sirve como herramienta para aclarar y proporcionar el veredicto sobre esta situación y

expresar que no existe efecto en cuanto al tiempo y condición por la probabilidad superior a 0.05.

Se puede observar en los gráficos de las condiciones de almacenamiento que no existe una tendencia definida para designar la degradación o transformación polimorfica. Y de la misma forma al caso anterior (molienda) el análisis estadístico proporciona la información necesaria para corroborar si existe o no diferencia significativa bajo las condiciones de almacenamiento a 45 y 75 % HR y a 45, 55 y 75 °C la cual indicar que no hay efecto por tratamiento en ninguna de las dos formas cristalinas o por el tiempo a las que fueron sometidas debido a que el valor de  $p > F$  es mayor a 0.05.

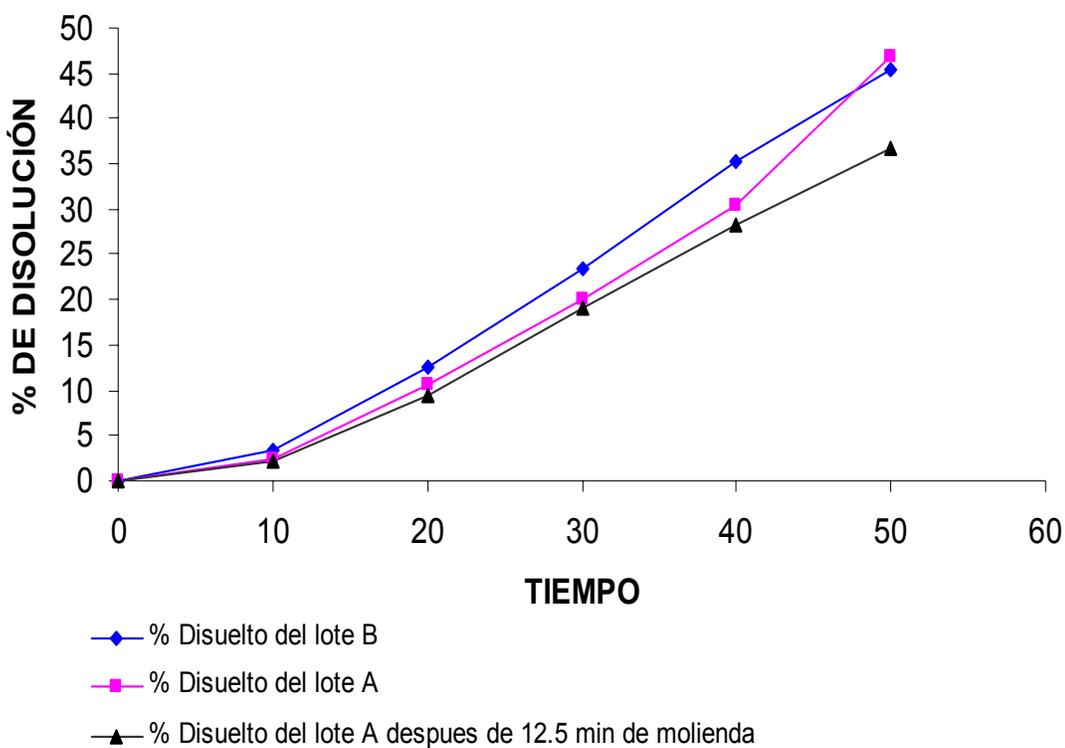
## 7.2. Disolución.

**TABLA. 7.10** Perfil de disolución promedio de los lotes A, A con tratamiento de 12.5 min. de molienda .y B para corroboración.

TIEMPO (min)	% Disuelto promedio lote B	% Disuelto promedio lote A	% Disuelto promedio lote A 12.5 min de molienda
0	0.00	0.00	0.00
10	3.29	2.49	2.08
20	12.55	10.62	9.32
30	23.47	20.00	19.08
40	35.23	30.48	28.34
50	45.32	46.92	36.81

**Grafico 7.26** Comparación de perfiles de disolución de los lotes A, B y A con 12.5 min de molienda. Con referencia a las tablas VII, VIII y IX de los gráficos del anexo respectivamente.

### COMPARACIÓN DEL TIEMPO DE DISOLUCIÓN



Con los datos de los perfiles de disolución se realizó el análisis estadístico muestran pruebas estadísticas las cuales se presentan en las tablas 7.11 al 7.14

**Tabla 7.11** Resultado de la regresión del lote A

Constante	-5.008095238	b
Error típico de est Y	4.406485903	desv est. De reg
R cuadrado	0.951880744	
Nº de observaciones	6	
Grados de libertad	4	
Coefficientes X	0.936990476	pendiente
Error típico del coef	0.10533516	

**Tabla 7.12.** Resultado de la regresión del lote B

Constante	-3.834365079	b	ord orig
Error típico de est Y	2.84973301	Yx/y	desv est. De reg
R cuadrado	0.979948357	r2	
Nº de observaciones	6	n	Y=0.9524X+(-3.834)
Grados de libertad	4	gl	
Coefficientes X	0.952449048	m	pendiente
Error típico del coef	0.068121648	Sm	Desv est de m

**Tabla 7.13** Resultado de la regresión del lote A despues de 12.5 min de molienda

Constante	-3.53315873	b
Error típico de est Y	2.631446274	
R cuadrado	0.974573107	
Nº de observaciones	6	
Grados de libertad	4	
Coefficientes X	0.778871905	pendiente
Error típico del coef	0.062903597	

**Tabla 7.14.** Análisis de varianza sobre los tiempos de disolución entre los diferentes lotes y el tratamiento de molienda en el lote A.

Effect Test Source	Nparm	DF	Sum of Squares	F Ratio	Prob>F
TRATAMIENTO	2	2	49.7739	2.0485	0.1658
TIEMPO DISOL.	1	1	4153.0088	341.8394	<.0001
<b>MODELO:</b>					
Y = m+T+t		No se encuentra efecto de tratamiento			
		Si hay efecto de tiempo de disolución			

En los estudios realizados para el lote B, lote A con tratamiento de 12.5 min de molienda y el lote A sin tratamiento, mismos que además de realizar la determinación de  $\kappa H$  y flujo de calor en donde se encontraron diferencias significativas en cuanto al estudio por DSC con los cuales se pretendía realizar una correlación entre los valores de  $\kappa H$  o los de flujo de calor con el porcentaje disuelto de la materia prima. Lo cual no fue posible debido a que la materia prima se disolvió de forma muy rápida a 100 rpm en un medio de disolución de HCl 0.1N (sin olvidar que inicialmente se pretendía realizar por medio de disolución intrínseca misma que no fue posible debido a la transformación polimorfica debido a la alta compresión a la que se someten los polvos para realizar esta técnica por lo que se optó por introducir las muestras a analizar en cápsulas evitando la mayor cantidad de factores que pudieran intervenir en la realización de la disolución) lo que en pequeños tiempos generaba la completa disolución del principio activo. Posteriormente las muestras encapsuladas fueron sometidas también en el mismo medio de disolución pero a una velocidad de 50 y 25 rpm en donde no se apreciaba ninguna tendencia ni diferencia entre los perfiles de disolución siendo este el motivo de la elección de otro medio de disolución en el que se pudiera apreciar de una mejor tendencia o diferencia entre las tres muestras sin alejarse mucho de las condiciones del organismo por lo que se eligió la mezcla de alcohol:agua 50:50 en los que se inicio con pruebas a 100 y 50 rpm en el que existió un comportamiento semejante al mencionado anteriormente y como ultima instancia se redujo la velocidad de agitación a 25 rpm como se puede observar en la tabla 7.10 y en el grafico 7.26. En este grafico no se observa diferencia significativa entre las muestras analizadas ya que las tres tienen un perfil de disolución de orden cero siendo este el que mejor se ajustaba con una  $r^2$  de 0.95 para el lote A sin tratamiento, una  $r^2$  de 0.97 para el lote B y para el lote A con tratamiento de 12.5 min de molienda una  $r^2$  de 0.97.

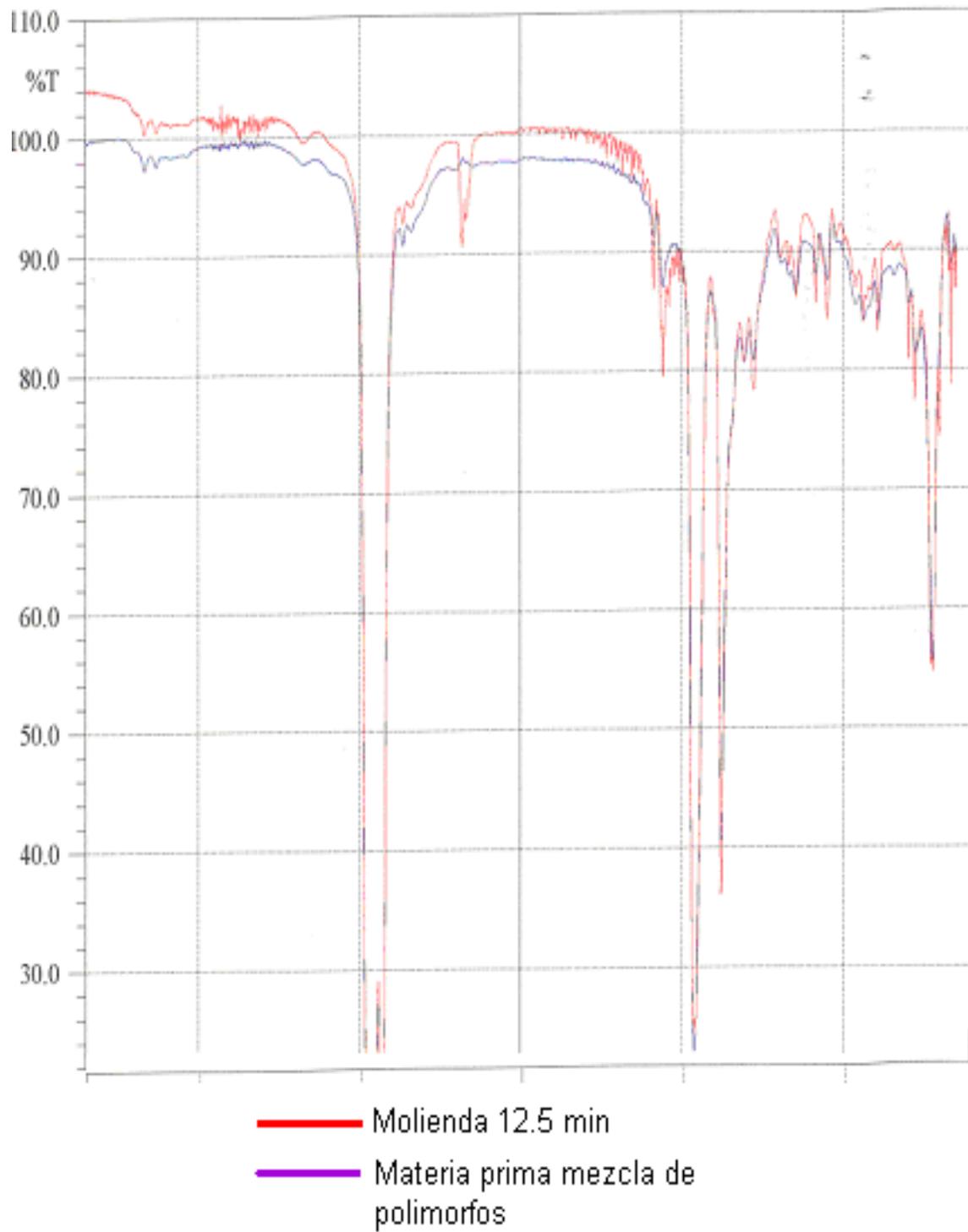
Con respecto a las cantidades disueltas en cada uno de los tiempos muestreados son idénticas a diferencia del caso particular del lote A sin tratamiento alguno en el cual a un tiempo de 50 min la cantidad se disparo cerca de un 10 %D a lo que se le atribuye un error de análisis siendo este el causante de que este lote presentara una menor correlación.

Con base a lo que se ha explicado anteriormente en cuanto a medios de disolución, velocidades de agitación y los %D se esperaría que no existiera diferencia alguna al realizar un estudio de intercambiabilidad entre una y otra forma cristalina del Ketorolaco trometamina al momento de que se administrara a un ser vivo; debido a la gran solubilidad que presenta el ketorolaco en cada una de sus formas cristalinas.

