



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO  
EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**Influencia del Polimorfismo en las propiedades tecnológicas y  
disolución *in vitro* de cápsulas de gelatina dura de Indometacina o  
Sulindaco**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTORA EN CIENCIAS**

PRESENTA

M en C Elizabeth Guadalupe Sánchez González

TUTOR: DRA HELGI JUNG COOK  
FACULTAD DE QUÍMICA  
MÉXICO DF, MAYO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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.

*Dedicatorias*

*A mis hijos, Camila, Fernanda y Mateo, por ustedes los sueños son reales.*

*A Vicente, porque... sos mi cómplice y todo.*

*A Él, que es Camino, Verdad y Vida.*

## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo a través de la beca (No. 181488) que me fue otorgada.

A los integrantes del Comité Tutoral, Dra. Helgi Jung, Dra. Lilián Yepéz y Dr. David Quintanar, por sus contribuciones y observaciones para el satisfactorio termino de este proyecto.

Dra. Helgi por su apoyo mi más sincero reconocimiento.

Dra. Lilián gracias a sus consejos mis perspectivas cambiaron e invitaron a ver la grandeza de la humanidad.

A los miembros del Jurado, Dr. Mariano Martínez, Dr. Samuel Estrada, Dr. Fausto García, Dr. Ignacio Regla, Dra. Elizabeth Piñón; por enriquecer este trabajo con sus comentarios y aportaciones.

**“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”**

## Publicaciones

Sánchez G Elizabeth, Jung C Helgi, Yépez M Lilián, Hernández-Abad Vicente.  
Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica. RMFC. 2007; 38: 57-76.

Sánchez-González Elizabeth, Yépez-Mulia Lilian, Hernández-Abad Vicente, Jung Cook Helgi. The influence of polymorphism on the manufacturability and in vitro dissolution of sulindac-containing hard gelatin capsules. Pharm Dev Tech. Posted online on January 13, 2014. (doi:10.3109/10837450.2013.862263).

---

## Índice General

<b>Resumen</b>	1
<b>Abstract</b>	3
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	5
<b>II. MARCO TEÓRICO.</b>	6
<b>2.1 POLIMORFISMO.</b>	6
2.1.1 Reseña histórica.	8
2.1.2 El polimorfismo y su impacto en el área farmacéutica.	9
2.1.3 Compuestos de interés farmacéutico que presentan polimorfismo.	11
2.1.4 Propiedades que puede afectar el polimorfismo.	12
2.1.5 Efecto del polimorfismo en las propiedades de empacamiento y tecnológicas.	13
2.1.6 Anticipación y prevención de las transformaciones en el desarrollo de proceso.	16
2.1.7 Efecto del polimorfismo en las propiedades físicas y químicas.	18
2.1.8 Efecto del polimorfismo en la estabilidad.	21
2.1.9 Efecto del polimorfismo en la cinética de disolución.	23
2.1.10 Efecto del polimorfismo en las propiedades farmacodinámicas.	25
2.1.11 Efecto del polimorfismo en la biodisponibilidad.	25
2.1.12 Técnicas para evaluar el polimorfismo.	26

---

<b>2.2 PROPIEDADES TECNOLÓGICAS DE FÁRMACOS EN ESTADO SÓLIDO</b>	29
2.2.1 Propiedades de densidad.	29
2.2.2 Propiedades reológicas.	30
2.2.3 Propiedades mecánicas.	31
<b>2.3 PROPIEDADES BIOFARMACEÚTICAS DE FÁRMACOS EN ESTADO SÓLIDO</b>	32
2.3.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	32
2.3.2 Solubilidad	35
2.3.3 Disolución	37
<b>2.4. FÁRMACOS ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINES).</b>	44
2.4.1 Indometacina	46
2.4.2 Sulindaco	49
<b>III. JUSTIFICACIÓN</b>	51
<b>IV. HIPÓTESIS</b>	53
<b>V. OBJETIVOS</b>	54
<b>VI. PROCESO EXPERIMENTAL</b>	53
<b>6.1 REACTIVOS Y EQUIPOS</b>	56
6.1.1 Reactivos	56
6.1.2 Equipo	57

---

<b>6.2 METODOLOGÍA PARA LA EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL POLIMORFISMO EN LAS TECNOLÓGICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE INDOMETACINA Y SULINDACO</b>	58
6.2.1 Validación de métodos analíticos	58
<b>6.3 EFECTO DEL POLIMORFISMO EN LAS PROPIEDADES TECNOLÓGICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE INDOMETACINA</b>	60
6.3.1 Preparación de las formas cristalinas	60
6.3.2 Caracterización física y química de los polimorfos	61
6.3.3 Evaluación de las propiedades tecnológicas	62
6.3.4 Evaluación de las propiedades biofarmacéuticas	63
6.3.5 Impacto de la forma cristalina en la forma farmacéutica.	64
6.3.6 Evaluación de los perfiles de disolución de las cápsulas de gelatina dura con las diferentes formas cristalinas de Indometacina.	66
6.3.7 Estabilidad de las muestras de INDI e INDII	68
<b>6.4 EFECTO DEL POLIMORFISMO EN LAS PROPIEDADES TECNOLÓGICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE SULINDACO</b>	69
6.4.1 Preparación de las formas cristalinas	69
6.4.2 Caracterización física y química de los polimorfos	69
6.4.3 Evaluación de las propiedades biofarmacéuticas	71
6.4.4 Evaluación de las propiedades tecnológicas	71
6.4.5 Impacto de la forma cristalina en la forma farmacéutica	71

---

6.4.5 Evaluación de los perfiles de disolución de las cápsulas de gelatina dura con las diferentes formas cristalinas de Sulindaco	73
6.4.6 Estabilidad de las muestras de INDI e INDII	73
<b>7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	<b>74</b>
<b>7.1 VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS</b>	<b>74</b>
<b>7.2 EFECTO DEL POLIMORFISMO EN LAS PROPIEDADES TECNOLÓGICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE INDOMETACINA</b>	<b>74</b>
7.2.1 Obtención de las muestras de polimorfos de Indometacina	74
7.2.2 Evaluación de las propiedades tecnológicas de INDI e INDII	74
7.2.3 Evaluación de las propiedades biofarmacéuticas de INDI e INDII	77
7.2.4 Propiedades tecnológicas de las formulaciones conteniendo INDI e INDII	78
7.2.5 Preparación de las cápsulas de gelatina dura de polimorfos de Indometacina	80
7.2.6 Evaluación de los perfiles de disolución de las cápsulas de gelatina dura conteniendo INDI e INDII	82
7.2.7 Efecto del polimorfismo en el TMD de cápsulas de gelatina de Sulindaco	84
7.2.8 Efecto del polimorfismo en Do de Indometacina	88
7.2.9 Estabilidad de las muestras de INDI e INDII	91
<b>7.3 EFECTO DEL POLIMORFISMO EN LAS PROPIEDADES TECNOLÓGICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE SULINDACO</b>	<b>104</b>
7.3.1 Obtención de las muestras de polimorfos de Sulindaco	104

---

7.3.2 Evaluación de las propiedades tecnológicas de SLDI y SLDII	101
7.3.3 Evaluación de las propiedades biofarmacéuticas de SLDI y SLDII	106
7.3.4 Propiedades tecnológicas de las formulaciones conteniendo SLDI y SLDII	108
7.3.5 Preparación de las cápsulas de gelatina dura de polimorfos de Sulindaco	109
7.3.6 Evaluación de los perfiles de disolución de las cápsulas de gelatina dura conteniendo SLD11 y SLD21	110
7.3.7 Efecto del polimorfismo en el Do de Sulindaco	111
7.3.9 Estabilidad de las muestras de SLDI y SLDII	114
<b>VIII. CONCLUSIONES</b>	122
<b>IX. REFERENCIAS</b>	120
<b>X. ANEXOS</b>	137

---

**Índice de Cuadros**

<b>Cuadro</b>	<b>Página</b>
Cuadro 1. Reglas termodinámicas para las transiciones polimórficas.	5
Cuadro 2. Propiedades que pueden diferir en los polimorfos.	10
Cuadro 3. Perfil de solubilidad de ritonavir en varios sistemas hidroalcohólicos a 5°C.	20
Cuadro 4. Formulaciones evaluadas para cápsulas de gelatina dura de Indometacina.	63
Cuadro 5. Formulaciones evaluadas para cápsulas de gelatina dura de Sulindaco.	70
Cuadro 6. Distribución del tamaño de partícula de los polvos INDI e INDII.	73
Cuadro 7. Características de flujo de INDI e INDII.	74
Cuadro 8. Velocidad de disolución intrínseca de INDI e INDII.	75
Cuadro 9. Propiedades tecnológicas de las formulaciones propuestas de INDI e INDII.	77
Cuadro 10. Pruebas de control de calidad realizadas a las cápsulas de gelatina dura conteniendo INDI e INDII.	79
Cuadro 11. Valores calculados de $f_1$ y de $f_2$ para las formulaciones de cápsulas de INDI e INDII.	82

---

Cuadro 12. Valores de TMD obtenido para cada polimorfo de Indometacina por formulación.	83
Cuadro 13. Valores de $D_0$ obtenidos para cada valor de pH para los polimorfos de Indometacina.	86
Cuadro 14. Razón de F obtenida para la contribución de cada factor y su interacción en el valor de $D_0$ para los polimorfos de Indometacina.	89
Cuadro 15. Resultados de densidad y ángulo de reposo de SLDI y SLDII.	102
Cuadro 16. Velocidad de disolución intrínseca de SLDI y SLDII.	103
Cuadro 17. Propiedades tecnológicas de las formulaciones conteniendo SLDI e SLDII.	105
Cuadro 18. Pruebas de control de calidad realizadas a las cápsulas de gelatina dura conteniendo SLDI y SLDII.	106
Cuadro 19. Valores obtenidos de $D_0$ para cada polimorfo de Sulindaco a cada valor de pH.	108
Cuadro 20. Razón de F obtenida para la contribución de cada factor y su interacción en el valor de $D_0$ para pH y polimorfos de Sulindaco.	111

Cuadro 21. Resultados de la Validación del método analíticos empleado para la cuantificación de Indometacina.	134
Cuadro 22. Resultados de la Validación del método analíticos empleado para la cuantificación de Sulindaco.	134
Cuadro 23. Resultados de la Validación para la cuantificación de Indometacina en pruebas de solubilidad.	135
Cuadro 24. Resultados de la Validación para la cuantificación de Sulindaco en pruebas de solubilidad.	136
Cuadro 25. Resultados de la Validación del método analítico para la cuantificación de Indometacina a pH 7.2.	137
Cuadro 26. Resultados de la Validación del método analítico para la cuantificación de Sulindaco a pH 7.2.	137

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
Figura 1. Oportunidades y retos en el sector farmacéutico.	10
Figura 2. Posibles cambios de forma durante el proceso de granulación húmeda.	16
Figura 3. Determinación por CDB de polimorfos de carbamazepina.	19
Figura 4. Perfiles de disolución de polimorfos de polvo de mebendazol en 0.1 M HCl y 0.1 M HCl conteniendo lauril sulfato de sodio (SLS) 1%	23
Figura 5. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.	33
Figura 6. Disolución de formas farmacéuticas sólidas.	35
Figura 7. Factores que afectan la velocidad de disolución.	
Figura 8. Estructura de Indometacina.	26
Figura 9. Estructura de Sulindaco.	29
Figura 10. Perfil de solubilidad de los polimorfos INDI e INDII en el rango de pH de relevancia biofarmacéutica.	
Figura 11. Perfiles de disolución de cápsulas de INDI e INDII.	
Figura 12. Gráfico de superficie de respuesta del análisis factorial de formulación y polimorfo de Indometacina para el valor de TMD.	
Figura 13. Gráfico de superficie de respuesta de Do, con respecto al pH y al tipo de polimorfo de Indometacina.	

---

Figura 14. Gráfico de superficie de respuesta de Do, con respecto al pH y al tipo de polimorfo de Indometacina	87
Figura 15. Gráfico análisis factorial de Do, con respecto al pH y al tipo de polimorfo de Indometacina.	88
Figura 16. Gráfico de Superficie de Respuesta para la interacción de los factores de pH y tipo de polimorfo de Indometacina en el valor de Do.	89
Figura 17. Posible conformación molecular de INDII	94
Figura 18. Empaquetamiento de IND II (a) e IND I (b)	97
Figura 19. Imagen macroscópica de los polvos de SLDI y SLDII	101
Figura 20. Perfiles de solubilidad de SLDI y SLDII	104
Figura 21. Perfiles de disolución de cápsulas de SLDI y SLDII.	107
Figura 22. Gráfico de superficie de respuesta de Do, con respecto al pH y al polimorfo de Sulindaco.	109
Figura 23. Efecto de cada factor por separado en la respuesta de Do para los polimorfos de Sulindaco.	110
Figura 24. Conformación molecular de Sulindaco (a) forma SLDI y (b) forma SLDII.	113
Figura 25. Empaquetamiento cristalino de (a) SLDI y (b) SLDII.	114
Figura 26. Cromatograma de INDII después de su obtención.	138
Figura 27. Microscopía electrónica de barrido para INDI e INDII.	139
Figura 28. Termogramas de INDI e INDII.	140
Figura 29. Difractogramas de INDI e INDII.	140

---

Figura 30. Espectros de IR de INDI e INDII.	141
Figura 31. Cromatograma de SLDI después de su obtención.	142
Figura 32. Cromatograma de SLDII después de su preparación.	143
Figura 33. Imágenes de microscopia electrónica de barrido de SLDI y SLDII.	144
Figura 34. Termograma de los polimorfos de Sulindaco.	145
Figura 35. Difractogramas de SLDI y SLDII.	146
Figura 36. Espectros de IR de SLDI y SLDII.	147

**ÍNDICE DE ANEXOS**

<b>ANEXO</b>	<b>Página</b>
ANEXO 1. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS.	137
ANEXO 2. CARACTERIZACIÓN DE LOS POLIMORFOS DE INDI E INDII.	141
ANEXO 3. CARACTERIZACIÓN DE LOS POLIMORFOS DE SLDI E SLDII.	145
ANEXO 4. PUBLICACIONES.	151

## RESUMEN

Numerosas sustancias de interés farmacéutico presentan polimorfismo, lo cual puede repercutir en sus propiedades físicas, químicas, farmacológicas, tecnológicas y biofarmacéuticas, dando lugar potencialmente a cambios importantes en las condiciones y parámetros de formulación, producción, biofarmacéuticas y estabilidad de los medicamentos que los contienen. Tal ha sido la relevancia de esta situación, que diferentes agencias regulatorias internacionales han considerado de suma importancia la caracterización de un fármaco en sus diferentes formas polimórficas para poder tener vigilancia y control del mismo tanto durante su síntesis como en su uso en el desarrollo y producción de productos farmacéuticos, estableciendo guías y lineamientos que permitan su caracterización. Sin embargo, aún con los avances en la caracterización, no se puede predecir qué compuestos presentarán polimorfismo ni las repercusiones exactas en las propiedades que se tendrán; sólo se ha observado que, en ciertos grupos de fármacos, este fenómeno es muy frecuente, como en el caso de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

En el presente trabajo se evaluó la influencia del polimorfismo en las propiedades tecnológicas y biofarmacéuticas de Indometacina y Sulindaco; para la Indometacina, sólo se produjo el polimorfo II, usando el polimorfo I adquirido a un proveedor nacional. Para Sulindaco se produjeron ambos polimorfos a partir del polvo de Sulindaco de cuñete adquirido de un distribuidor nacional. Los cristales de cada fármaco se caracterizaron mediante microscopía electrónica de barrido, difracción de rayos X, espectroscopía de IR y calorimetría diferencial de barrido. Así mismo, se evaluó la solubilidad de éstos de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, encontrando diferencias significativas para cada polimorfo, tanto para Indometacina como para Sulindaco.

Las diferentes formas cristalinas de los fármacos mostraron distintas propiedades de densidad, flujo y compactabilidad, además de la porosidad de los cristales. Las propiedades tecnológicas evaluadas demostraron que hay diferencias significativas para la reología de polvos y la deformación plástica/elástica, estas propiedades impactaron directamente en la formulación de las formas farmacéuticas y en su fabricación. En el caso de la Indometacina, la forma II presentó mejores propiedades reológicas.

Para los polimorfos de Sulindaco, la forma I, presentó mejor reología, además de contar con mejores propiedades de compactabilidad y una mayor porosidad frente a la forma II.

En la evaluación de la disolución *in vitro*, los resultados mostraron que existen diferencias significativas en los perfiles de disolución de las cápsulas de gelatina dura de los polimorfos de cada fármaco, mismas que pueden repercutir en su biodisponibilidad, lo que también se corroboró con el análisis de los valores teóricos obtenidos de Número de dosis (Do) y el Tiempo Medio de Disolución (TMD), a partir de sus datos de solubilidad y disolución.

## **ABSTRACT**

Solid polymorphism can affect physical, chemical, pharmacological and technological properties of drug substances, potentially resulting in significant changes in formulation, manufacturing, stability and biopharmaceutical performance of drug products. Most international regulatory agencies consider that characterization of the different polymorphic forms of a drug is a critical issue for the assurance of the quality of drug products. It is not possible to predict which compounds will exhibit polymorphism; however, for some kind of active pharmaceutical ingredients (APIs), like nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), drug polymorphism is very common. However, not enough knowledge of how such phenomenon will affect the pharmaceutical process involved in the development, manufacturing and performance of the drug products containing such APIs is available nowadays.

In this work, the influence of polymorphism in the technological and biopharmaceutical performance of Indomethacin and Sulindac was evaluated. Indomethacin crystal form I (INDI) was acquired from a Mexican drug supplier, Indomethacin crystal form II (INDII) was produced in our laboratory from the acquired INDI powder. Sulindac crystal forms I and II (SLDI and SLDII, respectively) were produced in our laboratory from the commercially available sulindac. Solid forms of each drug were characterized by scanning electron microscopy (SEM), X-Ray Diffractometry (XRD), IR Spectroscopy (IR) and Differential Scanning Calorimetry (DSC). The aqueous solubility, density and flowability of the solids were determined too. Hard gelatin capsules formulations were developed and manufactured for each solid. Formulation ingredients as diluents (lactose) and lubricant (magnesium stearate) were added to the API in different proportions.

Crystalline forms of the drugs showed different densities, flow and compactability, besides porosity of the crystals. INDII poses better rheological properties than INDI. SLDI showed better rheological properties, in addition to improved compaction than SLDII. The best manufacturability for hard gelatin capsules was obtained with INDII and SLDI.

*In vitro* dissolution for hard gelatin capsules containing the drug polymorphs showed significant differences in the dissolution profiles for each solid, which in turn can affect the bioavailability of the drug, as predicted by analyzing the dose number (Do) and Mean Dissolution Time (MDT) from the solubility and dissolution data.

## I. INTRODUCCIÓN

El polimorfismo de las sustancias farmacéuticas es un factor crítico para el desarrollo de medicamentos, debido al efecto potencial que puede tener en la solubilidad, higroscopicidad, forma, densidad, fluidez, compactabilidad y la reactividad de las partículas de fármaco. Las alteraciones de características podrían afectar a la disolución del producto farmacéutico, la fabricación, la estabilidad y la biodisponibilidad/bioequivalencia. Las diferentes propiedades físicas o biofarmacéuticas de polimorfos de la misma sustancia podrían atribuirse a las diferencias en la celda unitaria del cristal, las diferencias de hábito cristalino o ambas. Por lo tanto, el control de las características de los polimorfismos y el hábito cristalino son importantes para la preparación los medicamentos sólidos.

Por ello, el objetivo de este trabajo fue evaluar si el polimorfismo de Indometacina o Sulindaco tiene un impacto en las propiedades tecnológicas y la disolución *in vitro* de formulaciones que fueron empleadas en la obtención de cápsulas de gelatina dura.

## II. MARCO TEÓRICO.

### 2.1 POLIMORFISMO.

El polimorfismo puede definirse como “la capacidad de un elemento o compuesto de cristalizar en más de una especie distinta de cristal”<sup>1</sup>. Los polimorfos presentan las mismas propiedades en estado líquido o gaseoso, pero se comportan de forma distinta en estado sólido, por lo que para algunos compuestos, se puede afirmar que los distintos polimorfos son tan diferentes en estructura y propiedades como los cristales de distintos compuestos<sup>2</sup>.

Las sustancias sólidas se pueden describir por su apariencia externa (conocida como hábito cristalino) o por su estructura interna (como cristal o amorfo). En estado sólido, los átomos de una molécula pueden arreglarse en una de siete formas cristalinas fundamentales: triclinica, monoclinica, ortorrómbica, tetragonal, trigonal, hexagonal o cúbica. El estado amorfo es característico por “cristalizar” en desorden, en un sistema aleatorio, relacionado con el estado líquido<sup>2</sup>.

Existen dos tipos de polimorfismo: enantiotrópico y monotrópico; en el caso de los polimorfos monotrópicos, la transición exotérmica sólido-sólido de la forma metaestable a la estable sólo ocurre en una dirección y no es reversible; sin embargo, en los polimorfos enantiotrópicos esta transición es reversible. Las reglas termodinámicas para las transiciones polimórficas se presentan en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Reglas termodinámicas para las transiciones polimórficas.

<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
IR de pico de I antes de II	IR de pico de I después de II
Densidad de I < densidad de II	Densidad de I > densidad de II

I es el de mayor punto de fusión<sup>3</sup>.

Otra condición relevante de los sólidos farmacéuticos, es el pseudopolimorfismo, la cual se presenta cuando, al cristalizar la sustancia, incluye de manera estequiométrica el disolvente con el que entró en contacto (llamado solvato), siendo el agua el disolvente más usado en los productos farmacéuticos, formándose normalmente hidratos. El disolvente se puede incorporar en el cristal durante el proceso de cristalización,

liofilización, granulación, recubrimiento, secado o durante el almacenamiento. La incorporación de la(s) molécula(s) del disolvente en la red cristalina, modifica la celda unitaria del cristal con respecto al cristal anhidro, generando un solvato con propiedades fisicoquímicas diferentes<sup>3</sup>.

En la nomenclatura de los polimorfos no existe un sistema internacional convencional, sin embargo, una manera de denotar la forma polimórfica de más alto punto de fusión es utilizando el número romano I, esta es generalmente la más estable y la menos soluble, y las diferentes formas menos estables en el orden decreciente de su temperatura de fusión se denominan con los números II, III, etc.<sup>3</sup>; otra clasificación es de acuerdo con el orden de descubrimiento de la forma cristalina empleando también letras griegas  $\alpha$ ,  $\beta$ , etc., denotando  $\alpha$  a la primera forma descubierta. Este último sistema se ha utilizado particularmente para ácidos grasos, alcoholes, y ésteres<sup>2</sup>.

### **2.1.1 Reseña histórica.**

Históricamente, en 1788 se reporta por primera vez el polimorfismo, identificando dos formas distintas para el carbonato de calcio. En 1821, se describen dos formas cristalinas para el fosfato de sodio, y en 1832 por primera vez se estudia la cristalinidad para una sustancia orgánica, la benzamida. En el año 1942, se publicaron datos de más de 1200 compuestos que presentaban polimorfismo<sup>4</sup>. En el área farmacéutica, la historia del polimorfismo comienza en 1967, con los estudios del palmitato de cloranfenicol como una sustancia policristalina, demostrando la existencia de diferentes estructuras cristalinas que no sólo mostraban diferentes cinéticas de disolución, sino que también involucraban diferentes parámetros de biodisponibilidad, careciendo la forma I de efecto terapéutico<sup>5</sup>.

Para 1976, la caracterización físico-química de 7-cloro-5,11-dihidrobenz[b,e][1,4]oxazepin-5-carboxamida, un antidepresivo tricíclico, el cual fue formulado con poloxámero 407, se observó que durante el proceso de liofilización, la forma cristalina A de la molécula cambiaba a la forma B, aumentando la solubilidad del activo. Lo anterior se demostró al caracterizar el liofilizado por análisis térmico diferencial, difracción de rayos X y espectroscopía de IR, lo que indicó que el aumento de la solubilidad era atribuible a la formación de la forma polimórfica<sup>6</sup>.

### **2.1.2 El polimorfismo y su impacto en el área farmacéutica.**

Los estudios acerca de polimorfismo permiten concluir que tanto compuestos orgánicos como inorgánicos pueden cristalizar en diferentes formas sólidas. El polimorfismo puede proveer de nuevas herramientas en el desarrollo de medicamentos, y aún cuando no se puede predecir qué compuestos presentarán polimorfismo, se ha observado que, en algunos grupos de fármacos, este fenómeno es muy frecuente<sup>2, 7, 8</sup>. El polimorfismo ha contribuido significativamente en el desarrollo de nuevos productos en la industria farmacéutica, química y alimenticia, y continúa proponiendo desafíos a los investigadores en el desarrollo de fármacos y medicamentos, lo que se convierte en una herramienta única en la ingeniería de sólidos ya que, mediante la manipulación de las estructuras cristalinas y sus propiedades, se puede diseñar un “traje a la medida”, empleando las oportunidades que ofrecen al presentar distintas propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas y, de esta manera, resolviendo los desafíos en cuanto al desarrollo del producto, así como cumplimiento de las expectativas regulatorias (Figura 1).