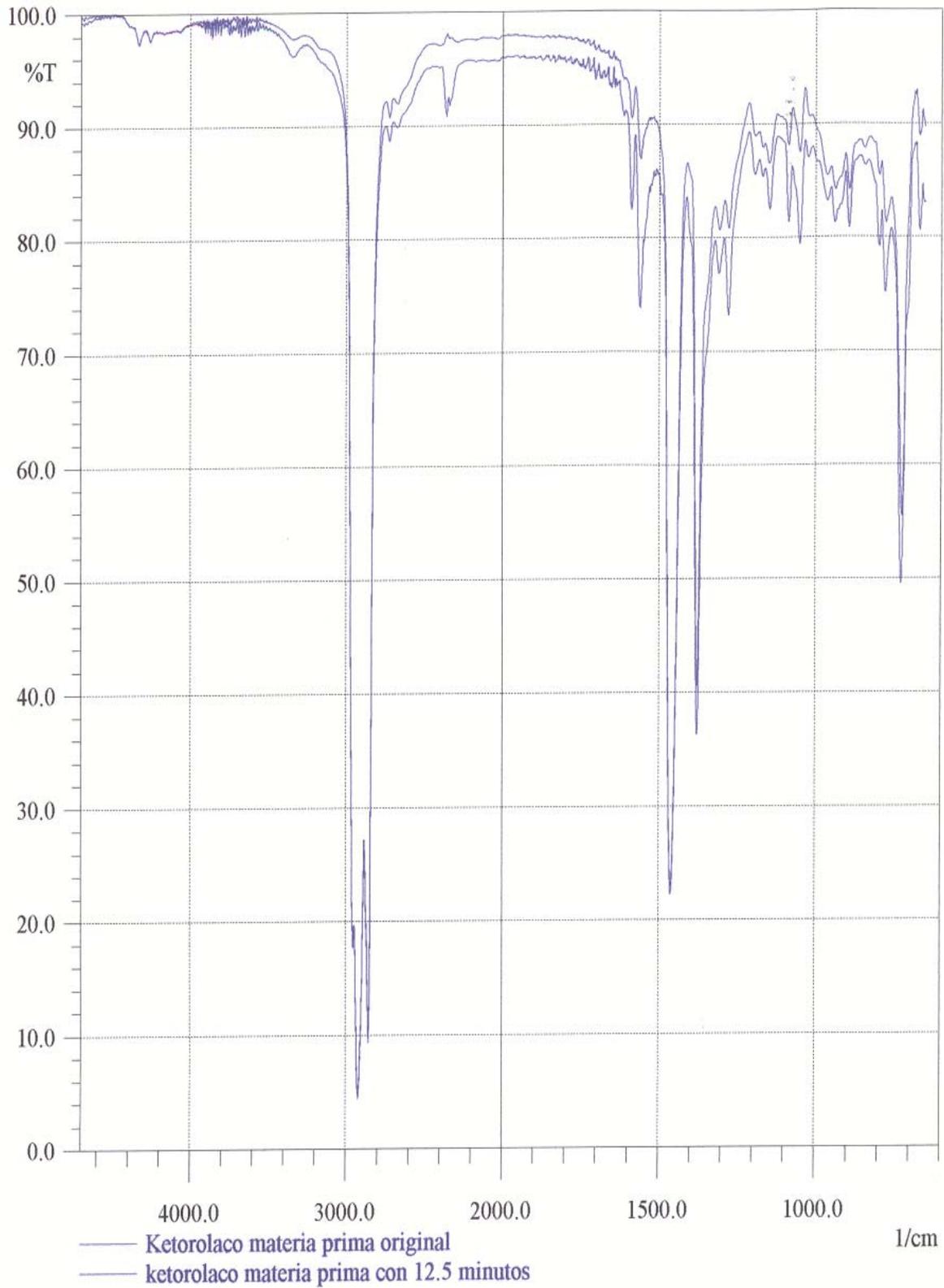
Por otro lado el análisis estadístico corrobora el que no existió diferencia significativa entre el lote A con y sin tratamiento de molienda y el lote B el cual contenía únicamente el polimorfo I

### 7.3. Infrarrojo.

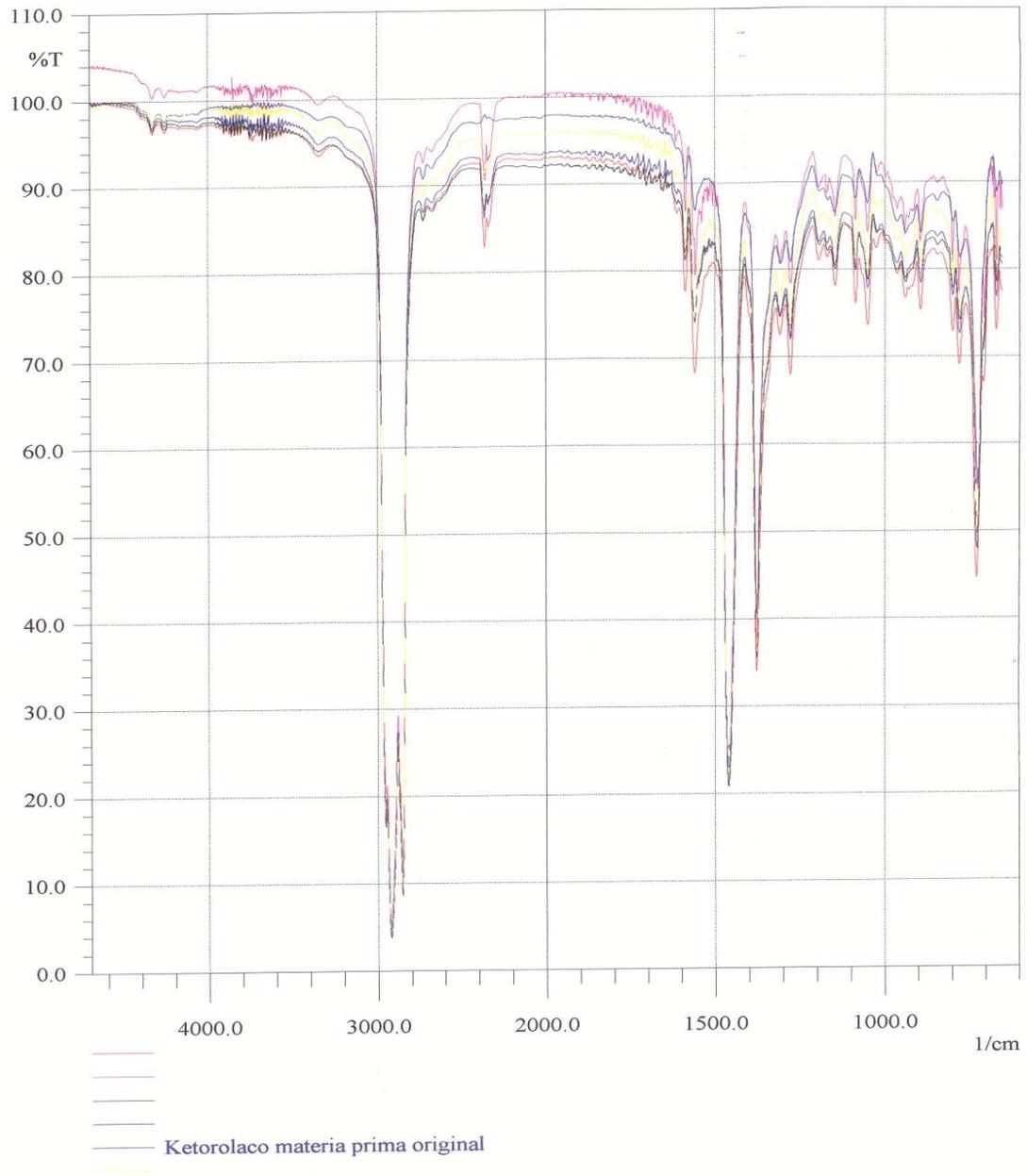
GRAFICO 7.16. Efecto de molienda a 12.5 min.



**GRAFICO 7.18** Efecto de molienda a 12.5 min.

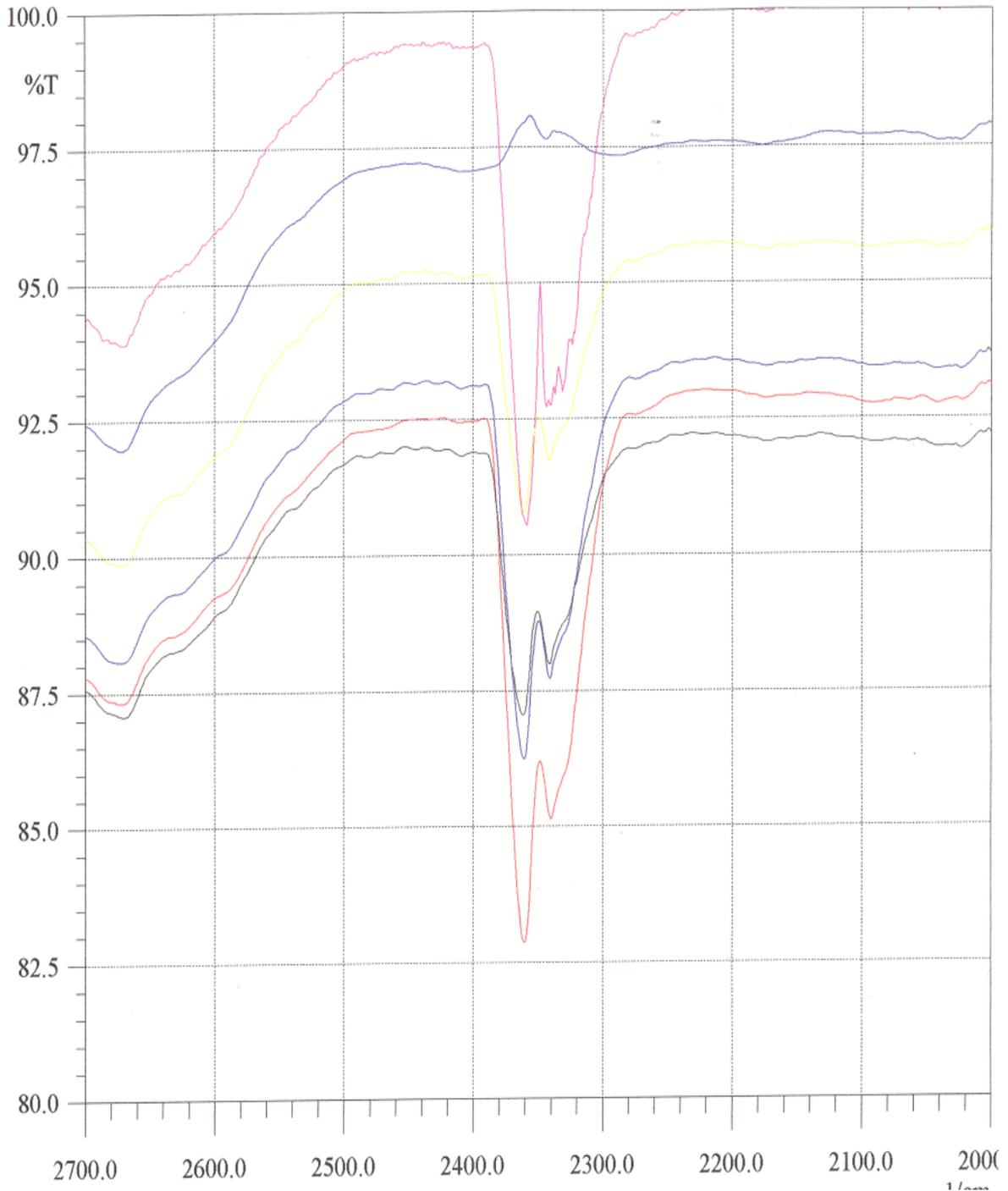


**GRAFICO 7.19.** Efecto de molienda en diversos tiempos.



ketorolaco mezcla de polimorfos  
ketorolaco 2.5 min. de molienda  
ketorolaco 5 min de molienda  
ketorolaco 7.5 min de molienda  
ketorolaco 10min de molienda  
ketorolaco 12.5 min de molienda

**GRAFICO.7.20. Acercamiento**



ketorolaco lote A  
ketorolaco mezcla de polimorfos  
Ketorolaco 2.5 min. de molienda  
Ketorolaco 5 min de molienda  
Ketorolaco 7.5 min de molienda  
Ketorolaco 10min de molienda  
Ketorolaco 12.5 min de molienda

El estudio por infrarrojo se ha considerado como una técnica cualitativa y cuantitativa para fines prácticos de laboratorio, así también se considera como una técnica económica debido a que proporciona resultados de forma rápida sin la necesidad de usar grandes cantidades de reactivos o del analito. Además de las características mencionadas el infrarrojo por transformadas de Fourier es de gran importancia para la caracterización de polimorfos y cuantificación de los mismos en caso de que se contara con un estándar.