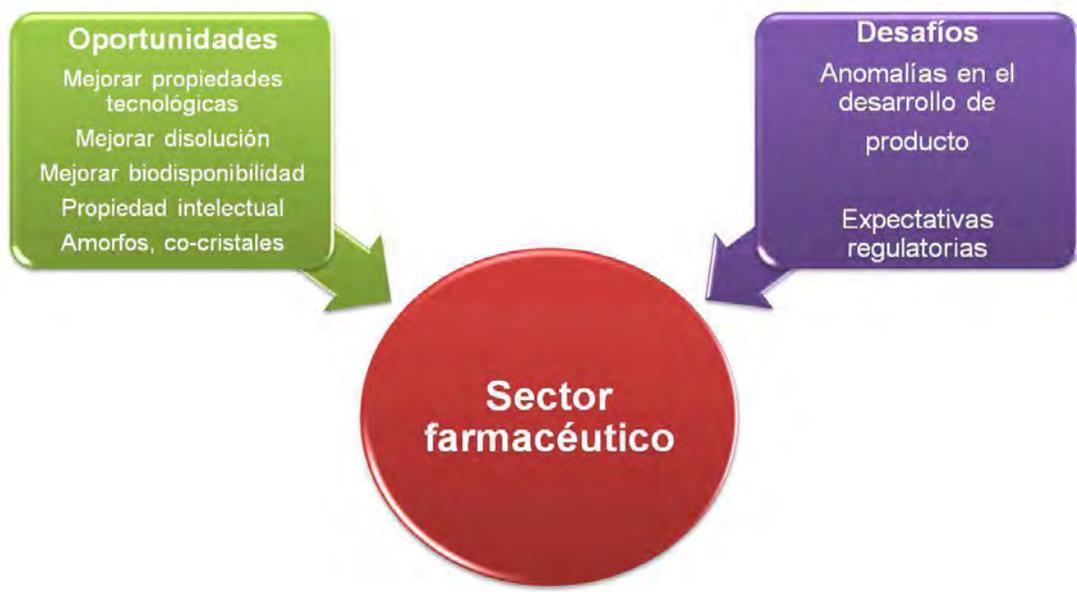


Figura 1. Oportunidades y retos en el sector farmacéutico<sup>2</sup>

Las diferentes formas cristalinas de un mismo compuesto presentan propiedades fisicoquímicas y farmacotécnicas variables, que pueden afectar el desarrollo de un producto, pero que a su vez representan una alternativa para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco, ya que las formas amorfas, los polimorfos metaestables y los solvatos presentan una solubilidad significativamente mayor, por lo que representan una alternativa viable para mejorar la velocidad de disolución de fármacos de baja solubilidad que pertenecen a las clases II y IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Por ello, es indispensable que al hacer el diseño de una formulación, se conozca si existen diferentes formas polimórficas de los compuestos que intervendrán en la formulación y de ser así, cuántas son, cuál es la más estable, qué tan “estables” son las inestables y con

cuál es más conveniente formular, además de que durante la validación del proceso de fabricación se caractericen los polimorfos utilizados para solicitar al proveedor que siempre surta el mismo tipo de cristal<sup>2,4</sup>.

### **2.1.3 Compuestos de interés farmacéutico que presentan polimorfismo.**

En 1990, se publicó una relación con 409 compuestos que presentaban polimorfismo<sup>3</sup>. Para 1995, se publicó una lista con 598 compuestos y en 2007 se publicó una lista actualizada conteniendo 683 compuestos de interés farmacéutico (fármacos y excipientes) que presentan polimorfismo o pseudopolimorfismo. Aunque no se conoce exactamente el número de compuestos de interés farmacéutico que tienen esta capacidad, se sabe que existen algunos grupos terapéuticos donde la incidencia es alta, tal es el caso de los barbituratos (70% de las moléculas de este tipo presentan polimorfismo), de las sulfonamidas (60%) y de los esteroides (23 %) <sup>2, 3, 7, 8</sup>.

Adicionalmente, contar con el conocimiento detallado y la comprensión de la presencia de las formas polimórficas de un fármaco o excipiente hace que sea posible la obtención de del morfo de interés de forma más precisa, ya sea puro o aislado, lo cual resultará de utilidad en los procesos tecnológicos, disminuiría los riesgos asociados a su empleo y puede incluso prevenir costos asociados al manejo de la forma menos deseable. Un ejemplo de un resultado positivo del conocimiento temprano de una forma polimórfica es el de la ranitidina, producido por Glaxo-Wellcome, que era el líder del mercado en 1994, con ventas de \$ 3, 657 millones de dólares USA: los primeros trece lotes que se produjeron del medicamento Zantac (cuyo principio activo es ranitidina) contenía la forma 1, y en el lote 14 se generó la forma 2, mientras que la forma 1 no pudo obtenerse

nuevamente; el conocimiento de las formas cristalinas de la ranitidina implicó cambios en el proceso de producción y cambios en su propiedad intelectual que dieron una nueva oportunidad de negocios a Glaxo, ya que pudo mantener la patente de este fármaco desde 1995 hasta 2002, en algunos países<sup>9</sup>.

En cuanto al aspecto regulatorio, la caracterización de las formas polimórficas de los compuestos, permite agilizar la aprobación de los productos farmacéuticos sólidos. Agencias y organizaciones internacionales, tales como la Food and Drug Administration (FDA) y la International Conference of Harmonisation (ICH) han dado un peso relevante a la identificación de los polimorfos, incluyendo a los productos de solvatación y formas amorfas, debido a que las diferencias en estas formas podrían, en algunos casos, afectar la calidad o la eficacia de los nuevos productos farmacéuticos. El estado sólido empleado debe especificarse particularmente para los casos en los que se ha demostrado que los polimorfos afectan la biodisponibilidad o la estabilidad<sup>10, 11</sup>.

#### **2.1.4 Propiedades que puede afectar el polimorfismo.**

Las propiedades que se afectan con los cambios en la cristalinidad (Cuadro 2) sirven como una herramienta para modificar las características físicas de las sustancias activas, lo que representa una alternativa atractiva para la investigación farmacéutica en pro de la mejora de los atributos de calidad de los medicamentos<sup>7-13</sup>.

Cuadro 2. Propiedades que pueden diferir en los polimorfos

Propiedades cristalinas	Propiedades tecnológicas	Propiedades termodinámicas	Propiedades espectroscópicas	Propiedades cinéticas	Propiedades de superficie
Volumen molar y densidad	Dureza	Temperaturas de fusión y sublimación	Vibracional	Velocidad de disolución	Tensión interfacial
Índice de refracción	Compactación	Energía interna y entropía	Rotacional	Velocidad de reacción en estado sólido	Hábito cristalino
Conductividad	Velocidad de Flujo	Capacidad calorífica		Estabilidad	
Higroscopicidad		Energía Libre			
		Potencial químico			
		Actividad termodinámica			
		Presión de vapor			
		Solubilidad			

### 2.1.5 Efecto del polimorfismo en las propiedades de empacamiento y tecnológicas

Una regla general simple, propuesta hace casi 40 años<sup>14</sup>, puede ser usada para predecir el efecto del empacamiento del cristal en su compresibilidad y fuerza de unión. El polimorfo más estable es el de mayor densidad de empacamiento, por lo que es de esperarse que tenga enlaces intraparticulares más fuertes y sea la más difícil de deformar. Las propiedades mecánicas de polimorfos enantiotrópicos de tartrato de metoprolol confirman esta regla: el polimorfo de la forma I es metaestable, mientras que la forma II es la más estable a temperatura ambiente. Al evaluar comprimidos de fármaco puro de ambas formas, se encontró que la porosidad de la forma I es menor que para la

forma II, sugiriendo que el menor espesor puede atribuirse a que esta forma presenta menor fuerza en la estructura cristalina y, por lo tanto, puede deformarse más fácilmente. Otro ejemplo es el de la sulfamerazina, en la cual la forma I presenta planos deslizables y por esta razón tiene mayor plasticidad que la forma II. La alta plasticidad da como resultado una mejor compresibilidad<sup>15</sup>.

Las propiedades mecánicas de los amorfos pueden ser diferentes de las que presentan las sustancias cristalinas, debido a la presencia de un amplio espacio de empacamiento. Los atributos mecánicos de los amorfos son menos comprendidos en relación con los cristales. Las diferencias en las propiedades de dos polimorfos o de un amorfo contra las formas cristalinas pueden o no afectar la manufactura y las características físicas de las tabletas: en el caso de tabletas de metoprolol, las diferencias mecánicas de los polimorfos no afectan las propiedades adhesivas de las mismas<sup>16</sup>.

La relevancia en cuanto a las propiedades tecnológicas de los polvos involucra características de tamaño de partícula y la estructura cristalina misma, que afectan el proceso de fabricación, porque cada tipo de estructura cristalina o polimorfo presenta diferentes características de flujo y compresibilidad. El conocimiento de cada polimorfo presente permitirá diseñar procesos de fabricación eficientes y efectivos para la forma cristalina que se esté empleando<sup>17</sup>.

Los procesos de fabricación se pueden afectar por la presencia de polimorfos. En el caso de las suspensiones, si se usan formas metaestables pueden disolverse y, con el tiempo, cambiar a la forma más estable, generando cristales de otro tamaño, afectando la estabilidad y para el caso de las soluciones si se usan formas menos estables, que generalmente son la más solubles y la concentración de la solución se encuentra cercana

a la concentración de saturación, puede cristalizar con el tiempo la forma más estable. Para los supositorios, si se usan formas metaestables, estas pueden cristalizar con el tiempo, además las bases de tipo oleoso usadas en la producción de supositorios tienden a presentar también problemas de polimorfismo<sup>18</sup>.

Durante el proceso de granulación húmeda y secado es frecuente la obtención de otras formas cristalinas (Figura 2). En algunos procesos de fabricación de medicamentos se emplean métodos que involucran granulación en húmedo, este proceso puede generar las condiciones adecuadas para inducir el cambio en la estructura cristalina. Tal es el caso del clorhidrato de clorpromazina, que presenta conversión de forma II a forma I durante el proceso de granulación húmeda al realizarla con etanol<sup>19</sup>.

En el caso de la cimetidina, la forma anhidra A se convierte al hidrato de la forma B cuando hay presencia de agua en un período superior a 12 meses. Una mezcla que contiene tanto la forma A como la D, ambas anhidras, pueden convertirse completamente a la forma C en solución acuosa, así como la forma D cambiar a la forma A en una solución 50:50 metanol: agua<sup>20</sup>. Otro ejemplo es el de SQ33600, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, que al ser formulado por granulación húmeda, presenta un cambio de la forma cristalina a la amorfa, y cuando el amorfo es expuesto a condiciones de 33% y 75% de humedad relativa, el material regresa a la forma cristalina original<sup>20-22</sup>.

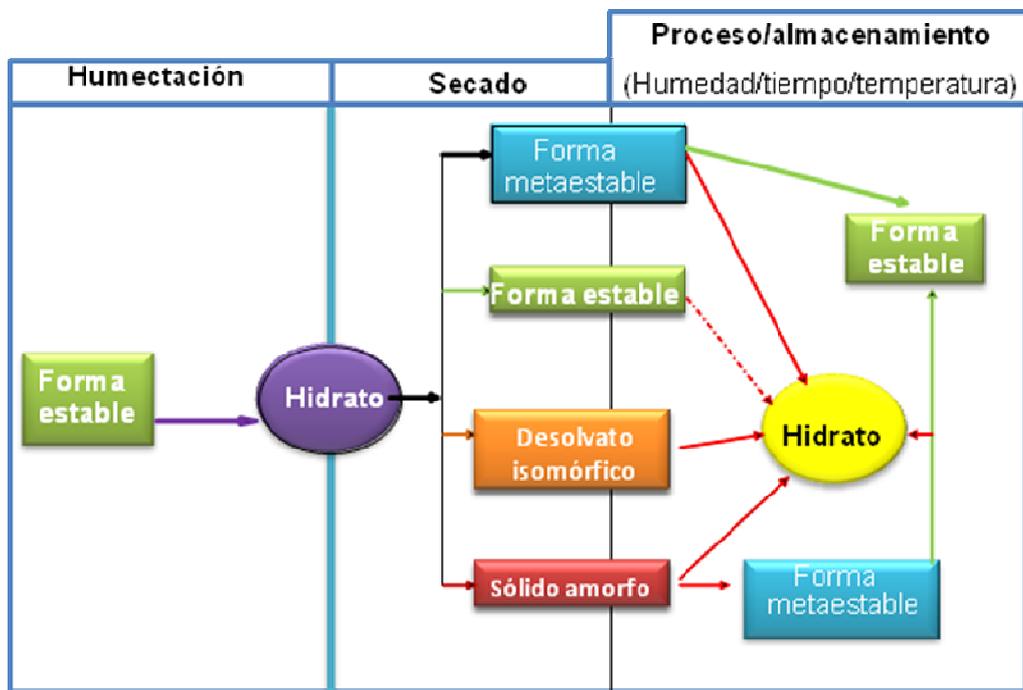


Figura 2. Posibles cambios de forma durante el proceso de granulación húmeda<sup>20</sup>

### 2.1.6 Anticipación y prevención de las transformaciones en el desarrollo de proceso

Para anticipar y para prevenir transiciones de la fase sólida durante la fabricación, es crítico conocer a fondo las formas cristalinas, la fase amorfa del fármaco, de los excipientes, así como de los mecanismos de la interconversión y las opciones del proceso. Este conocimiento es esencial para la selección racional de la forma física del fármaco, los excipientes, el proceso de fabricación, y para la selección de las condiciones apropiadas de almacenaje. En ciertos casos incluso después de definir la forma sólida y el proceso, es recomendable supervisar la forma cristalina de todas las materias primas entrantes y de las formas físicas presentes en la unidad final de dosificación. La supervisión de estos pasos y factores es especialmente importante en casos donde la disolución o la estabilidad del producto sean muy sensibles a los cambios de la fase

sólida. El rigor usado en la verificación de las transiciones dependerá del activo, de la formulación y del proceso. Para un fármaco altamente soluble, estable y biodisponible, el riesgo del cambio inducido por el proceso puede ser relativamente bajo. En algunos casos, puede ser necesario seleccionar una forma cristalina alternativa para eliminar modificaciones de la estabilidad, diferencias en el porcentaje disuelto, o transiciones debidas al proceso. Es deseable elegir la forma cristalina que es menos susceptible a las transformaciones inducidas por el calor, humedad, así como a la tensión mecánica, a fin de proporcionar las mejores características biofarmacéuticas. En ocasiones, sería conveniente elegir una sal alterna que tenga pocas formas cristalinas para reducir al mínimo transiciones inducidas por el proceso<sup>23-24</sup>.