Gran cantidad de sólidos pueden ser estudiados por esta técnica misma que permitió estudiar a los polimorfos presentes en el Ketorolaco trometamina debido a la diferencia significativa que presentan las redes cristalinas de dicho compuesto las cuales fueron detectadas por la vibración molecular como se muestran en el gráfico 7.16. En donde al realizar la comparación entre el lote A sin tratamiento y el lote A con tratamiento de 12.5 min de molienda; se encontraron diferencias a lo largo de la corrida las cuales se pueden observar a una longitud entre 2400 a 2300, 1300 a 1400, 1000 a 1100 y de 800 a 900 en donde se vieron alteradas dichas bandas pudiendo así caracterizar a dichos polimorfos por esta técnica. Dichas diferencias se pudieron observar en el gráfico 7.19 en donde al reproducir la lectura del lote A sin tratamiento y el lote A con tratamiento de 12.5 min de molienda observándose idénticas diferencias en dichas longitudes; mismas que se encontraron en las lecturas de 2.5, 5, 7.5 y 10 min.

En el caso de las lecturas de lote A con tratamiento no presentan gran diferencia en cuanto a la formación de nuevos picos, pero si en la intensidad de ellos los cuales presentaron un engrandecimiento de la intensidad de las bandas a esas longitudes de onda conforme aumentaba el tiempo de molienda; es decir los picos como en cualquier otro método espectrofotométrico se agrandan conforme a la concentración debido a que a tiempos de 2.5 a 5 min se da la mayor transformación de la forma metaestable a la forma estable; es decir que la red cristalina perteneciente al polimorfo II se transformo a la del polimorfo I mediante la operación unitaria de la molienda como se muestra en el gráfico 7.1. En este caso el estudio de calorimetría diferencial de barrido en el cual la fusión del polimorfo I a 165 °C aumento de forma directamente proporcional a la concentración y al tiempo de molienda, mismo que se puede ver en este estudio de IR.

Como se puede ver esta técnica proporciona información ineludible para poder caracterizar diferentes formas cristalinas misma técnica al combinarse con otro tipo de análisis como DSC, RX, y disolución; pueden deducir los cambios conformacionales asociados con las dos formas polimórficas del Ketorolaco trometamina.

### 7.4. HPLC.

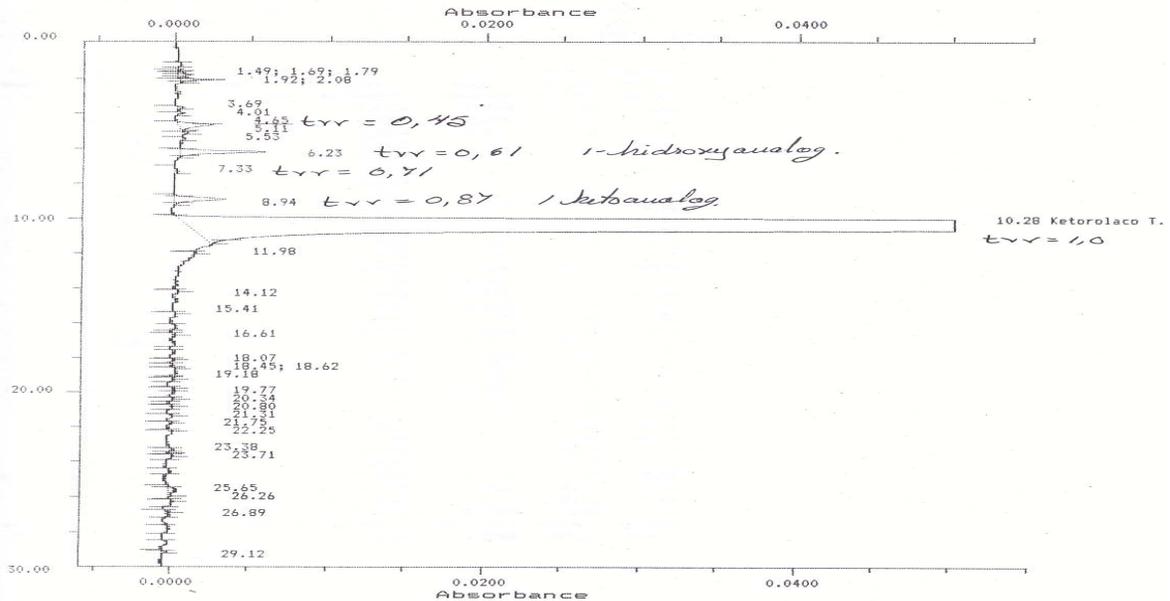
**GRAFICO 7.21.** Ketorolaco trometamina lote A sin tratamiento sometido bajo condiciones climáticas a 65 °C por 1 día

SAMPLE TABLE		KETOT-MP		C:\GOLD\SAMPLTBL\			
SYSTEM 1: SYSTEM1							
Type	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vial Nr.	Inject Vol uL
Unk	65-400			1.00000	1 / 2	21	100 (from File)
Peak Number	Retention Time	Component Name	Peak Area	Peak Height	Area Percent	Height Percent	
1	1.49		0.0216	0.0004	0.00	0.02	
2	1.69		0.0363	0.0005	0.01	0.02	
3	1.79		0.0804	0.0009	0.01	0.04	
4	1.92		0.0465	0.0007	0.01	0.03	
5	2.08		0.2247	0.0029	0.03	0.14	
6	3.69		0.0425	0.0005	0.01	0.02	
7	4.01		0.0464	0.0005	0.01	0.02	
8	4.65		0.4836	0.0021	0.08	0.10	
9	5.11		0.0216	0.0003	0.00	0.01	
10	5.53		0.0279	0.0002	0.00	0.01	
11	6.23		1.0235	0.0055	0.17	0.24	
12	7.33		0.0568	0.0001	-0.00	0.01	
13	8.94		0.7070	0.0033	0.12	0.15	
14	10.28	Ketorolaco T.	628.5020	2.2045	99.47	98.99	
15	11.98		0.0244	0.0003	0.01	0.02	
16	14.12		0.0089	0.0002	0.00	-0.00	
17	15.41		0.0111	0.0002	0.00	0.01	
18	16.61		0.0147	0.0002	0.00	0.01	
19	18.07		0.0084	0.0002	0.00	0.01	
20	18.45		0.0407	0.0003	0.01	0.02	
21	18.62		0.0148	0.0001	0.00	0.00	
22	19.18		0.0121	0.0003	0.00	0.01	
23	19.77		0.0134	0.0002	0.01	0.01	
24	20.34		0.0059	0.0002	0.00	0.01	
25	20.80		0.0172	0.0001	0.00	-0.00	
26	21.31		0.0118	0.0002	0.00	0.02	
27	21.75		0.0127	0.0002	0.00	0.01	
28	22.25		0.0104	0.0002	0.00	-0.00	
29	23.38		0.0398	0.0003	0.01	0.02	
30	23.71		0.0197	0.0002	0.00	0.01	
31	25.65		0.1585	0.0005	0.03	0.02	
32	26.26		0.0139	0.0001	0.00	0.00	
33	26.89		0.0203	0.0001	0.00	0.01	
34	29.12		0.0372	0.0003	0.01	0.01	
TOTALS			631.8166	2.2268	100.00	100.00	

Average Efficiency: 678722

COLLECTION	DATA	NAME	CHAN	LEV	REP	TYPE	DIRECTORY	INJECTION	TIME	DATE
	METHOD	KETOT-MP	A	1	1	Orig	C:\GOLD\KETOT-MP\ C:\GOLD\SYSIMETH\	09:37:15	29	AUG 20
								11:49:03	29	AUG 20
								11:49:36	29	AUG 20

SAMPLE TABLE KETOT-MP C:\GOLD\SAMPLTBL\  
SYSTEM 1: SYSTEM1

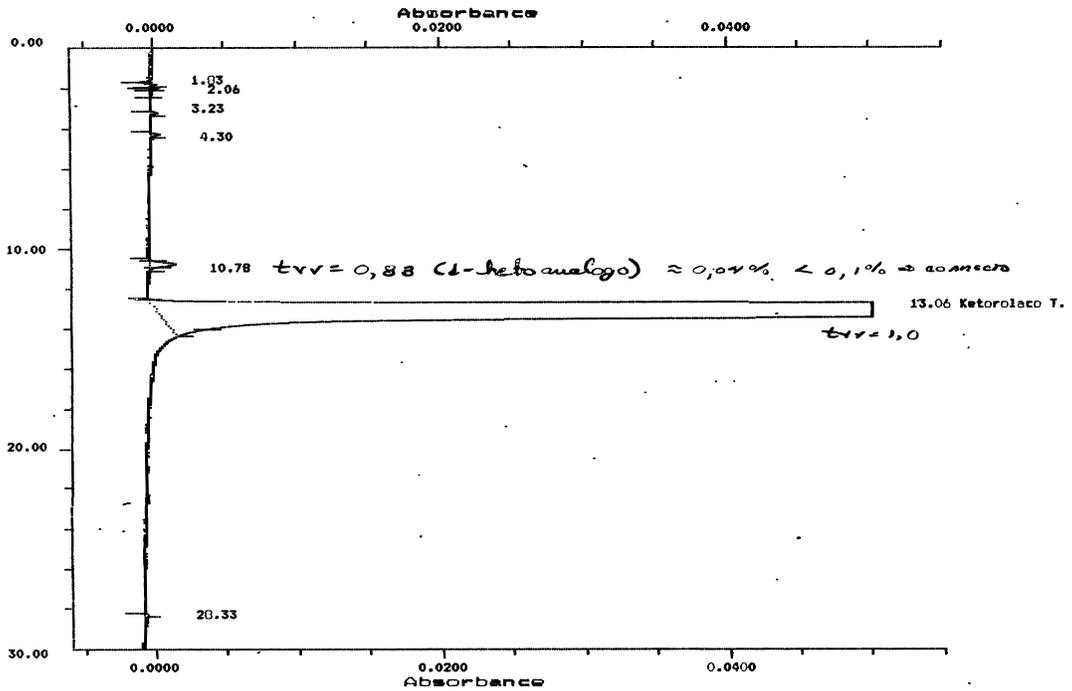


**GRAFICO 7.22** Ketorolaco trometamina lote A bajo condiciones de molienda por 12.5 min. Dicha muestra fue sometida por 27 días a condiciones climáticas de 65 °C

Type	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vial Nr.	Inject Vol uL	
Unk	HP1-1			1.00000	1 / 1	8	100	(from File)

Peak Number	Retention Time	Component Name	Peak Area	Peak Height	Area Percent	Height Percent
1	1.82		0.0615	0.0006	0.01	0.03
2	2.05		0.0364	0.0005	0.01	0.03
3	2.22		0.1751	0.0014	0.02	0.07
4	5.54		0.1088	0.0004	0.02	0.02
5	7.80		0.9563	0.0040	0.13	0.19
6	10.80		0.2520	0.0011	0.04	0.05
7	13.09	Ketorolaco T.	658.3492	2.0226	99.76	99.60
8	14.79		0.0809	0.0003	0.01	0.01
<b>TOTALS</b>			<b>659.9223</b>	<b>2.0309</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

<b>COLLECTION DATA METHOD</b>	NAME ST1-1 KETOT-MP	CHAN A	LEV 1	REP 1	TYPE Orig	DIRECTORY C:\BOLD\KETOT-MP\ C:\BOLD\SYBIMETH\	<b>INJECTION</b> 15:57:07	<b>TIME</b> 21 AUG 2002	<b>DATE</b> 21 AUG 2002
<b>SAMPLE TABLE SYSTEM 1: SYSTEM1</b>	KETOT-MP					C:\BOLD\SAMPLTOL\	<b>ANALYSIS</b> 16:27:10	21 AUG 2002	<b>REPORT</b> 10:29:25



**GRAFICO 7.23.** Ketorolaco trometamina lote A bajo condiciones de temperatura a 65°C por 27 días

KETOROLACO TROMETAMINA M.P.  
65°C (27 días)