Las transiciones de los excipientes cristalinos y su impacto en el funcionamiento del producto también han sido considerados, un ejemplo de estas transiciones se puede observar en una formulación que contenía manitol, que es un excipiente que está bien reportado como polimórfico, con cuya transición se favorecía el endurecimiento de las tabletas y el porcentaje disuelto disminuía<sup>25</sup>.

Al diseñar el proceso de fabricación para las formas de dosificación sólidas, las transformaciones inducidas por los procesos se pueden anticipar tomando como base los estudios de preformulación. Si un fármaco es sensible a la humedad o al disolvente, se puede utilizar la vía de granulación seca; si experimenta una transición indeseable durante la molienda o la compresión, la granulación por derretimiento con el excipiente puede estabilizar aún más la formulación. Puede ser posible evitar el proceso de conminución, si el tamaño y la forma de partícula pueden ser controlados durante la cristalización.

Se ha considerado que se puede utilizar la presentación en cápsula en lugar de la tableta cuando la compresión se juzga indeseable, o si se han identificado transiciones a lo largo del proceso de la tableta, sin embargo, hasta la fecha no se han evaluado las transiciones posibles durante el proceso de fabricación de una cápsula. Durante el proceso de secado, en algunos casos donde la conversión a un polimorfo enantiotrópico se presenta en la temperatura de secado, podría ser una opción mantener esta por debajo de la temperatura de la transición manteniendo una estricta vigilancia. La formulación racional y el diseño de procesos pueden reducir el riesgo de las “sorpresas desagradables” en las últimas etapas del desarrollo y aumentar la eficacia del producto nuevo<sup>23</sup>.

#### **2.1.7 Efecto del polimorfismo en las propiedades físicas y químicas**

Los cambios en la estructura interna del cristal generan diferencias en las propiedades físicas y químicas del compuesto en estado sólido, afectando su solubilidad, temperatura de fusión, dureza, reactividad química, eléctrica y óptica. Estos cambios pueden ser ventajosos en las formulaciones farmacéuticas, al poder seleccionar el polimorfo del fármaco que presenta mejores propiedades tecnológicas. A este respecto, algunos autores indican que la forma amorfa presenta mayor solubilidad que la forma cristalina, tal es el caso de novobiocina, tetraciclina y cefalexina<sup>24</sup>. Así mismo, los polimorfos presentan diferentes propiedades térmicas y espectroscópicas, tal como se reporta para la carbamazepina, cuyas diferentes formas cristalinas al ser evaluadas por calorimetría diferencial de barrido (CDB), presentaron diferentes temperaturas de fusión; el polimorfo IV mostraba una endoterma a los 185°C mientras que el polimorfo I a los 190 °C (Figura 3). Los polimorfos de carbamazepina, no sólo presentan diferentes puntos de fusión, también tienen diferentes hábitos cristalinos, para la forma I son agujas, mientras que la forma II es prismática, estas diferencias repercuten en la velocidad de humectación de los

cristales. Adicionalmente las diferencias en el hábito cristalino repercuten en el tamaño de partícula, lo que a su vez también contribuye a las diferencias en la velocidad de disolución<sup>25</sup>.

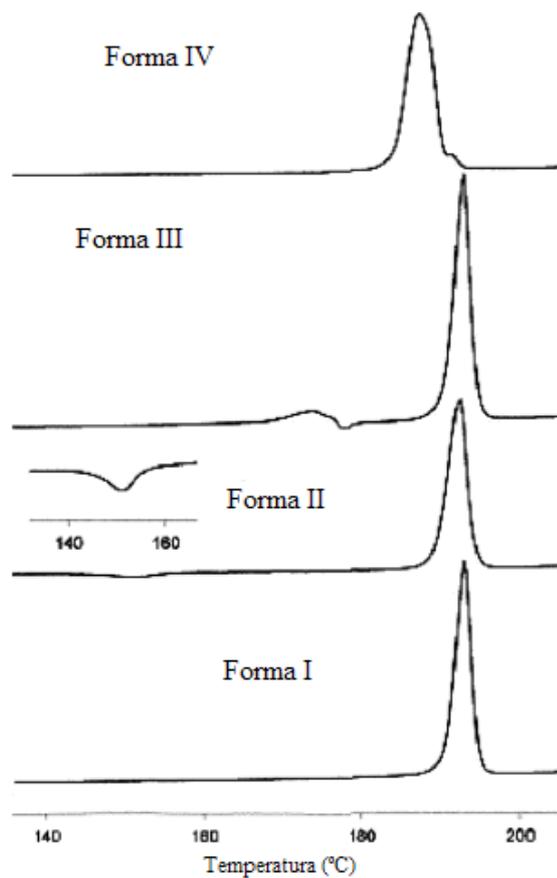


Figura 3. Determinación por CDB de polimorfos de carbamazepina<sup>25</sup>

La solubilidad entre las distintas estructuras cristalinas puede diferir hasta 10 veces, para los amorfos puede ser un rango de hasta cientos de veces mayor comparado con el cristal metaestable esto debido a las diferencia de energía de las formas físicas<sup>26</sup>. El caso más

conocido en las últimas fechas fue el del ritonavir; en el cual se descubrió una nueva forma termodinámicamente estable, la forma II, dos años después de que se lanzó el producto usando la forma I<sup>9, 26</sup>. Las dos formas cristalinas difieren substancialmente tanto en sus propiedades físicas como en la solubilidad y la velocidad de disolución. En el Cuadro 3, se muestran las diferencias de solubilidad de estas dos formas.

Cuadro 3. Perfil de solubilidad de ritonavir en varios sistemas hidroalcohólicos a 5°C.

	<b>Solubilidad</b>					
	<b>(mg/mL)</b>					
<b>Proporción Etanol/agua</b>	100/1	95/5	90/10	85/15	80/20	75/25
Forma I	90	188	234	294	236	170
Forma II	19	41	60	61	45	30

La formulación que se comercializó en un inicio, un semisólido, contenía una solución saturada de la forma I. La forma II era menos soluble en los disolventes que se emplearon, por lo que que en la manufactura del producto empleando la forma II, se obtenía una solución sobresaturada. Esto finalmente forzó al productor a retirar el producto del mercado. Dado que la forma II es más estable el producto se reformuló y en la actualidad se encuentra en forma de cápsula de gelatina blanda conteniendo esta forma polimórfica. De acuerdo con los estudios de caracterización de los polimorfos, el ritonavir presenta polimorfismo con dos redes cristalinas únicas que tienen muy diferentes propiedades de solubilidad, el polimorfo (forma II) corresponde a la conformación "cis"

brindándole una disposición más estable, por lo que es energéticamente desfavorecido en cuanto a su solubilidad<sup>26</sup>. El caso del ritonavir, obligo a generar directrices internacionales sobre la necesidad del control del polimorfismo como parte esencial de la producción de fármacos.

### **2.1.8 Efecto del polimorfismo en la estabilidad**

La estabilidad química en formas de dosificación es también una preocupación y los estudios iniciales de la compatibilidad del excipiente se realizan generalmente durante el desarrollo de la forma de dosificación. Se ha observado que diversas formas pueden tener diversas estabilidades químicas; a menudo el amorfo no solamente es menos estable físicamente (propenso a cristalización), también es menos estable químicamente. La temperatura de transición del cristal y cómo cambia con el contenido de agua, es un factor importante para la estabilidad y la formulación de los materiales amorfos. La formulación puede acelerar la degradación química como resultado de: (1) interacción con los excipientes, (2) efectos del proceso y (3) la inducción por los excipientes (no implicando reacciones químicas con los excipientes). Varias reacciones, tales como oxidación, ciclización e hidrólisis, son vías comunes en la degradación y las interacciones con excipientes, tales como rutas ácidas y del Maillard, también deben ser consideradas durante el desarrollo de la formulación<sup>27</sup>.

Los polimorfos o pseudopolimorfos de algunos fármacos presentan diferente estabilidad química, entre ellos la carbamazepina, el maleato de paroxetina, la Indometacina, la metilprednisolona, y el maleato de enalapril. La forma II de la carbamazepina presenta una fotodegradación de dos a cinco veces mayor que las formas I y III<sup>25</sup>. En general, se

ha observado que el polimorfo estable termodinámicamente es el más estable químicamente, lo cual se había atribuido a la alta densidad de empacamiento del cristal, pero recientemente se ha sugerido que existen otros factores como la optimización de la orientación de las moléculas, como son los enlaces de hidrógeno que juegan un papel fundamental en la estructura cristalina. La estabilidad de los polimorfos también puede afectar la disolución de los mismos. La fenilbutazona presenta tres polimorfos, de los cuales se sabe que el polimorfo C presenta una disolución 1.5 veces mayor que B, y la forma A 1.2 veces mayor que B. Al evaluar la estabilidad de los polimorfos en presentación de tabletas, las cuales se almacenaron por un período de 12 semanas a 40 °C, se encontró que en las tabletas conteniendo la forma C, el porcentaje de activo liberado disminuía, lo cual era debido a que el 60% se había convertido a la forma A<sup>27</sup>.

Las condiciones de almacenamiento pueden tener un papel crucial en la estabilidad de la forma cristalina. Los efectos de la humedad y de la temperatura pueden causar fácilmente la transformación entre la especie hidratada y anhidra, pero la temperatura puede también inducir transformaciones sólidas en las formas polimórficas no solvatadas.

Existen también algunas formas farmacéuticas que prestan riesgo de favorecer las transformaciones cristalinas, como lo son las suspensiones debido a los posibles fenómenos de la disolución y de la recristalización, especialmente en condiciones de temperatura elevadas.

Para la teofilina, se ha encontrado que la presión del proceso de tableteado afectó perceptiblemente la cinética de la hidratación en la tableta. La hidratación se disminuyó significativamente al aumentar la presión del tableteado. Los datos sugirieron que la hidratación de las tabletas no dependía del mecanismo de la hidratación del polvo a

granel sino de la estructura de la forma de dosificación. En otro estudio, se observó una disminución significativa del porcentaje liberado de teofilina en aquellas tabletas que contenían agujas del monohidrato<sup>27</sup>.

### 2.1.9 Efecto del polimorfismo en la cinética de disolución.

Este efecto ha sido evaluado con el mebendazol, que es un fármaco que se obtiene por recristalización y presenta tres polimorfos (A, B, C). En el estudio, se evaluaron los perfiles de disolución de estos tres polimorfos (Figura 4)<sup>28</sup>.

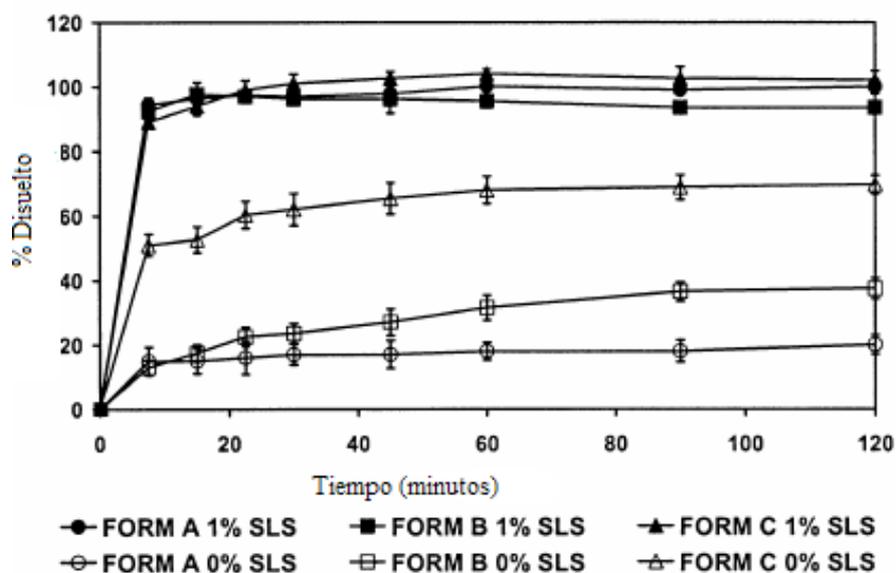


Figura 4. Perfiles de disolución de polimorfos de polvo de mebendazol en 0.1 M HCl y 0.1 M HCl conteniendo lauril sulfato de sodio (SLS) 1%.

Los perfiles de disolución se realizaron empleando el medio indicado por la USP, el cual contenía SLS al 1%, observando que bajo estas condiciones, no existían diferencias perceptibles en el porcentaje liberado entre polimorfos, por lo que se realizó la evaluación

sin la adición del tensoactivo. Cuando el SLS se eliminó del medio de disolución, el porcentaje disuelto cambió de manera que el polimorfo C se disolvió más rápidamente (70% dentro de 120 minutos) en comparación con el polimorfo B (37% dentro de 120 min) y el polimorfo A (20% dentro de 120 min). La relevancia de este estudio radica en que los datos de solubilidad no se correlacionan con los datos de disolución, estudios previos habían demostrado que el polimorfo B tenía mayor solubilidad en agua a 37°C, quedando claro que la forma C es la que presenta mejores características de disolución, y precisamente ésta es la que tiene eficacia *in vivo*.

Es trascendente mencionar que, en el caso de fármacos para los cuales se ha demostrado que uno de los polimorfos es el terapéuticamente activo, se pueden proponer modificaciones en el medio de disolución para con ello determinar la diferencia en los perfiles de disolución.

En otro estudio, se compararon muestras de oxitetraciclina proveniente de seis cuñetes diferentes, encontrando que cuatro de ellos contenían la forma B y dos la forma A. Prepararon tabletas con ambos polimorfos y se evaluó la disolución; las tabletas con la forma A tenían menos del 55% disuelto a los 30 minutos, mientras que en las otras se encontró el 95% disuelto, aproximadamente a los 30 minutos. Las diferencias en los perfiles de disolución fueron atribuidas a los polimorfos los productos contenían; sin embargo, las propiedades fisicoquímicas de la materia prima cuando se analizaron las muestras no mostraron ninguna diferencia importante con respecto a DSC, IR, en la disolución de los polvos sólo o el tamaño de partícula. Por otra parte, las diferencias macroscópicas de polimorfos eran observables a simple vista, la coloración del activo en forma A era de un color más intenso (amarillo oscuro) mientras que aquellas que contenían forma B eran de color amarillo claro. Además de las diferencias visuales en los

polimorfos de oxitetraciclina, también diferencias en su capacidad higroscópicas, siendo la forma B la más susceptible. Aunado a estas diferencias, las muestras revelan características específicas a la difracción de rayos X. Las dos formas polimórficas tenían diferentes propiedades de disolución en agua o en 0,1 N de ácido clorhídrico. Esta diferencia fueron sustanciales cuando se comparó la disolución de los comprimidos, lo que permitió la conclusión de que la forma A que eran menos soluble que la forma B (ésta forma resulto ser 28 veces mayor en agua a temperatura ambiente)<sup>29</sup>.

#### **2.1.10 Efecto del polimorfismo en las propiedades farmacodinámicas.**

El primer reporte del efecto del polimorfismo en las propiedades farmacodinámicas de palmitato de cloranfenicol, demostró que el polimorfo A, no presentaba el efecto terapéutico, mientras que al administrar el polimorfo B sí había efecto. En el caso de la novobiocina, se reportó que el amorfo es el que presenta la acción terapéutica al ser comparado con el metaestable<sup>26</sup>. Para el caso del mebendazol, se ha reportado que la forma C es la terapéuticamente favorable<sup>28</sup>.

En un estudio en el cual se evaluó la actividad nematocida de un nuevo fármaco, FP1022A, se observó que el amorfo presentaba el mejor efecto, lo que estaba estrechamente relacionado con la solubilidad, ya que este amorfo al ser más soluble que los polimorfos, presentaba una mayor biodisponibilidad al ser administrado por vía oral<sup>30</sup>.

#### **2.1.11 Efecto del polimorfismo en la biodisponibilidad**

Para que un fármaco produzca su efecto, debe alcanzar concentraciones terapéuticas, las cuales se ven influenciadas por los procesos de disolución y absorción. Durante este último proceso, existen diferentes factores que pueden modificar la proporción de fármaco biodisponible, como es el caso del palmitato de cloramfenicol, el cuál debe hidrolizarse

por las esterasas intestinales para poder ser absorbido. En un estudio *in vitro* con pancreatina, se demostró que la hidrólisis es polimorfo-dependiente, ya que el polimorfo B se hidroliza totalmente mientras que el polimorfo A se hidroliza en una pequeña proporción. Este efecto está directamente relacionado con la solubilidad, ya que la forma B es más soluble que la forma A, y es por ello que, al ser hidrolizado, se absorbe en mayor proporción y presenta mejor actividad *in vivo*<sup>5</sup>. Otro caso en el que el polimorfismo ha modificado la biodisponibilidad del fármaco es la oxitetraciclina, en la evaluación de 16 lotes de cápsulas de preparados con materia prima de 13 proveedores diferentes, se encontró que en siete de los lotes evaluados, los niveles en plasma estaban por debajo de la concentración mínima aceptada, lo cual coincidía con las diferencias encontradas *in vitro*, las cuales fueron atribuidas a la presencia de polimorfos<sup>32</sup>. Desafortunadamente, estos datos no se pueden generalizar, ya que existen fármacos en los que, a pesar de las diferencias de solubilidad, no hay diferencias significativas en los niveles plasmáticos de fármaco, y por ende en el efecto terapéutico. Tal es el caso del ácido mefenámico, el cual tiene dos polimorfos con distintos valores de solubilidad pero datos idénticos de concentración plasmática<sup>31</sup>.

### **2.1.12 Técnicas para evaluar el polimorfismo.**

Desde el descubrimiento de la presencia de distintos arreglos cristalinos para una molécula, se han utilizado distintas técnicas analíticas para su caracterización. La técnica confirmatoria es la difracción de rayos X, ya que determina las diferencias en empaquetamiento y en conformación. En algunos casos no es posible obtener los cristales con la calidad necesaria para realizar un análisis estructural, en estos casos se pueden emplear técnicas alternativas como análisis termico (AT) y técnicas espectroscópicas (Raman o Infrarrojo).

- Microscopía.

Generalmente los polimorfos difieren en su morfología y este es un análisis preliminar para monitorear la cristalización. Los cristales del polimorfo pueden ser observados por microscopía óptica o electrónica, pero se recomienda su uso en combinación con alguna otra técnica<sup>33</sup>.

- Espectroscopía vibracional.

Los métodos de espectroscopía vibracional más empleados en la caracterización de polimorfos son la espectroscopía de Infrarrojo y la espectroscopía Raman. Ambas técnicas ofrecen información de la estructura y la conformación molecular en el estado sólido provista por la vibración de los átomos<sup>34</sup>.

- Difracción de rayos X.

La difracción de rayos X (PXRD) es una técnica sumamente empleada en la caracterización de estructuras polimórficas, debido a que puede mostrar diferentes señales para compuestos que tienen diferente arreglo espacial de los átomos en estado sólido. Los avances en esta técnica permiten obtener datos de manera rápida con cantidades pequeñas de muestra (< 1mg)<sup>34, 35</sup>.

- Calorimetría diferencial de barrido.

La técnica de calorimetría diferencial de barrido mide la cantidad de energía absorbida o liberada por una muestra al ser calentada, enfriada o analizada a temperatura constante. Esta energía está relacionada con el flujo de calor entre el equipo y la muestra analizada. Los datos termodinámicos que provee este método incluyen el punto de fusión, la capacidad calorífica y el calor de fusión así como las transiciones polimórficas que

Influencia del polimorfismo en las propiedades tecnológicas y disolución *in vitro* de cápsulas de gelatina dura de Indometacina o Sulindaco.

---

ocurren al compuesto, posteriores al punto de fusión<sup>3</sup>. Esta técnica es sólo presuntiva de polimorfismo, no confirmatoria.

## **2.2 PROPIEDADES TECNÓLOGICAS DE FÁRMACOS EN ESTADO SÓLIDO.**

Las propiedades tecnológicas que se afectan con los cambios en polimorfismo a son la densidad, reología y mecánica. Estas repercuten directamente en la manufacturabilidad y los atributos de las formas farmacéuticas obtenidas.

### **2.2.1 Propiedades de densidad.**

La densidad de los polvos en el área farmacéutica puede delimitar la ruta de fabricación o el uso del equipo de manufactura a emplear, dado que esta repercute en la reología del material sólido y afectará la eficiencia de las operaciones del proceso (por ejemplo la velocidad de un proceso de tableado)<sup>36-38</sup>. Además esta propiedad afecta también la dosificación de ingrediente activo en una forma farmacéutica. Si bien la densidad tiene una gran trascendencia en el proceso farmacéutico, también la tiene desde el punto de vista químico, ya que ésta es reflejo de algunas otras propiedades como a celda unitaria, así como interacciones inter e intramoleculares. Ejemplo de ello es el caso de los cuatro polimorfos de un derivado del ácido nicotínico, 2-MPNA, en el cual se han demostrado que cada polimorfo tiene un diferente patrón de unión de hidrógeno en las estructuras cristalinas lo que repercute en su densidad por las diferencias que existen en el empaquetamiento cristalino<sup>39</sup>.

La densidad es una de las tres propiedades de los sólidos a granel que hay que medir para calcular el flujo de masa en una tolva y evitar obstruir la salida. Durante los estudios de formulación farmacéutica es necesario conocer los datos de las densidades verdadera, aparente y compactada de los polvos farmacéuticos a emplear en una formulación. Los , datos experimentales de densidad, también permiten conocer la porosidad de una

sustancia y tener bases para poder explicar diferencias en la solubilidad de diferentes formas cristalinas<sup>40</sup>.

### **2.2.2 Propiedades reológicas.**

La mayoría de los procesos farmacéuticos involucrados en la fabricación de formas de dosificación sólidas están relacionados con las propiedades de flujo del polvo, por lo menos para algunos de los pasos intermedios. La dosificación y por lo tanto el efecto farmacológico de un ingrediente activo son dependientes, por ejemplo, de la capacidad del polvo para ser alimentado en el sistema antes de ser comprimido.

Las determinaciones reológicas son una herramienta eficaz para determinar el flujo de los materiales, así como su deformación y con ello mejorar la eficiencia del proceso farmacéutico. El análisis de las propiedades reológicas básicamente se realiza para conocer el flujo de un polvo, como control de calidad de un ingrediente activo y de las etapas de un proceso de producción (mezclado, granulado, llenado, etc.) y para conocer el efecto de diferentes parámetros modificados en una formulación en su calidad y eficacia; ya que es bien conocido que las propiedades reológicas del polvo pueden contribuir o regir las propiedades de la formulación a ser fabricada. Es bien conocido que las propiedades de flujo están influidas por la densidad, además de ser impactado por otros factores como pueden ser interacciones intermoleculares<sup>42</sup>.

Cuando existen problemas de flujo, es decir un flujo pobre, puede causar puentes, ángulos, agujeros e incluso movimientos desiguales dentro de los equipos, lo que impactará en la uniformidad de peso durante las operaciones como compactación de la tableta o el llenado de las cápsulas<sup>43</sup>. Algunas de las propiedades mecánicas más relevantes a evaluar en para la caracterización del polvo pueden ser índice de fluidez y el

ángulo de reposo. Los cuáles al ser evaluados de forma conjunta con las propiedades mecánicas permitirán dar una predicción de posibles problemas en tolvas o en equipos de llenado de cápsulas.

### **2.2.3 Propiedades mecánicas.**

Las propiedades mecánicas de los fármacos en estado sólido juegan un papel crítico en el proceso de compactación. Las diferentes propiedades mecánicas que las sustancias cristalinas pueden tener pueden causar problemas en un escalamiento, o en la transferencia en los laboratorios, ya sea a nivel piloto o a nivel de producción, lo que implicaría cambios en el equipo, en el proceso y que influye evidentemente en la calidad de los productos obtenidos<sup>44</sup>.

Dentro de las propiedades mecánicas más relevantes para caracterizar se pueden mencionar el índice de compresibilidad, que brinda información de la capacidad de deformación local del material.

Debido a lo anterior, es necesario que, previo a la puesta en marcha de un proceso de producción de formas farmacéuticas sólidas, se realice un estudio de caracterización de los polvos con los que se trabajara para poder entender y controlar la calidad del producto obtenido, e incluso predecir cuáles serían los resultados posibles antes cambios deliberados o fortuitos.

## **2.3 PROPIEDADES BIOFARMACEÚTICAS DE FÁRMACOS EN ESTADO SÓLIDO**

Las propiedades biofarmacéuticas afectan a la capacidad de los fármacos para llegar a la circulación sistémica, siendo dos de las propiedades más importantes la solubilidad y la permeabilidad intestinal, siendo preferible que la solubilidad sea alta de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica.

### **2.3.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica**

Un requisito primordial en el diseño de fármacos, es conocer las propiedades biofarmacéuticas de solubilidad y permeabilidad de los candidatos, debido a que estos parámetros pueden emplearse como predictores de biodisponibilidad. La relevancia de estas propiedades fue plasmada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), el cual categoriza a los fármacos en cuatro clases con base en la evidencia científica de su solubilidad acuosa y su permeabilidad. Inicialmente este sistema fue implementado por la (Food and Drug Administration) FDA en 2000, para exentar de los estudios de bioequivalencia a los medicamentos que contuviesen un principio activo cuyas características correspondieran a la clase I<sup>45</sup>.

Un fármaco se considera altamente soluble cuando la dosis más alta del fármaco es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en el rango de pH 1-7.5. El volumen de 250 ml se deriva de protocolos de estudios de bioequivalencia típicos que establecen la administración del medicamento a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente 8 onzas) de agua. La alta solubilidad de un fármaco asegura que la solubilidad no es el paso limitante de la absorción. Un requisito del SCB es determinar la solubilidad del fármaco en el equilibrio, bajo condiciones de pH fisiológicos. De acuerdo a la FDA, el perfil de solubilidad - pH deberá determinarse a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  en un medio acuoso

con soluciones amortiguadoras de pH 1-7.5; evaluando la solubilidad en un número suficiente de valores de pH, basándose en las características de ionización de la sustancia a evaluar. Por ejemplo, si el pKa de un fármaco está en el rango de 3-5, se podrá determinar la solubilidad a  $\text{pH} = \text{pKa}$ ,  $\text{pH} = \text{pKa} + 1$ ,  $\text{pH} = \text{pKa} - 1$ , y a  $\text{pH} = 1$  y 7.5. Se recomienda un mínimo de tres análisis en cada condición de pH. En algunos casos puede ser necesario hacer el estudio a un pH adicional para obtener un cálculo de solubilidad confiable. Se deberá verificar el pH de la solución después de agregar el fármaco a la solución amortiguadora. Se debe determinar la concentración del compuesto en las soluciones amortiguadoras seleccionadas usando un método analítico indicador de estabilidad validado que pueda diferenciar entre el fármaco y sus productos de degradación<sup>45</sup>.