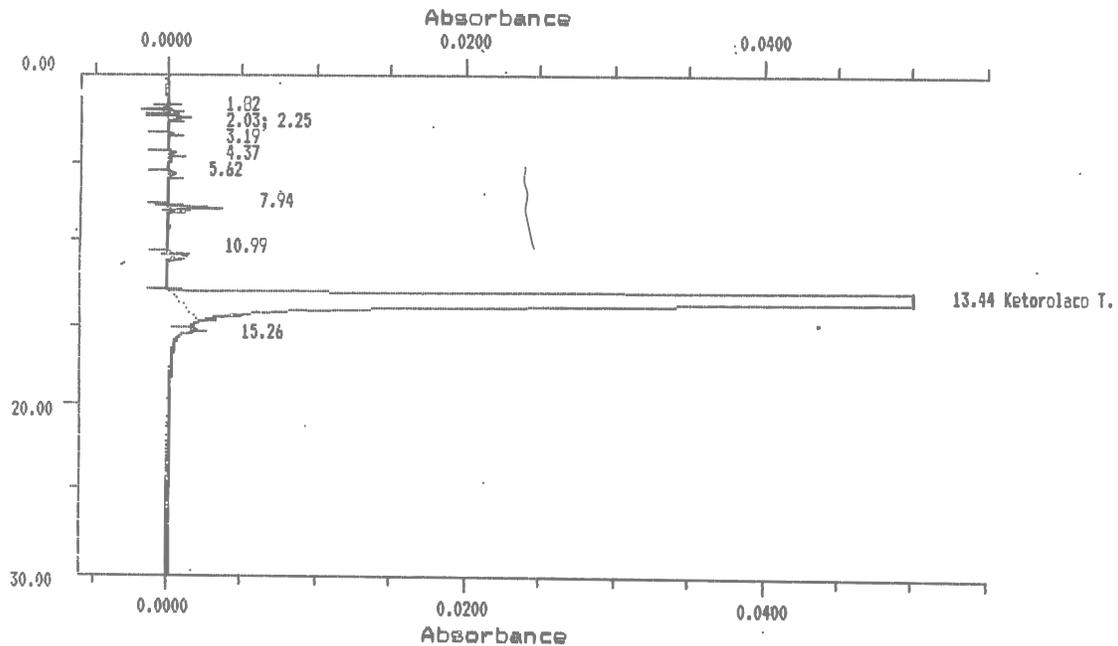
NAME: REF65C    CHAN: A    LEV: 1    REP: 1    TYPE: Orig    DIRECTORY: C:\GOLD\KETOT-MP\  
 COLLECTION DATA: REF65C    METHOD: KETOT-MP    C:\GOLD\SYSINETH\    LOTE: KTO170502    DEF: 11454  
 INJECTION: 22:59:53    21 AUG 2002  
 ANALYSIS: 10:47:55    22 AUG 2002  
 REPORT: 10:48:10    22 AUG 2002

SAMPLE TABLE: KETOT-MP    C:\GOLD\SAMPLTBL\  
 SYSTEM 1: SYSTEHL

Type	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vial Nr.	Inject Vol uL
Unk	REF65C			1.00000	1 / 1	15	100 (from File)

Peak Number	Retention Time	Component Name	Peak Area	Peak Height	Area Percent	Height Percent
1	1.82		0.0642	0.0006	0.01	0.03
2	2.03		0.0333	0.0004	-0.00	0.02
3	2.25		0.1734	0.0015	0.03	0.08
4	3.19		0.0302	0.0001	0.01	0.00
5	4.37		0.0713	0.0005	0.01	0.03
6	5.62		0.1067	0.0004	0.01	0.02
7	7.94		0.7849	0.0036	0.12	0.18
8	10.99		0.3060	0.0013	0.05	0.07
9	13.44	Ketorolaco T.	652.6021	1.9452	99.75	99.55
10	15.26		0.0580	0.0003	0.01	0.02
TOTALS			654.2302	1.9539	100.00	100.00

Average Efficiency: 6828



**GRAFICO7.24. Ketorolaco trometamina lote A sin tratamiento alguno**

Ketorolaco Trometamina M.P.

1: KTO170502

REF.: 11457

COLLECTION DATA	NAME	CHAN	LEV	REP	TYPE	DIRECTORY	TIME	DATE
METHOD	MP1-1	A	1	1	Orig	C:\GOLD\KETOT-MP\	INJECTION	19:12:14 21 AUG 2002
	KETOT-MP					C:\GOLD\SYSTEMETH\	ANALYSIS	09:37:57 22 AUG 2002
							REPORT	09:38:30 22 AUG 2002

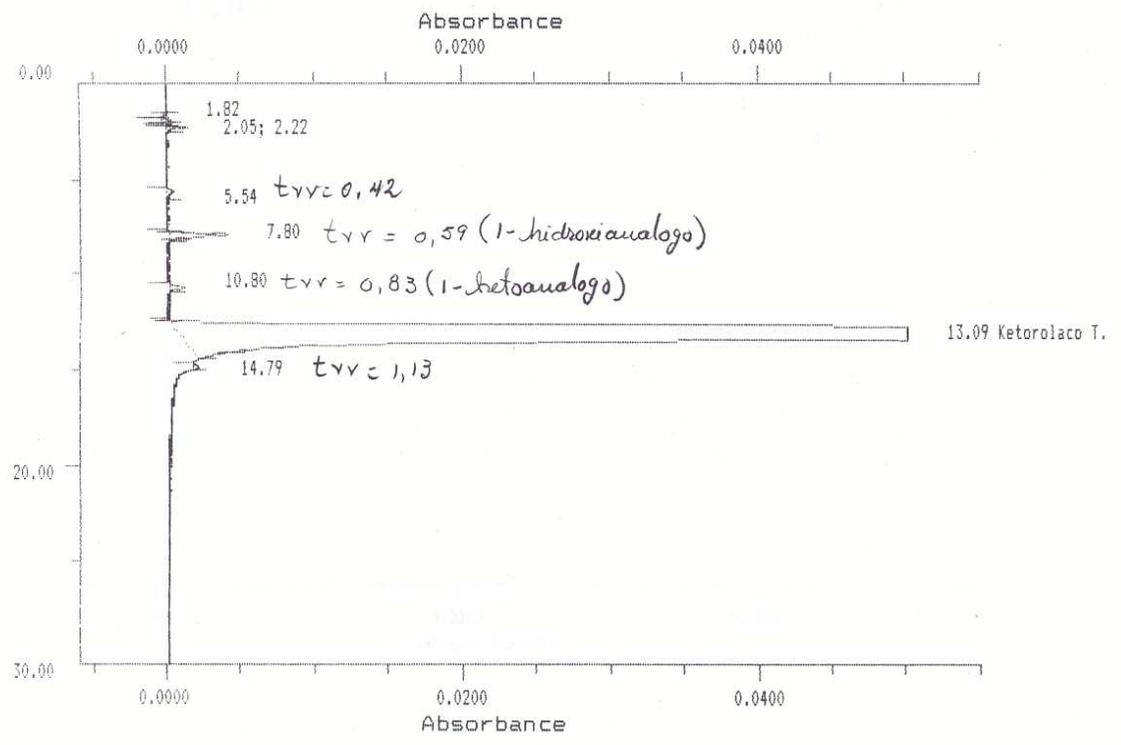
SAMPLE TABLE    KETOT-MP    C:\GOLD\SAMPLTBL\

SYSTEM 1: SYSTEM1

Type	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vial Nr.	Inject Vol ul
Unk	MP1-1			1.00000	1 / 1	8	100 (from File)

Peak Number	Retention Time	Component Name	Peak Area	Peak Height	Area Percent	Height Percent
1	1.82		0.0615	0.0006	0.01	0.03
2	2.05		0.0384	0.0005	0.01	0.03
3	2.22		0.1751	0.0014	0.02	0.07
4	5.54		0.1088	0.0004	0.02	0.02
5	7.80		0.8563	0.0040	0.13	0.19
6	10.80		0.2520	0.0011	0.04	0.05
7	13.09	Ketorolaco T.	658.3492	2.0226	99.76	99.60
8	14.79		0.0809	0.0003	0.01	0.01
TOTALS			659.9223	2.0309	100.00	100.00

Average Efficiency: 7259



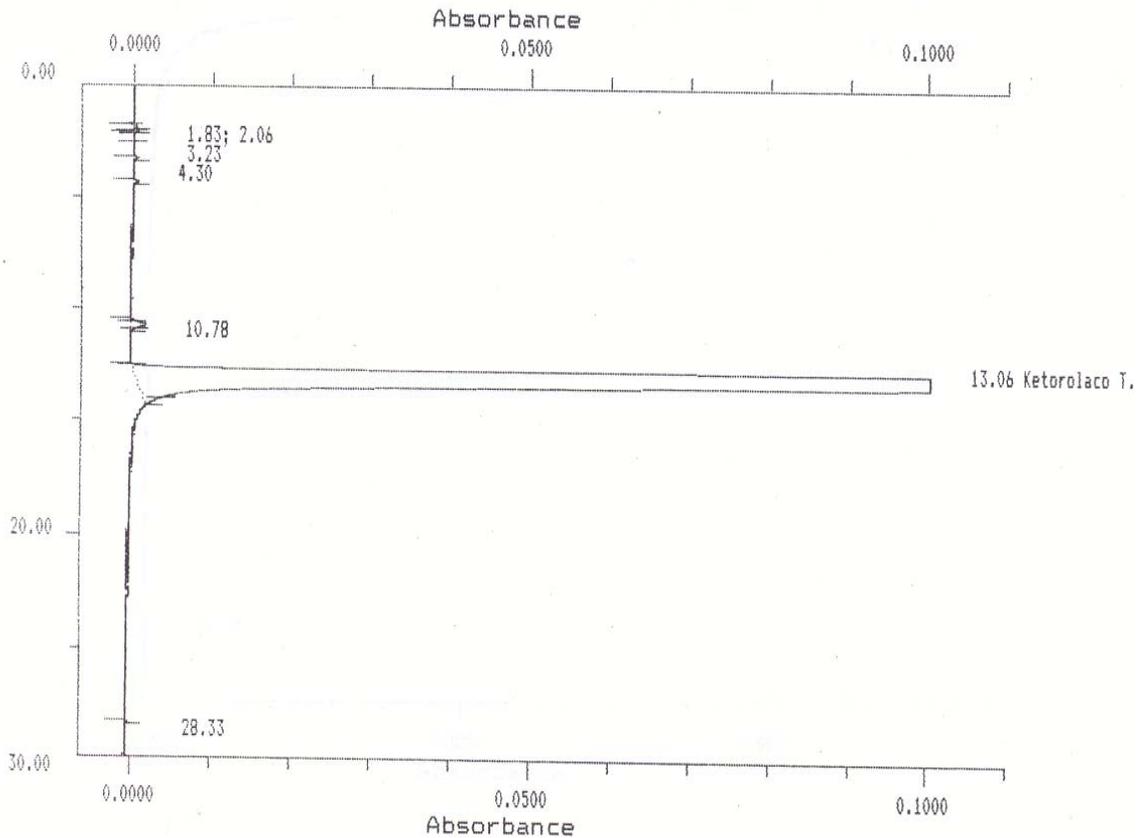
**GRAFICO 7.25.** Ketorolaco trometamina ESTÁNDAR USP.