La determinación de la permeabilidad se basa en la medida de indirecta de la absorción de un fármaco (fracción de dosis absorbida, no BA sistémica) y puede llevarse a cabo empleando estudios de balance de masa en humanos. Como alternativa, se pueden usar sistemas no humanos capaces de predecir la medida de absorción del fármaco en el humano. Entre las principales alternativas se encuentran, la perfusión *in situ* en intestino de rata y los modelos celulares como la línea Caco-2 y la línea celular MDCK. Ante la ausencia de evidencia que sugiera que el fármaco es inestable en el tracto gastrointestinal, se considera que el fármaco es altamente permeable cuando la medida de absorción en el humano es del 90% o más, en base a la determinación de balance de masa o comparada con una dosis de referencia intravenosa. La alta permeabilidad de un fármaco asegura que será completamente absorbido durante su tránsito por el tracto gastrointestinal.

De acuerdo al SCB, los fármacos se clasifican en cuatro categorías (Figura 5)<sup>46</sup>:

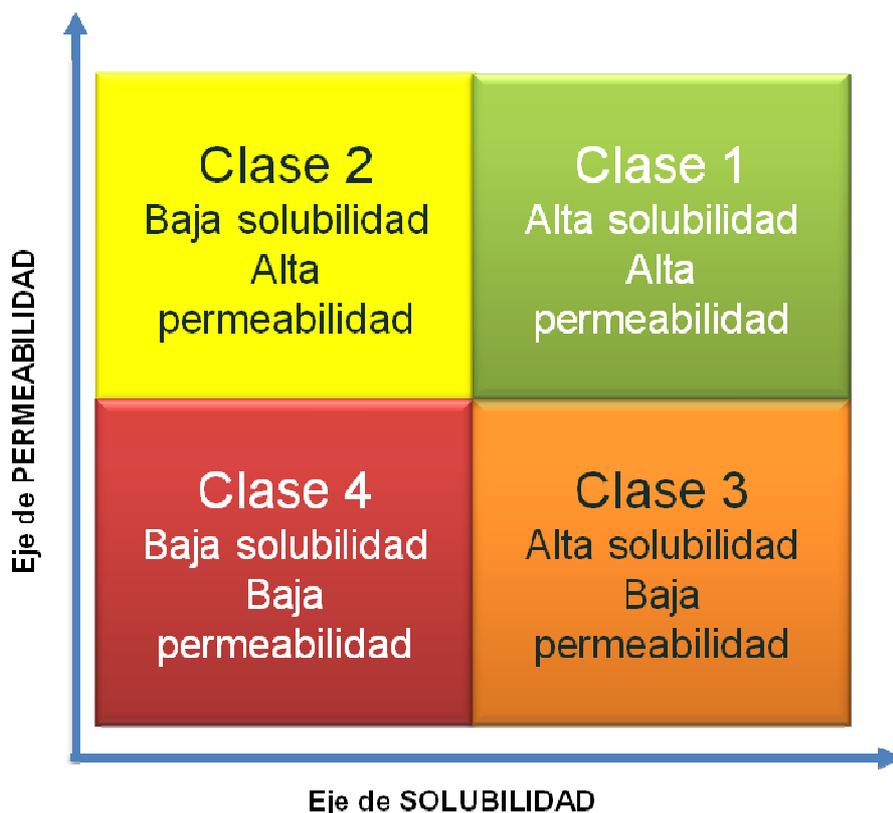


Figura 5. Sistema de clasificación biofarmacéutica

De acuerdo con lo anterior:

Fármacos pertenecientes a la clase 1 (alta solubilidad y alta permeabilidad). Si se formulan como productos de liberación inmediata, si la velocidad de disolución excede la velocidad de vaciado gástrico, se podría esperar un 100% de absorción más de un 85% del producto se ha disuelto a los 30 minutos en valores de pH que simulan las condiciones del tracto gastrointestinal.

Fármacos que pertenecen a la Clase 2 ( baja solubilidad y alta permeabilidad). La biodisponibilidad de estos fármacos está limitada por la velocidad de disolución, la cual limita su absorción aún cuando sean altamente permeables.

Fármacos pertenecientes a la Clase 3: ( alta solubilidad - baja permeabilidad). Engloban aquellos activos que son incapaces de penetrar la membrana intestinal lo suficientemente rápido para poder tener una absorción completa.

Fármacos que pertenecen a la Clase 4 (baja solubilidad - baja permeabilidad). En este caso la solubilidad y la permeabilidad son procesos limitantes para la absorción completa; por lo tanto son fármacos de baja biodisponibilidad oral. Estos fármacos pueden presentar gran variabilidad inter e intraindividual en estudios de bioequivalencia<sup>47</sup>.

### **2.3.2 Solubilidad.**

La solubilidad se evalúa experimentalmente a partir de la determinación de la concentración de un compuesto en solución, después de adicionar una cantidad excesiva del sólido en el medio. La solubilidad se ve afectada por las propiedades del estado sólido del fármaco, por ejemplo impurezas, solvatos, contenido de amorfo y polimorfismo<sup>48</sup>.

- Métodos experimentales

Existen diferentes alternativas para determinar la solubilidad, entre las que se encuentran: el método de frasco agitado (Shake-Flask Method), métodos turbidimétricos, métodos potenciométricos, método de dilución acuosa y método de cosolvente, por citar algunos. Cada uno de ellos presenta ventajas y desventajas. La FDA recomienda el uso del

método clásico del frasco agitado. La determinación de la solubilidad por este método se realiza en un solo pH a la vez y se requiere alcanzar el equilibrio. Es un proceso simple en el cual el fármaco es adicionado a una solución amortiguadora (en un matraz o recipiente de vidrio) hasta que ocurra la saturación, La agitación debe ser constante, al igual que la temperatura. Posteriormente se realiza una microcentrifugación o microfiltración, se determina la concentración de la sustancia en la solución por detección con espectrofotometría de ultravioleta (UV), o cromatografía de líquidos de alta resolución. El método del frasco agitado, requiere largos períodos para alcanzar el equilibrio (24-72 horas) y la composición del medio en el cuál se realiza la prueba puede ser limitante para este equilibrio. Se sugiere que esta prueba se realice sin cosolventes orgánicos, y en el caso de emplearlos, no deberán exceder el 5%. Para el caso de DMSO (cosolvente ampliamente empleado en estudios de solubilidad y permeabilidad) se ha reportado que puede incrementar la solubilidad significativamente<sup>49</sup>.

- **Número de dosis.**

Para que un fármaco pueda pasar a través de una barrera fisiológica, debe estar disuelto o en solución. Un modelo sencillo, para predecir la absorción, es el número de dosis (Do).

El **número de dosis (Do)** evalúa si la dosis humana prevista (AHD) del fármaco estará disuelto en el volumen disponible. Es evidente que el volumen de fluido disponible para disolver el fármaco es el más crítico. Para la vía oral, se considera un volumen de 250 mL. Para una vía diferente a la oral, la solubilidad es un parámetro muy restrictivo, esto es debido a que las diferencias de volumen para disolver el fármaco son menores, por ejemplo en el caso de vía nasal el volumen disponible es de 0.2 mL, mientras que para la

vía vaginal es de 1.2 mL. Si el valor de  $D_0$  es menor a 1 indica que la solubilidad no es un problema, mientras que los valores mayores de 1, denotan que el fármaco es de baja solubilidad<sup>50</sup>. Sin embargo, es relevante mencionar, que  $D_0$  ha tenido mayor interés para la vía oral.

### **2.3.3 Disolución.**

Es el proceso por el cual la sustancia sólida (soluto), se dispersa en el disolvente molecularmente, dando origen a una solución homogénea. En el proceso de disolución, está involucrada la liberación y solubilidad de un fármaco contenido un medicamento. Cuando el proceso de disolución de un fármaco presenta una cinética lenta y un proceso rápido de absorción, se establece que la disolución es el paso limitante que puede modificar biodisponibilidad. Esto es particularmente relevante en fármacos pocos solubles en agua. Por lo tanto la disolución del principio activo es el resultado de un proceso global, como se observa en la Figura 6<sup>51, 52</sup>. En el caso de las formas farmacéuticas sólidas, cuando el proceso de disolución es mucho más lento (menos de 1/20) en comparación a los procesos de desintegración y disgregación de las formas de dosificación y al de absorción del fármaco, la velocidad de disolución, controla completamente la etapa de absorción, por lo tanto el inicio e intensidad del efecto farmacológico<sup>52, 53</sup>.

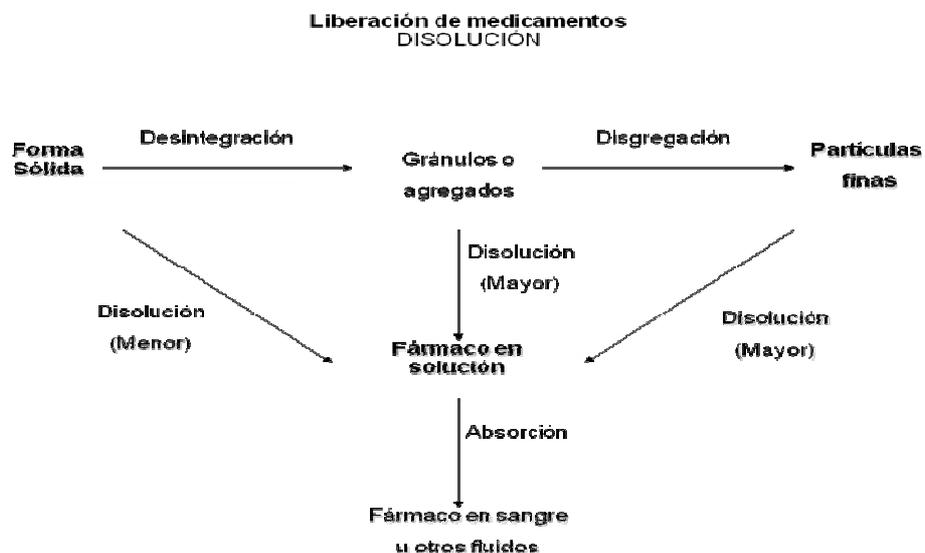


Figura 6. Disolución de formas farmacéuticas sólidas

Con base en la liberación del fármaco de la forma farmacéutica, los productos se clasifican como disolución rápida o muy rápida lo cual sirve como herramienta de acuerdo al SCB para justificar las solicitudes de bioexenciones, entendiéndose por:

**Disolución muy rápida:** Cuando más del 85% de la cantidad declarada se disuelve dentro de los 15 min. en soluciones amortiguadoras a pH 1.2, 4.5 y 6.8, usando el aparato II a 75 rpm o alternativamente el aparato I de la USP a 100 rpm.

**Disolución rápida:** Cuando más del 85% de la cantidad declarada se disuelve dentro de los 30 min. en soluciones amortiguadoras a pH 1.2, 4.5 y 6.8 usando el aparato II a 75 rpm o alternativamente el aparato I de la USP a 100 rpm.

- Disolución intrínseca

La velocidad de disolución intrínseca se define como la velocidad de disolución de una sustancia pura por unidad de tiempo, bajo condición de área superficial constante. Este

parámetro ha sido empleado para predecir si un fármaco puede presentar problemas de biodisponibilidad, considerando que si la constante de velocidad es menor de  $0.1 \text{ mg/min}\cdot\text{cm}^2$  en el rango de pH de 1 a 8 es posible que existan problemas de absorción mientras que un valor de  $1 \text{ mg/min}\cdot\text{cm}^2$  representa que no habrá problemas de absorción atribuibles a la disolución del activo<sup>53</sup>.

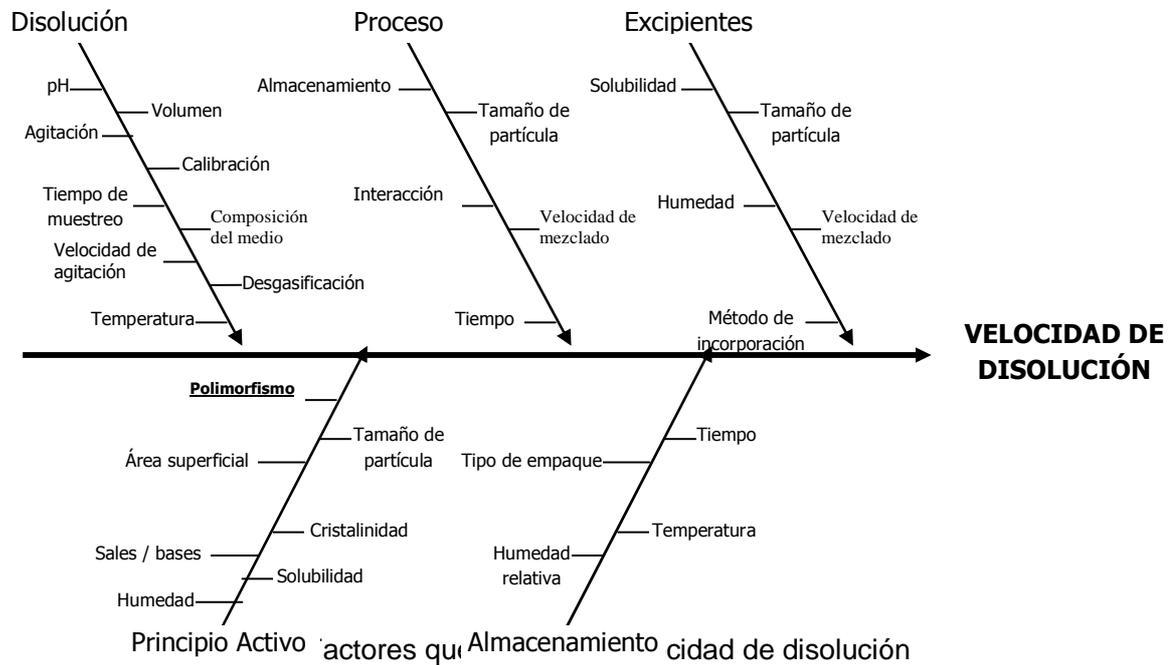
- Perfil de disolución

La forma más adecuada de establecer las características de liberación de un fármaco a partir de la forma farmacéutica, es mediante la evaluación del perfil de disolución. Para realizar esta prueba deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero), que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta<sup>51, 52</sup>.

- Factores que afectan la velocidad de disolución<sup>54-57</sup>

La cinética de disolución de una sustancia o forma farmacéutica está sujeta a la influencia de varios factores fisicoquímicos, los cuales se presentan en la Figura 7.

Influencia del polimorfismo en las propiedades tecnológicas y disolución *in vitro* de cápsulas de gelatina dura de Indometacina o Sulindaco.



- Importancia de la prueba de perfil de disolución<sup>56-58</sup>
  - Es un parámetro de control de calidad para la reproducibilidad del lote.
  - Evaluar la calidad de un producto farmacéutico.
  - Mejorar la formulación para modificar las propiedades fisicoquímicas intrínsecas.
  - Es una prueba importante para la intercambiabilidad de fármacos.
  - Es un requisito regulatorio en las pruebas de evaluación de formas farmacéuticas sólidas.

- Métodos de evaluación de perfiles de disolución

Existen diferentes métodos para establecer las características de los perfiles de disolución de un fármaco a partir de la forma farmacéutica. Algunos de los métodos más empleados son:

a) Métodos modelo dependiente

b) Métodos modelo independiente

- Métodos modelo dependiente:

Estos métodos cuentan con un modelo matemático que representa el fenómeno de disolución. Una vez ajustados los datos al mejor modelo se determinan los parámetros derivados del mismo. Los más empleados son los siguientes<sup>55, 56</sup>:

- Orden Cero representando por la ecuación  $Q_t = Q_0 + K_0 t$
- Primer orden representando por la ecuación  $\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 t$
- Hixon-Crowell representando por la ecuación  $Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_s t$
- Higuchi representando por la ecuación  $Q_t = K_h \sqrt{t}$
- Weibull representando por la ecuación  $\text{Log} [-\ln(1 - (Q_t - Q_a))] = \beta \cdot \log t - \log \alpha$
- Korsmeyer –Peppas, representado por la ecuación:  $M_t/M_\infty = K t^n$

- Métodos modelo independiente:

Los momentos estadísticos se basan en el supuesto movimiento individual de una molécula de un fármaco a través de un sistema que está gobernado por la probabilidad.

Para caracterizar la distribución de las frecuencias, por medio de momentos estadísticos se emplea el tiempo medio de disolución (MTD por sus siglas en inglés), el cual representa el tiempo promedio que les toma a las moléculas pasar del estado sólido a la disolución<sup>57, 58</sup>. La ecuación matemática que representa al TMD es:

$$MDT = \frac{\sum_{j=1}^n \hat{t}_j \Delta M_j}{\sum_{j=1}^n \Delta M_j}$$

Otra alternativa en los métodos modelo independiente es el método de Moore y Flanner, también conocido como factor de diferencia y factor de similitud ( $f_1$  y  $f_2$ ), el cual se utiliza para comparar los perfiles de disolución de un producto de prueba contra el de referencia.

El factor de diferencia ( $f_1$ ) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

$$f_1 = [(\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|) / (\sum_{t=1}^n R_t)] \times 100$$

donde  $n$  es el número de puntos temporales,  $R_t$  es el valor de disolución de la tanda de referencia (anterior al cambio) en el tiempo  $t$ , y  $T_t$  es el valor de disolución de la tanda de prueba (posterior al cambio) en el tiempo  $t$ .

El factor de similitud ( $f_2$ ) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas.

$$f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

Para que las curvas se consideren similares, los valores de  $f_1$  deberán estar cerca de 0, y los valores de  $f_2$  deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de  $f_1$  de hasta 15 (0-15) y los valores de  $f_2$  mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas.

Este método modelo independiente es el más utilizado para la comparación de los perfiles de disolución cuando se cuenta con tres o más datos de disolución. También deberá considerarse las siguientes recomendaciones como sugerencias adicionales para el enfoque general:

- Las mediciones de disolución de los productos de prueba y referencia deberán realizarse bajo exactamente las mismas condiciones.

Los tiempos de muestreo para ambos perfiles deberán ser los mismos (p.ej., 15, 30, 45, 60 minutos).

- Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% del producto de referencia.

- Dado que el cálculo se lleva a cabo con los valores promedio, el coeficiente de variación en el primer tiempo de muestreo (p.ej., 15 minutos) no deberá ser mayor al 20%, y en subsiguientes no deberá ser más del 10%<sup>45</sup>.

## 2.4. FÁRMACOS ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINES).

Los AINES son el grupo de fármacos más empleado a nivel mundial, se estima que son consumidos por el 1.5% de la población mundial, con ventas anuales superiores \$6,000,000,000 de dólares<sup>61-63</sup>. Estos fármacos constituyen un grupo heterogéneo donde la única relación química que existe entre las sustancias es que muchas de ellas son ácidos orgánicos. Desde fines del siglo XIX hasta la actualidad no han cesado de introducirse en terapéutica muchos fármacos con acciones analgésicas, antipiréticas o antiinflamatorias semejantes a la aspirina y que comparten su mecanismo de acción, aun siendo de estructura química muy diversa. El grupo de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos está integrado por compuestos de naturaleza química diferente, y de acuerdo a esto se pueden clasificar de la siguiente manera:

- Derivados del ácido salicílico
  - ❖ Acetilsalicilato de lisina
  - ❖ Diflusinal
  - ❖ Salicilato de sodio
  - ❖ Trisalicilato de magnesio y colina\*
  - ❖ Salsalato\*
  - ❖ Sulfasalazina
  - ❖ Olsalazina\*
- Derivados del para-aminofenol
  - ❖ Paracetamol (acetaminofeno)
  - ❖ Propacetamol\*

- Derivados de la fenilpirazolona
  - ❖ Metamizol
  - ❖ Metamizol sódico
- Fenamatos o Derivados del ácido N-arilantranílico.
  - ❖ Ácido meclofenámico
  - ❖ Ácido mefenámico
  - ❖ Ácido niflúmico\*
- Profenos o Derivados del ácido fenilpropiónico
  - ❖ Carprofeno\*\*
  - ❖ Fenoprofeno\*
  - ❖ Flurbiprofeno
  - ❖ Indoprofeno\*
  - ❖ Ketoprofeno
  - ❖ Loxoprofeno
  - ❖ Microprofeno\*
  - ❖ Ibuprofeno
  - ❖ Naproxeno
  - ❖ Suprofeno\*
  - ❖ Ácido tiaprofénico
  - ❖ Pranoprofeno
- Derivados del ácido indolacético
  - ❖ Etodolaco
  - ❖ Sulindaco
  - ❖ Indometacina

- Derivados del ácido enólico
  - ❖ Oxicam (piroxicam, metoxicam)
  - ❖ Pirozolidindionas (fenilbutazona, oxifenbutazona).

Los productos indicados con \* son aquellos que no están en venta en México pero sí en el extranjero y el producto \*\* es sólo de uso veterinario.

Los distintos grupos de AINES presentan diferentes características de solubilidad, disolución intrínseca, permeabilidad, etc. Se ha reportado que el 70% de los AINES presentan polimorfismo (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, fenilbutazona, indometacina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, benoxaprofeno, diflusinal, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, sulindaco, naproxeno, ibuprofeno, acemetacina, diclofenaco, fenbufeno, ácido niflúmico) lo que puede causar diferencias en sus efecto terapéutico, y en sus características tecnológicas<sup>64-67</sup>.

#### **2.4.1 Indometacina.**

La Indometacina es un fármaco analgésico antiinflamatorio no esterooidal desarrollado por Laboratorio Merck Sharp and Dohme. Ha sido ampliamente empleado para el tratamiento de artritis reumatoide severa, artritis reumatoide juvenil moderada o intensa, osteoartritis, artropatía degenerativa de la cadera, artritis gotosa aguda, trastornos músculo-esqueléticos, inflamación, dolor y tumefacción consecutivos a operaciones ortopédicas o a maniobras de reducción e inmovilización de fracturas o luxaciones. También se ha empleado en pacientes pediátricos en el tratamiento de postoperatorio de edema macular agudo<sup>67</sup>.

- Propiedades físicas y químicas

La Indometacina (1-(*p*-clorobencil)-5-metoxi-2-metilindol-3-ácido acético; ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético; ácido 1-(*p*-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metoxi-2-metil-3-indoacético) es un polvo amarillo pálido a amarillo intenso, cristalino, inodoro (Figura 8). Puede ser identificado por espectrofotometría a una longitud de onda de 230 nm en etanol. Fuentes compéndiales indican que el máximo de absorbanza se presenta a una longitud de onda de 318 nm en solución metanólica de HCl 0.1 N. El valor de pKa reportado es de 4.5<sup>68, 69</sup>.

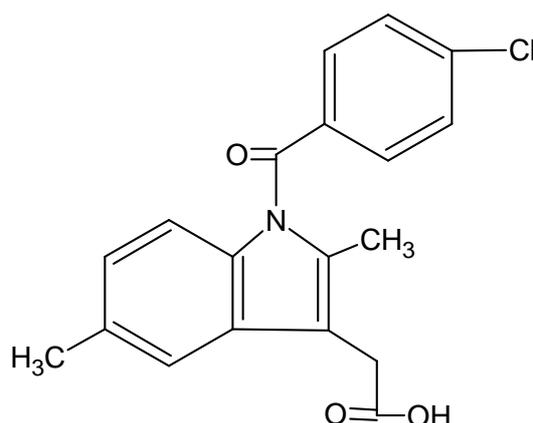


Figura 8. Estructura de Indometacina

Su solubilidad en agua es baja 0.4 mg/100 mL a 25 °C, aunque se han reportado diferentes valores de solubilidad dependiendo de la forma cristalina evaluada. En la bibliografía se reportan los siguientes morfos de Indometacina con sus correspondientes puntos de fusión; Forma I (160-161°C), Forma II (152-154°C), Forma III (148-149°C), Forma IV (134°C), Forma V pseudopolimorfo (95°C) y un Amorfo (55-57°C). Mientras los

polimorfos III, IV, V y amorfo no tienen interés por su inestabilidad. La Forma I, de más alto punto de fusión y menor solubilidad es, por consiguiente, la termodinámicamente más estable. Sin embargo, la Forma II fue, históricamente, la primera en sintetizarse y así fue empleada coexistiendo, posteriormente, con la I<sup>69-71</sup>.

- Propiedades biofarmacéuticas

Es un ácido débil, químicamente y metabólicamente estable, que dentro del sistema de clasificación biofarmacéutica se considera de clase II (altamente permeable y poco soluble). Para este tipo de fármacos la velocidad de absorción oral está limitada por la velocidad de disolución de la forma farmacéutica en el tracto gastrointestinal. Su baja solubilidad es una de las propiedades no deseables del fármaco ya que ésta aumenta el riesgo del daño de la mucosa gastrointestinal por el contacto prolongado durante el proceso de solubilización<sup>72</sup>.

En cuanto a su permeabilidad, se ha encontrado que la Indometacina es un fármaco de alta permeabilidad; algunos estudios preliminares indican que la Indometacina no es transportada activamente en células Caco-2<sup>73</sup>. Además, concentraciones mayores a 500  $\mu\text{M}$  pueden dañar la monocapa de células Caco-2, por lo tanto afectar la resistencia transepitelial y con ello el transporte paracelular<sup>74</sup>. Estudios recientes han demostrado que la Indometacina es un inhibidor de numerosos transportadores como el transportador de cationes orgánicos humano (hOCT1 y hOCT2) y un sustrato de transportador de aniones orgánicos (hOAT1 y hOAT3)<sup>75</sup>. El fármaco tiene una vida media biológica de aproximadamente 5 a 10 horas y un aclaramiento plasmático de 1 a 2.5 ml/kg/min<sup>76</sup>.

### 2.4.2 Sulindaco.

El Sulindaco (ácido *cis*-5-fluor-2-metil-1-[(*p*-metilsul) bencil-idenil]-3-idenilacético) es un fármaco con actividad antiinflamatoria y antipirética, su actividad farmacológica es similar a la de la Indometacina pero ha mostrado menores lesiones gastrointestinales (Figura 9)<sup>77</sup>.