SAMPLE TABLE KETOT-MP C:\GOLD\SAMPLTBL\  
 SYSTEM 1: SYSTEM1

Type	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vial Nr.	Inject Vol ul
Unk	ST1-1			1.00000	1 / 1	2	100 (from File)

Peak Number	Retention Time	Component Name	Peak Area	Peak Height	Area Percent	Height Percent
1	1.83		0.0658	0.0006	0.01	0.03
2	2.06		0.0413	0.0006	0.01	0.03
3	3.23		0.0461	0.0005	-0.00	0.02
4	4.30		0.0706	0.0006	0.01	0.03
5	10.78		0.4617	0.0019	0.08	0.10
6	13.06	Ketorolaco T.	641.9208	1.9713	99.89	99.78
7	28.33		0.0117	0.0002	0.00	0.01
TOTALS			642.6180	1.9756	100.00	100.00

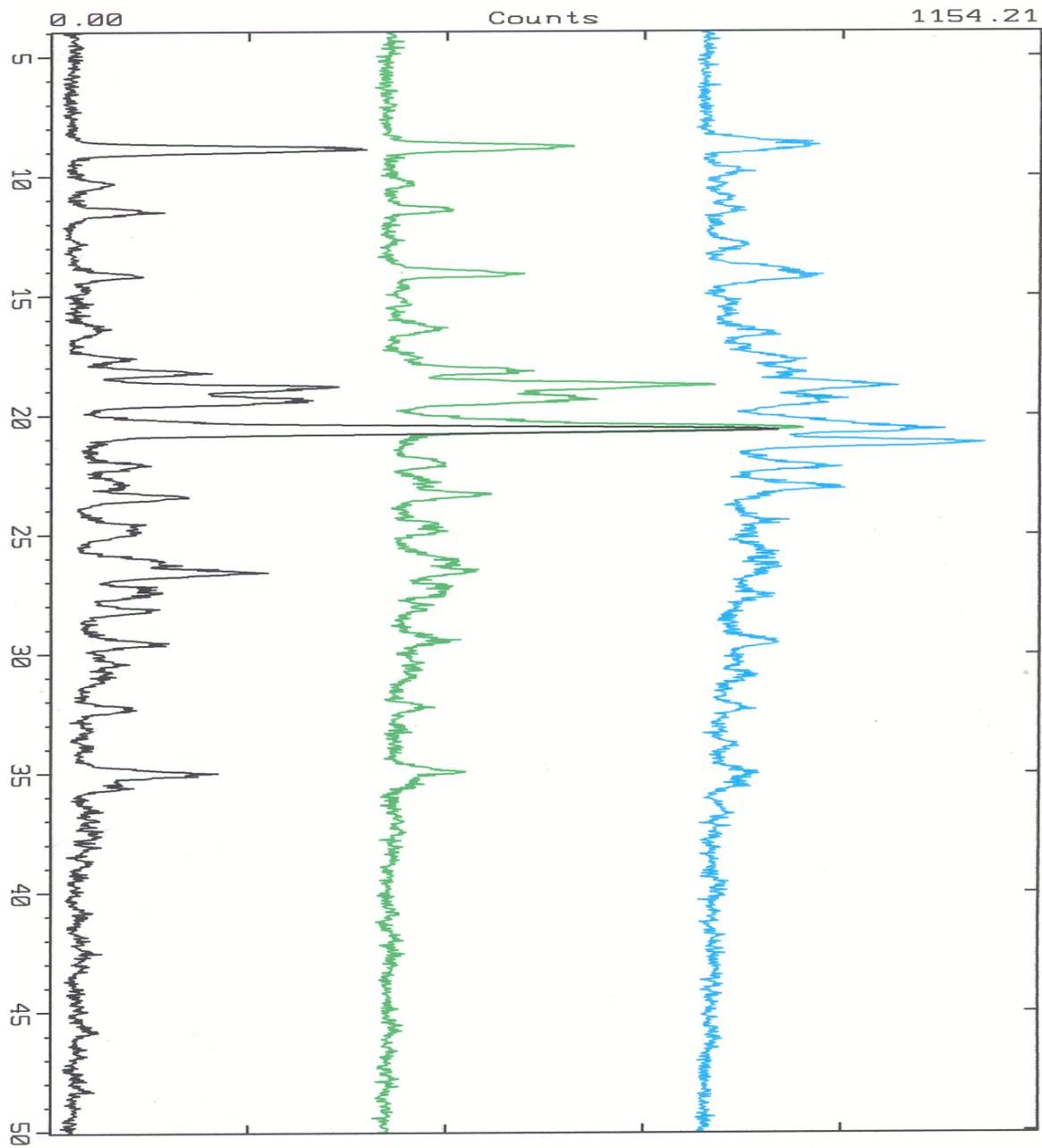
Average Efficiency: 2106778



Los estudios de estabilidad que se realizaron para los polimorfos de ketorolaco trometamina bajo condiciones climáticas a 65 °C de temperatura, se observó un pequeño cambio detectado en el cromatograma de la materia prima del lote A sin tratamiento mientras que el lote A con tratamiento de 12.5 min de molienda y el lote B no lo presentaron con la misma intensidad. Resulta difícil dar un veredicto el que haya o no efecto significativo en cada caso pero si se recuerda que este estudio fue realizado bajo la técnica para impurezas del ketorolaco trometamina de la USP ed 25<sup>102</sup>

## 7.5. Difracción de rayos X.

GRAFICO.7.26. Espectros de Ketorolaco trometamina. Escala 2 $\theta$



ketorolaco mezcla de polimorfos  
ketorolac 7.5 min de molienda  
ketorolaco 12.5 min de molienda

El espectro de difracción de rayos X desde 1913 los científicos William y Lawrence Bragg determinaron la forma en que el espacio de las capas de los cristales originan distintos patrones de difracción de rayos X gracias a sus trabajos fue posible decir el acomodo de los átomos que producen la difracción a partir del patrón de difracción.

Uno de los patrones de difracción de rayos X más famosos es el de los cristales del material genético DNA que se obtuvieron a principios de la década de los 50. Hoy en día la cristalografía de rayos X se utiliza ampliamente para determinar la estructura cristalina de las moléculas en los cristales

Tal historia ha inducido a diferentes estudios para propósitos de identificación y caracterización de polimorfismo. Mismo que se retomara para caracterizar al ketorolaco trometamina y poder observar las modificaciones de las señales conforme acrecentaba el tiempo de molienda permitiendo la diferenciación y de las formas cristalinas por efecto de este fenómeno mecánico (molienda) como se percibe en el grafico 7.26 en donde a un valor de 20 en la escala de 2<sup>o</sup> se presenta una alteración evidente entre una y otra forma polimórfica y una proporcionalidad de forma directa conforme aumenta el tiempo de molienda pudiendo así cuantificar la forma cristalina más estable en dado caso que se contara con un estándar.

Esta técnica al igual que el IR puede ser utilizada para realizarla como prueba de identidad; debido a que existe la aparición de picos diferentes entre las muestras provenientes del lote A con y sin tratamiento de molienda. Así también se aprecia una mejor definición de picos en el lote A con tratamiento en comparación con el lote A original.

## 8. CONCLUSIONES

- La temperatura y la humedad relativa no presentaron efecto significativo a lo largo del estudio para la forma polimorfica II de acuerdo a lo observado en los gráficos correspondientes a esta condición bajo el estudio por DSC. Igualmente el análisis de varianza presento una prob>F mayor a 0.05. la cual indica que no hay efecto de condición ni de tiempo al que se sometieron las muestras del lote A.
- A 65 °C por un tiempo de 27 días la forma polimorfica II ( lote A sin tratamiento alguno) presento una ligera descomposición que la forma polimorfica II en comparación con el polimorfo I ( lote A con tratamiento de 12.5 min de molienda y el lote B).
- Durante la elaboración de diversas formas farmacéuticas se ha ocupado la molienda como una operación unitaria para la homogenización del tamaño de partícula. Siendo esta una operación frecuente en la producción de medicamentos se debe estandarizar para evitar transformaciones polimorficas ya que han existido estudios en los que se ha presenciado efectos de forma drástica en la estabilidad, procesabilidad y biodisponibilidad como en el caso de la insulina en donde el tipo de forma sólida ha determinado farmacéuticamente el uso de esta o bien la función que tendrá dentro del organismo y un ejemplo claro en el caso de la procesabilidad se tiene con la novobicina.
- La técnica de IR es de gran importancia para un análisis en proceso de cualquier forma farmacéutica en donde el principio activo presente polimorfismo debido a la rapidez y bajo costo económico de procesar la muestra y “el costo del equipo”, comparado con RMN, Difracción de RX, DSC y los diversos tipos de microscopia, así como también se debe estandarizar y validar una técnica adecuada como ensayo de identidad tanto para producto terminado como para una materia prima en cuarentena.
- Por los métodos analíticos utilizados (DSC, IR y DR X) se pudieron caracterizar los dos polimorfos de ketorolaco trometamina; debido a sus características particulares de cada una de las formas cristalinas.
- En cuanto a disolución no existió diferencias entre un polimorfo y otro (el polimorfo I y II siguieron la misma cinética y la misma velocidad de disolución) ya que de acuerdo a las características de la FEUM su comportamiento en cada una de las redes cristalinas fue solubles en medio acuoso. Dicha conclusión se pudo comprobar por el análisis de varianza con una prob>F mayor a 0.05 en el caso de condición pero con un valor inferior para el tiempo es decir que existe efecto en el tiempo de disolución pero no entre el polimorfo I y II.

## 9. RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS

- Los estudios de DSC e IR y RX se recomiendan como pruebas muy útiles para la caracterización e identificación de formas cristalinas.
- Para estudios de otros fármacos que presenten polimorfismo se sugiere que: el proveedor siempre surta la misma forma polimorfica para evitar tener problemas al momento de la producción, y con la vida de anaquel del producto.
- En el caso particular del ketorolaco trometamina el cual no presentó diferencia significativa entre los perfiles de disolución de los diversos lotes analizados se recomienda suministrar una muestra equivalente de cada uno de los lotes estudiados a animales (estudio in vivo) para observar si existe o no dicho efecto en la biodisponibilidad.
- Se recomienda realizar un protocolo de estabilidad acelerada en el que se sometieran cada una de las formas polimorficas y determinar de forma más precisa la estabilidad del fármaco.
- Se sugiere realizar estudios de compatibilidad para la forma cristalina que se ocupara; y con gran detenimiento observar el comportamiento de la forma cristalina ya que algunos excipientes tienen la propiedad de transformar las formas polimorficas metaestables así como la reversibilidad de estas.
- Se recomienda delimitar los márgenes de seguridad para cada una de las formas polimorficas.
- Se recomienda para todos los fármacos que presenten polimorfismo se realice la caracterización de cada una de las redes cristalinas y determinar el margen de seguridad para cada una de ellas; así como también estandarizar y validar los métodos para ensayos de identidad para el polimorfo que haya sido elegido para la formulación.

## Anexo1

Tabla I

<b>TIEMPO DE MOLIENDA (Minutos) 2 BALINES</b>	<b>DE FUJO DE CALOR Polimorfo II (mW)</b>	<b>FUJO DE CALOR Polimorfo II (mW)</b>	<b>(ABC)<sub>1</sub> Polimorfo I (J/g)</b>	<b>(ABC)<sub>2</sub> Polimorfo I (J/g)</b>
1	28.44	26.25	92.35	92.99
2.5	8.80	8.95	88.16	89.28
5	8.54	8.37	96.46	97.52
7.5	5.37	5.87	102.09	100.91
10	2.24	1.97	98.04	103.82
12.5	0	0	105.05	105.12
15	0	0	97.16	93.39
20	0	0	103.85	103.43
<b>TABLETA</b>	0	0	97.67	96.86

Tabla II

<b>TIEMPO A 45 % HR (días)</b>	<b>FUJO DE CALOR Polimorfo II (mW)</b>	<b>FUJO DE CALOR Polimorfo II (mW)</b>	<b>(ABC)<sub>1</sub> Polimorfo I (J/g)</b>	<b>(ABC)<sub>1</sub> Polimorfo I (J/g)</b>
15	38.44	39.29	83.64	78.15
28	45.15	45.61	72.78	78.52
42	27.42	32.85	70.11	76.20

Tabla III

<b>TIEMPO A 75 % HR (días)</b>	<b>DE FUJO DE CALOR Polimorfo II (mW)</b>	<b>FUJO DE CALOR Polimorfo II (mW)</b>	<b>(ABC)<sub>1</sub> Polimorfo I (J/g)</b>	<b>(ABC)<sub>2</sub> Polimorfo I (J/g)</b>
15	36.37	33.76	78.99	75.60
28	32.55	29.52	67.14	78.96
42	37.53	42.47	70.09	74.23

Tabla IV

<b>TIEMPO A 45 °C (días)</b>	<b>FUJO DE CALOR Polimorfo II (mW)</b>	<b>FUJO DE CALOR Polimorfo II (mW)</b>	<b>(ABC)<sub>1</sub> Polimorfo I (J/g)</b>	<b>(ABC)<sub>2</sub> Polimorfo I (J/g)</b>
7	34.31	33.79	81.82	81.82
14	37.09	36.28	81.85	83.43
20	35.21	35.85	80.59	79.04
30	34.54	32.70	78.06	81.18
49	19.86	21.05	74.62	74.78
56	28.72	27.93	68.77	71.39

**Tabla V**

<b>TIEMPO A 55 °C (días)</b>	<b>FUJO DE CALOR Polimorfo II (mW)</b>	<b>FUJO DE CALOR Polimorfo II (mW)</b>	<b>(ABC)<sub>1</sub> Polimorfo I (J/g)</b>	<b>(ABC)<sub>1</sub> Polimorfo I (J/g)</b>
2	33.76	33.76	81.84	82.10
7	36.12	37.74	69.00	71.61
11	33.24	34.75	86.80	80.10
15	25.85	28.83	86.93	79.46
17	29.54	31.72	79.00	74.98
19	39.51	32.28	79.23	81.11
22	34.23	32.58	75.08	76.91
28	32.25	32.48	70.05	74.45
32	33.42	34.28	67.65	68.38
56	25.63	28.72	68.54	67.94

**Tabla VI**

<b>TIEMPO A 65 °C (Horas)</b>	<b>FUJO DE CALOR Polimorfo II (mW)</b>	<b>FUJO DE CALOR Polimorfo II (mW)</b>	<b>(ABC)<sub>1</sub> Polimorfo I (J/g)</b>	<b>(ABC)<sub>2</sub> Polimorfo I (J/g)</b>
8	31.08	35.06	80.72	80.33
12	24.04	22.86	79.86	80.00
24	35.49	32.08	84.49	82.95
35	34.25	33.28	81.62	75.31
48	33.65	36.24	78.86	81.98
56	34.06	32.62	84.08	84.10

**Tabla VII**

<b>MATERIA PRIMA Lote A</b>	<b>1<sup>a</sup> % Disuelto 50.38</b>	<b>2<sup>a</sup> % Disuelto 50.342</b>	<b>3<sup>a</sup> % Disuelto 50.244</b>	<b>4<sup>a</sup> % Disuelto 50.022</b>	<b>5<sup>a</sup> % Disuelto 50.364</b>	<b>6<sup>a</sup> % Disuelto 50.462</b>
0	0	0	0	0	0	0
10	3.43	2.16	2.55	1.73	1.66	3.39
20	11.63	10.36	12.37	8.78	9.1	11.47
30	19.8	18.23	23.44	17.57	18.48	22.47
40	31.47	28.05	35.86	27.47	27.66	32.36
50	60.345	37.74	53.695	34.34	37.29	58.1

**Tabla VIII**

<b>Lote B</b>	<b>1ª % Disuelto 50.379</b>	<b>2ª % Disuelto 50.41</b>	<b>3ª % Disuelto 50.601</b>	<b>4ª % Disuelto 49.5</b>	<b>5ª % Disuelto 50.21</b>	<b>6ª % Disuelto 50.4</b>
<b>0</b>	0	0	0	0	0	0
<b>10</b>	3.64	3.35	3.88	2.68	2.81	3.39
<b>20</b>	13.96	11.12	13.08	13.87	10.54	12.7
<b>30</b>	22.57	20.43	26.1	27.99	21.97	21.76
<b>40</b>	37.086	30.09	38.37	42.09	30.74	33.02
<b>50</b>	46.551	38.63	49.48	54.745	40.32	42.205
<b>TMD</b>	18.6697	15.361	19.9475	22.5897	16.299	16.8027
<b>M</b>	1.089	0.8953	1.16.49	1.3235	0.9522	0.9795
<b>R</b>	0.9969	0.9993	0.9987	0.9992	0.9987	0.9993

**Tabla IX**

<b>Lote A 12.5 min de molienda.</b>	<b>1ª % Disuelto 50.491</b>	<b>2ª % Disuelto 50.425</b>	<b>3ª % Disuelto 50.648</b>	<b>4ª % Disuelto 50.88</b>	<b>5ª % Disuelto 50.396</b>	<b>6ª % Disuelto 50.38</b>
<b>0</b>	0	0	0	0	0	0
<b>10</b>	2.17	1.79	1.88	2.1	2.35	2.2
<b>20</b>	8.58	8.75	9.34	7.97	11.94	9.33
<b>30</b>	18.92	19.771	19.87	16.31	21.82	17.77
<b>40</b>	28.12	25.53	29.84	26.45	32.64	27.47
<b>50</b>	37.16	33.12	38.835	32.96	42.375	36.43

## Anexo 2

**Tabla I** Fármacos que presentan polimorfismo o pseudopolimorfismo obtenidas de la referencia<sup>7</sup>

Acebutolol clorhidrato	Amrinona	Benzoilbenzoxazolidinona
Aceclidine clorhidrato	Androstano-diol derivado	Benzopirano derivados
Acedapsone	Androstona-diona derivado	Benzoxaletiol
Acemetacin	Androstanolona	Berberina clorhidrato
Acetamida	Androsteno-diol derivado	Betadrenol clorhidrato
Acetaminofen	Androsteno-diona derivado	Betametasona acetato
Acetazolamida	Androsterona	Bilamida
Acetohexamida	Anilamato	Biotina
21-Acetoxipregnelonona	Antranílico ácido	Biperideno
$\beta$ -Acetildigoxin	Antraquinona	Bitoscanato
DL-O-Acetilpantolactona	carboxílico ácido	Bolandiol dipropionato
Acetil salicílico ácido	Apridin clorhidrato	Bromisoval
Acetilsulisoxazol	Aprobarbital	Bromoprida
Adenosin derivado	Apronalide	Bromovalerilurea
Adifenina	Arecoline clorhidrato	Bromperidol
clorhidrato Ajmaline	Asparraginasa	Bromfeniramina maleato
Alantoina	Aspartame	Brotizolam
Alobarbital	Auranofin	Brucina
Alopregnano-3 $\beta$ ,20 $\alpha$ -diol	Azaperona	Buclosamida
5-alkil-barbiturico ácido derivado	Azelastina clorhidrato	Bumetanide
Alprenolol clorhidrato	Azintamide	Bupicomide
Amcinonid	Aztreonam	Bupivacaina clorhidrato
Amiloride clorhidrato	Bacampicilina	Bupranolol clorhidrato
Aminoácidos	Baclofen	Busulfan
p-Aminobenzoico ácido	Bametam sulfato	Buspirona clorhidrato
Amikacina disulfato	Bamipine clorhidrato	Butacaina clorhidrato
Aminopenicilanico ácido derivados	Barbital	Butalilona
Amiperona	Barbituratos	Butilhidroxianisoll
Amiflamina	Barbituratos azo derivados	Butinolina
Amisometradine	Bemactizine	Butalital sódico
Amitriptilina clorhidrato	Bendrofluometiazide	Butobarbital
Amobarbital	Benoxaprofen	Butoxicaína clorhidrato
Amoxilina	Bemperidol	Butropipazona
Anfetamina sulfato	Bentiromide	Cafeina
Ampicilina	Benzamide	Calcio gluceptato
Amilocaina clorhidrato	Benzilico ácido esterés	Calcio lactato
	Benzocaína	Calcio pantotenato
		Canforico ácido derivados

Captopril	Cloroquina	Digoxin
Caramifen clorhidrato	Cloroquinadol	Dihidroergotoxin
Carazolol	Clortestosterona	Dimetoxanato
Carbamazepina	Clortetraciclina	clorhidrato
Carbocromen	clorhidrato	Diocetil
clorhidrato	Clortalidona	sódico
Carbronal	Colesterol y ester	sulfosuccinato
Cefactor	Colina cloruro	Difenadione
Cefaloridina	Clenbuterol clorhidrato	Difenidol
Cefalotina sódica	Clodantoina	Difenilamina
Cefamandol	Clofenamida	Difenilhidantoina
Cefazolina	Clominorex	Difenilmetano
Cefixima	Clomipramina	disulfonamida
Celiprolol clorhidrato	clorhidrato	Difenilprorenamina
Cefalexina	Clonidina clorhidrato	Dipr
Cefaloglicina	Clorindanol	opilina
Cefaloridina	Clotrimazol	Dipiramidol
Centraxato clorhidrato	Codeina	Disopiramida
Cibenzolina succinato	Corticosterona	Dobutamina
Ciclandelato	Cortisona	clorhidrato
Ciclobarbital	acetato,	Dormovit
Ciclobutirol sódico	enantato	Doxilamina succinato
Ciclopentiazida	Coumafol	Droloxifeno
Ciclofosfamida	Cresol	Droperidol
Cieptamida	Cromoglicato disodico	Embramina clorhidrato
Cimetidina	Dantron	Emedastina
Cinamico ácido	Dapsona	difumarato
Ciproheptadina	Dehidroandrosterona	Emetina clorhidrato
clorhidrato	Dehidroepiandrosteron	Enalapril maleato
Clenodeoxicólico ácido	a	Enoxamina
Cloralhidrato	Deoxicorticosterona	Efedrina
Cloranfenicol	propionato	Epiandrosterona
derivados	Deserpídina	Eproxinol clorhidrato
Cloranfenicol palmitato	Dexametasona	Ergometrina tartrato
Clorbenzoamina	acetato	Ergotamina tartrato
dihidroclorhidrato	Dexametazona	Eritritol
Clordiazepoxido	palmitato	Eritromicina estolato
clorhidrato	Diacetilmorfina	Estearico ácido
Cloretil aminouracilo	Diatrizoico ácido	Esteroides hormonas
Clormidazol clorhidrato	Diazepam	Espiperona
Cloroacetamida	Dibromsalicil	Espironolactona
Clorfenoxamina	Diclofenamida	Espiramicina
clorhidrato	Diclofenaco	Escadacacina
Clorpropamina	Diclofenaco	Estanozolol
Clorpromazina	aminosalicilato	Estreptomina sulfato
clorhidrato	Dietilestilbestrol	Estiripentol
Cloroquina difosfato	Difenoxin clorhidrato	Estramucina
	Diflunizal	Estradiol sales
	Digitoxin	Estradiol ester

Estrona	Fludrocortisona acetato	Hiosiamina sulfato
Etacrinico ácido	Flufenamico ácido	Ibuprofen
Etafedrina clorhidrato	Flumetramida	Ibuprofen lisinato
Etalobarbital	Fluocortolona pivalato y sales	Imidazopiridina derivados
Etambutol diclorhidrato	Flucocortisol acetato	Imidolin clorhidrato
Etionamida	Fluprednisolona	Imipramina clorhidrato
Etinilestradiol	Fluogestona acetato	Indalpin
Etil biscumacetato	Fluspirileno	Indigo
Etil galato	Fosinopriilsodico	Indometacina
Etidocaína clorhidrato	Fostedil	Inositol nicotinato
Etiocolano derivados	Furaltadona	Iopamidol
Etofilina	Furosemida	Iopanoico ácido
Etoposido	Ftalilsulfatiazol	Iprindol clorhidrato
Famotidina	Gepirona clorhidrato	Isoajmalin
Felodipino	Glafenina	Isometadona clorhidrato
Fenbufen	Glibenclamida	Isoniazol
Fendilina clorhidrato	Glibornuride	Isoprenalina sulfato
Fenoctimina sulfato	Glimidina	Isotiourea derivados
Fenoterol hidrobromuro	Glucosa	Ketoconazol
Fenproporex	Glutetimida	Ketotifen fumarato
Fenretinide	Gramicidina	Kelin
Fenacaína	Griseofulvina	Levobunol
Fenacetina	Guaifenesina	Levodopa
Fenadoxona clorhidrato	Guanoxifen sulfato	Levomopremazina clorhidrato
Fenazina	Halofenato	Lidocaína clorhidrato
Fenazopiridina	Haloperidol	Lisinopril
Fenelzina dihidrogensulfato	Heptabarbital	Loperamida
Fenetilamonio bromuro	Heptaminol clorhidrato	Lorazepam
Fenformin clorhidrato	Heptolamida	Lorcainida clorhidrato
Fenmetrazina sales	Heroína	Losartan
Fenobarbital	Hexaclorofeno	Magnesio estearato
Fenprometamina clorhidrato	Hexobarbital	Mefenida clorhidrato
Fensuccimida	Histamina	Mandelic ácido
Fentermina clorhidrato	Histidina sales	Maprotilina clorhidrato
Fenilbutazona	Homatropina clorhidrato	Mebendazol
Fenilpropanolamina clorhidrato	Hidroclorotiazida	Medrogestona
Fenitoína	Hidrocortisona sales	Medetomidina clorhidrato
Fluoanisona	Hidroflumetiazida	Mefenamico ácido
Flucabril	Hidroxifenilretinamida	Mefenorex clorhidrato
Flucoxacilina	Hidroxiprocaina clorhidrato	Mefruside
	Hidroxipropil teofilina	Menadiona
	Hioscamina clorhidrato	Mentol
	Hiosina n-butylbromuro	Mepacrina clorhidrato

Mefernesina	Moclobemida	Oxitetraciclina
Mefentermina sulfato	Mofebutazona	Pantolactona
Mefesina carbamato	Moperona	Paracetamol
Mepuvacaín	Mopidamol	Paratoine
clorhidrato	Morfina	Parsol 1789
Meprobamato	Mupirocin	Paroxetina clorhidrato
Mercaptopurina	Nabilona	Penbutolol sulfato
Mestranol	Nafagrel clorhidrato	D-Penicilamina
Metahexamida	Nafcilina	Penicilina G
Metalazon	Nafoxidima clorhidrato	Pentamidina isetionato
Metanfetamina	Naftifina clorhidrato	Pentazocina
Metaraminol bitartrato	Nalidixico ácido	Pentobarbital
Metenolona	Nicametato	Pentoxifilina
Metformin clorhidrato	dihidrogencitrato	Penoctona bromuro
Metalona	Nicardipina clorhidrato	Pentidina clorhidrato
Metalenestril	Nicocodina	Pilocarpina nitrato
Metanfetamina	Nicotinamida	Pimetixen
clorhidrato	Nifedipina	Pimozida
Metandriol sales	Nifenalol clorhidrato	Pindolol
Metazoico amida	Niflumico ácido	Pipanperona
Metizasone	Nimodipino	Pipemidico ácido
Metoina	Nitrendipino	Piperazina
Metoxalem	Nitroflurmetano	Piperilon
Metrotexato	Nitrofurantoína	Pipobroman
Metoxifenilacetilosina	Nordazepam	Piribedil
Metilandrotenadiol	Noretisterona	Piroxicam
Metilestradiol	Norfefrina clorhidrato	Pirprofen
Metildopa	Norfloxacina	Piramidon
Metilnitrovinilimidazol	Norleucina	Pirazinamida
Metilfenilbarbiturico	Norpseudoedrina	Pirantel tartrato
ácido	clorhidrato	Piridina derivados
Metilprednisolona	Nortriptilina clorhidrato	Pirimidina bases
acetato	Noscapina clorhidrato	Pirimidona derivaos
Metilsulfanilsulfanilami	Novobiocina	Piridoxal clorhidrato
da	Noxiptilina	Piritildiona
Metiltestosterona	Nistatina	Policaína clorhidrato
Metoclopramida	Ouabaina	Prazicuantel
clorhidrato	Oxaceprol	Prazocin clorhidrato
Metofenazato clorhidrato	Oxamniquina	Prednisolona acetato
Metolazona	Oxacepam	Prednisona
Metronidazol benzoato	Oxeladin citrato	Prenoxidiacina
Metilcinamico ácido	Oxelacina	clorhidrato
Mexiletine clorhidrato	Oxoecilteobromina	Primidon
Miconazol	Oxprenolol clorhidrato	Proadifen clorhidrato
Midodrin clorhidrato	Oxiclosanida	Probucol
Minoxidil clorhidrato	Oxipendil clorhidrato	Progesterona
Miokamicina	Oxifenbutazona	Prolina

Prometazina	Sulfaetidol	Tiamfenicol sales
Propalional	Sulfafurasol	Tiopental
Propantelina bromuro	Sulfaguanidina	Tiosinamina
Propanolol clorhidrato	Sulfaleno	Tiotir
Propipocaina clorhidrato	Sulfamerazina	Tiamzide
Propilhexedrina clorhidrato	Sulfametisol	Ticlopidina clorhidrato
Propifenazona	Sulfametonio clorhidrato	Tilidina clorhidrato
Prometazina	Sulfametroxazol	Timolol maleato
Propalional	Sulfametroxidiazina	Tinidazol
Proscar	Sulfametroxipiridiazina	Tiocarilde
Protionamida	Sulfametiliazol	Tobramicin
Protipendil clorhidrato	Sulfametrol	Tobucaina clorhidrato
Proxibarbal	Sulfamoxol	Tolbutamida
Proxilina	Sulfamoildiaminoazob enceno	Tolpropamina clorhidrato
Pseudoefedrina clorhidrato	Sulanilamida	Tramazolina clorhidrato
Psilocin	Sulfanilamidometoxipirimidina	Tranilast
Psilocibin	Sulfanilxilamida	Trazodone clorhidrato
Quercetin	Sulfapirazol	Triamcinolona diacetato
Quinina sales	Sulfapiridina	Trimetoprim
Raclopride tartrato	Sulfaproxilina	Trimetozina
Ramantidina	Sulfatiazol	Triparanol
Renitoina clorhidrato	Sulfatiourea	Tromantadina clorhidrato
Reserpina	Sulfatriazina	Trospium clorhidrato
Resorantel	Sulfasamet	Tiramina
Resorcinol	Sulfisoxazol	Uracilo
Riboflavina	Sulfonamidas	Uradipilo
Rifampicina	Sulformetoxina	
Rotenona	Sulindaco	
Salbutamol	Suloctidil	
Salicilico ácido	Sulpiride	
Scopolamina clorhidrato	Tamoxifen citrato	
Secbutobarbital	Terconazol	
Sodica ampicilina	Temazepan	
Sodico cromoglicato	Terfenadina	
Succinilsulfatiazol	Terpina hidrato	
Sulfabenzamida	Testosterona sales	
Sulfacetamida	Tetracaina clorhidrato	
Sulfacarbamida	Tetraciclina	
Sulfacetamida	Tetrazolato derivados	
Sulfacloropiridiazina	Tebacon clorhidrato	
Sulfadiazina	Teobroma aceite	
Sulfadicramida	Teofilina	
Sulfadimidina	Tiabarbital	
	Tiamina sales	

**Tabla II. A esta lista se da las siguientes referencias de polimorfismo de principios activos**

Fármaco	Referencia
Acetaminofen	14
Acetazolamida	15
2-Amino-2-oxazolina	16
Aspartame y aspartilfenilalanina	17
Aspartame	18
Auranofin, carbamacepina, cloranfenicol, Ciclopiroz, gepirona, lamivudine, MK57 premafloxacin, sulfametoxazol, sulfatiazol, urapiridil	19
Aza-esteroide	20
Carbamazepina	21, 22, 23
Carbovir	24
CHF 1035	25
Cimetidina	26
Clordiacepoxido	27
Codeina	28
Dehidroepiandrosterona	29
Dialquilhidroxipiridonas	30
Diclofenac N-(2-Hydroxietil)pirrolidina	31
Diclofenac de sodio y potasio	32
Doxazosina mesilato	33
Eniluracil	34
Etoposido	35, 36
Felodipino	37
Famotidina	38
Fenilbutazona	39
Fenilefrina oxazolidina	40
Fenobarbital	41
Fenoprofen calcico	42
Flurbiprofen	43
Flupirtine maleato	44
GLICINA	45
GK-128 (receptor de serotonina)	46
Glibuzol	47
GV150526A	48
GV118819X	49
Ibopamin	50
Indometazina	51
Lamibudina	52
Levofloxacin	53
Lifibrol	54

LTD <sub>4</sub>	55
Manitol	56
Mefenamico Ácido	57
Mefloquine clorhidrato	58
MKS 492	59
4.Metil-tiofencarbonitrilo	60
Nedocronil Magnesio	61
Neotane	62, 63
Nicotinamida	64
NK1	65
Nimodipino	66
Nitrendipina	67
Ondansetron	68
Oxibutinin clorhidrato	69
Oxitetraciclina	70
Quitosan	71
Rifampicina	72
Ritonavir	73
Paclitaxel	74
Picotamide	75
Piretanide	76
Piroxicam	77, 78
Premafloxacin	79
Salbutamol laureato	80
Salmeterol Xinafoato	81
SMZ	82
Sertralina	
Stavudina	83
Sulfatiazoll	84
Stanazol	85
Sulindaco	86
TA-270	87
Tebufelona	88
Tedisamil diclorhidrato	89
Tegafur	90
Telmisartan	91
Tenoxicam	92
Terfenadina	93, 94
Tetroxoprim	95
Tiamina	96
Tolbutamida	97
Trealosa dihidrato	98
Trimetoprim y sulfametoxipiridazina	99
Zopiclona	100

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haleblan J. Pharmaceutical Applications of Polymorphism. *J Pharm Sci.* 58, 911-929 (1969).
2. Haleblan J. Characterization of Habits and Crystalline Modification of Solids and their Pharmaceutical Applications. *J Pharm Sci.* 64, 269-288 (1975).
3. Giron D. Investigations of Polymorphism and Pseudopolymorphism in Pharmaceuticals by Combined Thermoanalytical Techniques. *J Thermal Anal & Calorimetry.* 64, 37-60 (2001),
4. Rajendra K. Khankari. Pharmaceutical Hydrates. *Thermochim Acta.* 248, 61-79 (1995).
5. Marthi K. M. DSC Studies on the Polymorphism and Pseudopolymorphism of Pharmaceutical Substances. *J Thermal Anal.* 38, 1017-1025 (1992).
6. Perrenot B. Polymorphism by Differential Scanning Calorimetry. *Thermochim Acta.* 234, 31-39 (1994).
7. Giron D. Thermal Analysis and Calorimetric Methods in the Characterization of Polymorphs and Solvates. *Thermochim Acta.* 248, 1-59 (1995).
8. Harry Brittain. Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. *Marcel Dekker.* 223-252(1999).
9. James I. Wells Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances. *Ellis Howood limited England.* 86-90 (1968)
10. Harry G. Brittain. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. *Marcel Dekker,* New York. 1999.
11. Reffner J. A. Thermal Analysis of Polymorphism. *J Thermal Anal,* 34, 19-36 (1988).
12. Giron D. Investigations of Polymorphism and Pseudo-Polymorphism in Pharmaceuticals by Combined Thermoanalytical Techniques. *J Thermal Anal & Calorimetry.* 64, 37-60 (2001),
13. Harry G. Brittain. "Polymorphism in Pharmaceutical Solids. *Marcel Dekker,* New York. 1999.
14. Al-Zoubi N. Crystallization Conditions and Formation of Orthorhombic Paracetamol from Ethanolic Solution. *J Pharm Pharmacol.* 54, 325-333 (2002).
15. Ulrich J. Griesser. The Polymorphic Drug Substances of the European Pharmacopoeia. Part 9. Physicochemical Properties and Crystal Structure of Acetazolamide Crystal Forms. *J. Pharm Sci.* 86, 352-358 (1997).
16. Chainbault C. Physicochemical and Crystallographic Evidence for Polymorphism of the Racemic Ethyl (2-chloromethyl-2,3-dihydro-5H-Oxazol[3,2-a]pyridin-5-one)-6-carboxylate. *J Pharm Sci.* 89, 1496-1504 (2000).
17. Leung S. S. Solid State Stability Studies of Model Dipeptide: Aspartame and Aspartylphenylalanine. *J Pharm Sci.* 86, 64-71 (1997).
18. Leung S. S. Solid State Characterization of Two Polymorphs of Aspartame Hemihydrate. *J Pharm Sci,* 87, 501-507(1998).
19. Chong-Hui Gu. Estimating the Relative Stability of Polymorphs and Hydrates from Heats of Solution and Solubility Data. *J Pharm Sci.* 90, 1277-1287 (2001).
20. Robert M. Weslow, A Spectroscopic and Crystallographic Study of Polymorphism in an Aza-Steroid. *J Pharm Sci.* 89, 1271-1285 (2000).

21. Laura E. McMahon. Characterization of Dihydrates Prepared from Carbamazepine Polymorphs. *J Pharm Sci.* 85, 1064-1069 (1996).
22. Jun Ham. Applications of Pressure Differential Scanning Calorimetry in the Study of Pharmaceutical Hydrates. 1. Carbamazepine Dihydrate. *J Pharm.* 157, 209-218 (1997).
23. Yumiko Kobayashi, Physicochemical Properties and Bioavailability of Carbamazepine Polymorphs and Dihydrate. *J Pharm.* 193, 137-146 (2000).
24. Nguyen N. T. "Physicochemical Characterization of the Various Solid Forms of Carbovir, an Antiviral Nucleoside". *J Pharm Sci.* 83, 1116-1123 (1994)..
25. Ferdinando Giordano. Polymorphism of rac-5,6-Diisobutyryloxy-2-Methylamino-1,2,3,4-Tetrahydro-Naphthalene Hydrochloride (CHF 1035). I- Thermal, Spectroscopic, and X-ray Diffraction Properties. *J Pharm Sci.* 90, 1154-1163 (2001).
26. Bauer-Brandl A. Polymorphic Transition of Cimetidine During Manufacture of Solid Dosage Forms. *IJ Pharm.* 140,195-206 (1996).
27. Single D. Solid-State Characterization of Chlordiazepoxide Polymorphs. *J Pharm Sci.* 87, 655-662 (1998).
28. Yang L. Determination of Codeine Phosphate in Thermal Characterization by Differential Scanning Calorimetry. *J Thermal Analysis.* 45, 207-210 (1995).
29. Chang L, M. R. Caira and J. K. Guillory. Solid Characterization of Dehydroepiandrosterone. *J Pharm Sci.* 84, 1169-1179 (1995).
30. Soumojeet Ghosh, Relationships Between Crystal Structures, Thermal Properties, and Solvates Stability of Dialkylhydroxypyridones and Their Formic Acid Solvates. *J Pharm Sci.* 84, 1392-1399 (1995).
31. Mark T. Ledwith M. Physicochemical Characterization of Diclofenac N-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidine:Anhydrate and Dihydrate Crystalline Forms. *J Pharm Sci.* 85, 16-21(1996).
32. Fini A.. Diclofenac Salts. I. Fractal and Thermal Analysis of Sodium and Potassium Diclofenac Salts. *J Pharm Sci.* 90, 2049-2057(2001).
33. Grčman M. Some Physicochemical Properties of Doxazosin Mesylate Polymorphic Forms and its Amorphous State. *J Thermal Anal & Calorimetry.* 68, 373-387 (2002).
34. Mark Sacchetti. Crystal Structure Prediction for Eniluracil. *J Pharm Sci,* 90, 1049-1055 (2001).
35. Shah J. C. Metastable Polymorph of Etoposide with higher Dissolution Rate. *Drug Dev Ind Pharm.* 25, 63-67 (1999).
36. Bhaskara Rao Jasti, et al "Characterization of Thermal Behavior of etoposide" . *J Pharm,* 118, 161-167 (1995).
37. Judith M. Rollinger. Polymorphism of Racemic Felodipine and the Unusual Series of Solid Solutions in the Binary System of its Enantiomers. *J Pharm Sci,* 90, 949-959 (2001).
38. Mohamad A. Hassan, Characterization of Famotidine Polymorphic Forms. *J Pharm,* 149, 227-232 (1997).
39. Yoshihisa Matsuda. Physicochemical Characterization of Spray-Dried Phenylbutazone Polymorphs. *J Pharm Sci.* 73, 173-179 (1985).
40. Yihong Qiu. Physicochemical Characterization of High- and Low-Melting Phenylephrine Oxazolidines. *Pharm Res.* 10, 1507-1515 (1993).

41. Makoto Otsuka. Physicochemical Characterization of Phenobarbital Polymorphs and their Pharmaceutical Properties. *Drug Dev Ind Pharm.* 20, 1453-1470 (1994).
42. Haijian Zhu. Dehydration, Hydration Behavior, and Structural Analysis of Fenoprofen Calcium. *J Pharm Sci.* 90, 845-859 (2001).
43. Henk J. Demonstration of the Enantiotropy and Monotropy in Polymorphism Reserch Exemplified by Flurbiprofen. *J Pharm Sci.* 88, 103-107 (1999).
44. Landgraf K. "Polymorphism and Desolvation of Flurpiratine Maleate". *Eur J Pharm Biophar.*, 46, 329-337(1998).
45. Perlovich G. L. The Polymorphism of Glycine. Thermochemical and Structural Aspects. *J Thermal Anal & Calorimetry.* 66, 699-715 (2001).
46. Ito S. Characterization of Polymorphs and Hydrates of GK-128, a Serotonin Receptor Antagonist. *Int J Pharm.* 151, 133-143 (1997).
47. Otsuka M. Ofusa T and Matsuda Y. "Physicochemical Characterization of Glybuzole Polymorphs and their Pharmaceutical Properties". *Drug Dev Ind Pharm.* 25, 197-203 (1999).
48. Marin A. Physicochemical Study of the Solid Forms of a New Drug. *J Pham Sci,* 90, 2131-2140 (2001).
49. Marin A. Physico-chemical Characterization of a Novel Tricyclic b-Lactama Antibiotic. *J Pharm Sci.* 89, 232-240 (2000).
50. Laine E., Pirttimäki J. Thermal Studies on Polimorphic Structures of Ibopamin. *Thermochim Acta.* 248, 205-216 (1995).
51. Sha-Yang Lin. Polymorphic Trnasformation of Indomethacin in Precirol Solid Dispersion System. *J Thermal Anal,* 45, 1565-1577 (1995).
52. Jozwlityiakowski M. J. Solubility Behavior of Lamivudine Crystal Forms in Recrystallization Solvents. *J Pharm Sci,* 85, 193-199 (1996).
53. Hiroaki Kitaoka. Effect of Dehidration on the Formation of Levofloxacin Pseudopolymorphs. *Chem Pharm Bull,* 43, 649-653 (1995).
54. Burger A. Polymorphism and Preformulation Studies of Lifibrol Eur. *J Pharm Biopharm.* 49, 65-72 (2000).
55. Carlton R. A. Preparation and Characterization of Polymorphs for LTD<sub>4</sub> Antagonist RG 12525. *J. Pharm Sci,* 85, 461-467 (1996).
56. Tomohiro Yoshinari. Moisture Induced Polymorphic Transition of Mannitol and its Morphological Transformation. *J Pharm.* 247, 69-77 (2002).
57. Romero S.,. Solubity of Polymorphs I y II of Mefenamic Acid in Solvent Mixtures. *J Pharm,* 178, 193-202 (1999).
58. Kitamura S.. "Polimorphism of Mefloquine Hydrochloride" *J Pharm,* 101, 127-144 (1994).
59. Giron D.. "Thermal Analysis, Microcalorymetry and Combined Techniques for the Study of the Polymorphic Behaviour of a Purine Derivative. *J Thermal Anal & Calorimetry,* 57, 61-73 (1999)
60. Xiaorong He. Conformational Color Polymorphism and Control of Cristallization of 5-Methyl-2-[(4-methyl-2--nitrophenyl)amino]-3-thiophenecarbonitrile. *J Pharm Sci,* 90, 371-388 (2001).
61. Haijian Zhu. Physicochemical Characterization of Nedocromil Bivalent Metal Salt Hydrates. 1. Nedocromil Magnesium. *J Pharm Sci,* 85, 1026-1034 (1996).

62. Zedong Dong. Neotame Anhydrate Polymorphs II: Quantitation and Relative Physical Stability. *Pharm Res*, 19, 1259-1264 (2002).
63. Zedong Dong. "Crystal Structure of Neotame Anhydrate Polymorph". *Pharm Res*, 10, 1549-1553 (2002).
64. Tomoaki Hino. Assessment of Nicotinamide Polymorphs by Differential Scanning Calorimetry. *Thermochim Acta*, 374, 85-92 (2001).
65. Wang Y. Polymorphic Behavior of an NK1 Receptor Antagonist. *Int J Pharm*, 203, 147-159 (2002).
66. Grunenberg A. Polymorphism in Binary Mixtures, as Exemplified by Nimodipine. *Int J Pharm*, 118, 11-21 (1995).
67. Burger A. "Binary System of (R)- and (S)-Nitrendipine-Polymorphism and Structure". *J Pharm Sci*, 86, 674-679 (1997).
68. Ll acer J. M. Formation of Ondancetron Polymorphs. *Int J Pharm*, 177, 221-229 (1999).
69. Paul E. Luner. Preformulation Studies on the S-Isomer of Oxybutynin Hydrochloride, an Improved Chemical Entity (ICE). *Drug Dev Ind Pharm*, 227, 70. 321-329 (2001).
71. Liebenber W. The Effect of Polymorphism on Powdwr Compaction and Dissolution Properties on Chemically Equivalent Oxytetracycline Hydrochlride Powders. *Drug Dev Ind Pharm*, 25, 1027-1033 (1999).
72. Jurairat Nunthanid. Physical Properties and Molecular Behavior of Chitosan Films. *Drug Dev Ind Pharm*, 27, 143-157(2001)
73. Stanley Q. Henwood. Characterization of the Solubility and Dissolution Properties of Several New Rifampicin Polymorphs, Solvates, and Hydrates. *Drug Dev Ind Pharm*, 27, 1017-1030 (2001).
74. Johm Bauer, Ritonavir: an Extraordinary Example of Conformational Polymorphism. *Pharm Res*, 18, 859-866 (2001).
75. Liggins R. T. Solid State Characterization of Paclitaxel *J. Pharm Sci*, 86, 1458-1463 (1997).
76. Bettinetti G. Physical Characterization of Picotamide Monohydrate and Anhydrous Picotamide. *J. Pharm Sci*. 88, 1133-1137 (1999).
77. Chikaraishi Y. Preparation of Piretanide Polymorphs and their Physicochemical Properties and Dissolution Behaviors. *Chem Pharm Bull*, 42, 1123-1128 (1994),.
78. Giordano F. Crystal Forms of Piroxicam Pivalato: Preparation and Characterization of two Polymorphs. *J Pharm Sci*, 87, 333-337 (1998).
79. . Cs oka,. Examination of the Polymorphism of Piroxicam in Connection with the Preparation of a New Soft-Patch Type Pharmaceutical Dosage Forms. *Drug Dev Ind Pharm*, 256, 813-816 (1999).
80. Schinzer W. C. Characterization and Interconversion of Polymorphs of Premafloxacin, a New Quinolone Antibiotico. *J. Pharm Sci*, 86, 1426-1431 (1997).
81. Caira M. R. Polymorphism and Cyclodextrin Inclusion of Salbutamol Laurate. *J Thermal Anal & Calorimetry*. 68, 647-653 (2002).
82. Henry H Y.. Characterization of two Polymorphs of Salmeterol Xinafoate Crystallized from Fluids. *Pharm Res*, 18, 852-858 (2001).

83. Chong-Hui Gu. Polymorph Screening: Influence of Solvents on the Rate of Solvent-Mediated Polymorphic Transformation. *J Pharm Sci*, 90, 1878-1890 (2001).
84. Gandhi R. B. Pharmaceutical Relationships of Three Solid State Forms of Stavudine. *Int J Pharm*, 201, 221-237 (2000).
85. Kordikowki A. Polymorph Control of Sulfathiazole in Supercritical CO. *Pharm Res*, 18, 682-688 (2001)
86. Rocco W L. Solid State Characterization of Stanazolol. *Drug Dev Ind Pharm*, 20, 1831-1849 (1994).
87. Tros de Ilarduya M. C. Polymorphism of Sulindac: Isolation and Characterization of New Polymorph and Three New Solvates. *J. Pharm Sci*, 86, 248-251 (1997).
88. Nobuyuki Kimura. Characterization of Polymorphs of a Novel Quinolinone Derivative, TA-270(4-hydroxy-1-methyl-3-octyloxo-7-sinapinoylamoni-2(1H)-quinolinone. *Chem Pharm Bull*, 49, 1321-1325 (2001).
89. Kelm G. R. Tebufelone, a Novel Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug. *Drug Dev Ind Pharm*, 19, 809-826 (1993).
90. Jan-Olav Henck. Polymorphism of the Tedisamil Dihydrochloride. *J Pharm Sci*, 89, 1151-1159 (2000).
91. Takeshi Uchida. Polymorphism of Tegafur: Physicochemical Properties of Four Polymorphs. *Chem Pharm Bull*, 41, 1632-1635 (1993).
92. Robert E. Dinnebier. Structural Characterization of three Crystalline Modifications of the Telmisartan by Single Crystal and High-Resolution X-ray Powder Diffraction. *J Pharm Sci*, 89, 1465-1479 (2000).
93. Mino R Caira. Zwitterionic Nature of Tenoxicam: Crystal Structures and Thermal Analyses of a Tenoxicam and a 1:1 Tenoxicam:Acetonitrile Solvate. *J Pharm Sci*, 84, 884-888 (1995).
94. Hakanen A. Characterization of Two Terfenadine Polimorphs and a Methanol Solvate: Kinetic Study of the Thermal Rearrangement of Terfenadine from the Methanol Solvate to the Lower Melting Polymorph. *Thermochim Acta*, 248, 217-227 (1995).
95. Salem M. S.. Preparation, Characterization and Transformation of Terfenadine Polymorphic Forms. *Int J Pharm*, 141, 257-259 (1996).
96. Mino R Caira, Structural Relationships, Thermal Properties, and Physicochemical Characterization of Anhydrous and Solvated Crystalline Forms of Tetroxoprim. *J Pharm Sci* 91, 467-481 (2002).
97. Wöstheinrich K. Polymorphic Changes of Thiamine Hydrochloride During Granulation and Tableting. *Drug Dev Ind Pharm*, 27, 481-489 (2001).
98. Kimura K. Tolbutamide Polymorphs (Burger's Forms II y IV) and Polymorphic Transition Behavior. *J Pharm Sci*, 88, 385-391 (1999).
99. Lynhe S. Taylor. Characterization of the Phase Trnasitions of Trehalose Dihydrate on Heating and Subsequent Dehydration. *J Pharm Sci*. 87, 347-355 (1998).
100. Giampiero Bettinetti. Structure and Solid-State Chemistry of Anhydrous and Hydrates Crystal Forms of the Trimethoprim-Sulfamethoxyipyridazine 1:1 Molecular Complex, *J Pharm Sci*. 89, 478-489 (2000).

101. Erg, M. M de Villiers et al. Characterization of Zopiclone Crystal Forms Found Among Generic Raw Materials. *Drug Dev Ind Pharm*, 26, 531-537 (2000).
102. Keneth A. Robinson y Judith F. Analisis instrumental. México. 2001. cap IX, X y XI.
103. USP 25<sup>ed</sup>.