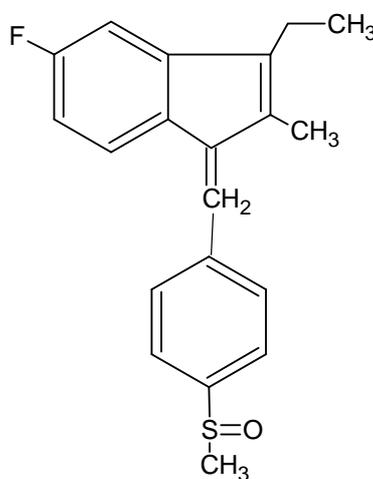


Figura 9. Estructura de Sulindaco

- Propiedades fisicoquímicas

Es un polvo cristalino de color ligeramente amarillo a amarillo intenso, inodoro. Presenta picos de absorbancia en la región ultravioleta en el rango de una longitud de onda de 327 a 228 nm en solución metanólica de ácido clorhídrico 0.1 N. Su pKa es de 4.7. En cuanto a su solubilidad es ligeramente soluble en metanol y etanol, prácticamente insoluble en agua. Su baja solubilidad en agua afecta su biodisponibilidad. Primeramente se describió la existencia de dos formas cristalinas, llamadas forma I (191°C) y forma II (186°C), posteriormente se han descrito otras dos formas cristalinas (forma III con un punto de

fusión de 145°C y recristalizando a forma I y la forma IV que funde a 130.8°C<sup>77-80</sup>. Sólo las formas I y II tienen relevancia farmacéutica.

- Propiedades biofarmacéuticas

Es un ácido débil, que dentro del sistema de clasificación biofarmacéutica se considera de clase III, altamente soluble y poco permeable. Para este tipo de fármacos la velocidad de absorción oral no está limitada por la velocidad de disolución de la forma farmacéutica en el tracto gastrointestinal, La clasificación de alta solubilidad se basa en un sólo un dato de solubilidad a pH 7.4<sup>81</sup>, mientras que la Guía indica que se debe realizar esta determinación en un rango de pH de 1.0 - 7.5. El Sulindaco evaluado en individuos sanos ha mostrado una absorción de al menos el 88% tras administración oral. Después de administrar 200 mg por esta vía se encontraron concentraciones plásmaticas de 4 µg/mL después de una hora, y concentraciones de 2-3 µg/mL de su metabolito farmacológicamente activo, sulfuro de Sulindaco, después de dos horas. La vida media del Sulindaco es de 7 horas y de su metabolito activo es de 16 – 18 horas. Se sabe que el metabolito presenta recirculación enterohepática<sup>77</sup>.

### III. JUSTIFICACIÓN

La calidad del ingrediente activo es el punto focal en la producción de un medicamento. El mercado de las materias primas es abundante y hay una gran variedad de productos disponibles en todo el mundo, por lo que la caracterización adecuada y el control de los mismos es necesario en el marco regulatorio internacional. Dentro de las principales preocupaciones para las agencias sanitarias está la presencia de los polimorfos de las sustancias de interés farmacéutico debido a que las formas polimórficas pueden tener diferentes propiedades químicas y físicas, que pueden tener un efecto directo sobre en la capacidad de proceso y/o fabricación de un medicamento, así como en la estabilidad del producto fármaco, la disolución, y la biodisponibilidad. Por lo que, el polimorfismo puede afectar a la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

Es por ello que la caracterización de las propiedades tecnológicas y biofarmacéuticas del estado sólido de un fármaco puede brindar evidencia del efecto potencial de las diferencias de solubilidad del activo, así como de la disolución y procesamiento del producto que lo contiene a fin de prever pueden verse afectados algunos de los factores que rigen la tasa y medida de la absorción del fármaco.

Debido a lo antes mencionado, se seleccionaron dos fármacos, la Indometacina y el Sulindaco, cuyos polimorfos han sido estudiados desde el punto de vista cristalográfico y físico-químico, pero hasta la fecha no se conoce si las diferencias polimórficas afectan propiedades como la solubilidad o si existe efecto en el desempeño dentro de una forma farmacéutica y la disolución del principio activo, y que representan a uno de los grupos terapéuticos más vendidos a nivel mundial. Además, se consideró como forma farmacéutica las cápsulas de gelatina dura, ya que se estima que alrededor de 60 mil

millones de cápsulas se producen cada año; y aún cuando el proceso de llenado de la cápsula implica una gran cantidad de variables de presión y flujo, no existen hasta el momento evidencia del impacto en la producción de las mismas.

Con ello se pretende demostrar el efecto del polimorfismo en las propiedades tecnológicas y biofarmacéuticas de los fármacos, evidenciar la relevancia de la caracterización y brindar evidencia de la importancia de la selección del polimorfo en la obtención de cápsulas de gelatina dura.

#### **IV. HIPÓTESIS**

El polimorfismo afecta las propiedades tecnológicas y algunas propiedades biofarmacéuticas como solubilidad, disolución y número de dosis de Indometacina o Sulindaco contenido en cápsulas de gelatina dura.

## V. OBJETIVOS

### Objetivo general

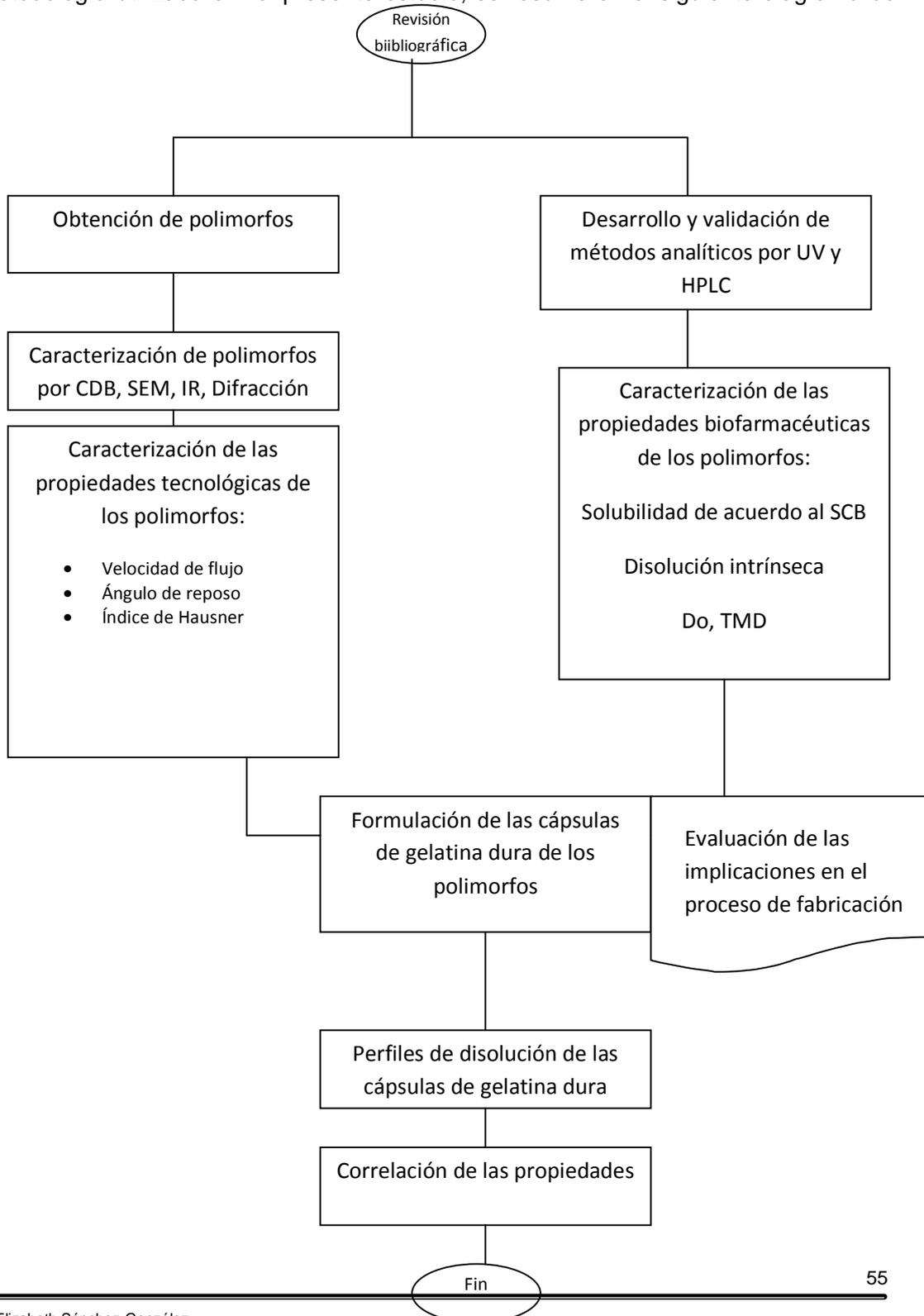
Evaluar el efecto del polimorfismo en las propiedades tecnológicas y biofarmacéuticas de Indometacina y Sulindaco.

### Objetivos Específicos

- Caracterizar las propiedades tecnológicas de los polimorfos de Indometacina
- Evaluar el efecto del polimorfismo en el proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura de Indometacina
- Caracterizar las propiedades biofarmacéuticas de solubilidad, perfil de disolución, tiempo medio de disolución y número de dosis de los polimorfos de Indometacina
- Caracterizar las propiedades tecnológicas de los polimorfos de Sulindaco
- Evaluar el efecto del polimorfismo en el proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura de Sulindaco
- Caracterizar las propiedades biofarmacéuticas de solubilidad, perfil de disolución, tiempo medio de disolución y número de dosis de los polimorfos de Sulindaco

## VI. PROCESO EXPERIMENTAL

La metodología utilizada en el presente estudio, se resume en el siguiente diagrama de flujo:



## 6.1 REACTIVOS Y EQUIPOS

### 6.1.1 Reactivos.

Reactivo	Especificación	Marca
Metanol	Grado Analítico	Tecsiquim
Metanol	Grado HPLC	Tecsiquim
Etanol	Grado Analítico	Tecsiquim
Acetona	Grado Analítico	Tecsiquim
Agua destilada		
Agua desionizada	80 mΩ	
Fosfato monobásico de potasio	Grado Analítico	J.T. Baker
Fosfato dibásico de potasio	Grado Analítico	J.T. Baker
Indometacina	Materia Prima	Retecma
Sulindaco	Materia Prima	Retecma

---

### 6.1.2 Equipo.

<b>Equipo</b>	<b>Marca</b>	<b>Modelo</b>
Balanza analítica	Mettler	PLM 400
Balanza granataria	OHAUS	Explorer pro
Bomba de vacío	GAST	DOA
Calorímetro	Perkin Elmer	7 DX
Centrifuga	Sigma	2-4
Compactador	Erweka	SVM
Desintegrador	Mayasa	1379618
Disolutor	Vankel	Vk700
Durómetro	Vanderkamp	VK200
Espectro UV-visible	Varian	Cary 50BIO
Friabilizador	Mayasa	1379618
Lámpara de Infrarrojo	AND	AD-4714
Microbalanza	Mettler	MT 5
Microscopio óptico	Iroscope	ES-24
Potenciómetro	Corning Pinnacle	540
Termobalanza	ADN	AD4714
Termohigrómetro	RadioShack	AT-H06
Encapsuladora	Romaco	Macofar CD 40

## **6.2 METODOLOGÍA PARA LA EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL POLIMORFISMO EN LAS PROPIEDADES TECNOLÓGICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE INDOMETACINA Y SULINDACO**

### **6.2.1 Validación de métodos analíticos.**

Previo a la parte experimental, se llevó a cabo el desarrollo y validación de los métodos analíticos, que se desglosan a continuación.

#### 6.2.1.1 Métodos para valoración de Indometacina y Sulindaco.

Se desarrollaron los métodos analíticos para la valoración de Indometacina y Sulindaco, tanto como materia prima como en las formas farmacéuticas, por CLAR. La validación se llevó a cabo tomando como base la guía Q2B ICH<sup>82</sup>. Los parámetros evaluados fueron:

- Linealidad, con la evaluación de la correlación entre respuesta y concentración, en cinco niveles de concentración, por sextuplicado.
- Precisión, considerando repetibilidad y precisión intermedia analista-día por ANOVA.
- Exactitud, mediante la relación del % de recobro de la cantidad adicionada comparada con la cantidad recuperada, en tres niveles de concentración por sextuplicado.
- Especificidad, por comparación contra un estándar.

#### 6.2.1.2 Métodos para la cuantificación de Indometacina o Sulindaco empleados en las pruebas de solubilidad.

Se desarrollaron los métodos analíticos para la cuantificación de Indometacina o Sulindaco, en las pruebas de solubilidad de los polimorfos de fármaco puro, de acuerdo a lo indicado en Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System<sup>45</sup>, y vigilando el cumplimiento de lo indicado por Guidance for industry on Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics<sup>83</sup>. Los parámetros evaluados fueron:

- Linealidad, con la evaluación de la correlación entre respuesta y concentración, en cinco niveles de concentración, por sextuplicado.
- Precisión, considerando repetibilidad y precisión intermedia analista-día por ANOVA.
- Exactitud, mediante la relación del % de recobro de la cantidad adicionada comparada con la cantidad recuperada, en tres niveles de concentración por sextuplicado.
- Especificidad, por comparación contra un estándar.

#### 6.2.1.3 Métodos para la cuantificación de Indometacina y Sulindaco en pruebas de disolución de formas farmacéuticas.

Los métodos analíticos para cuantificar los fármacos de Indometacina o Sulindaco se validaron de acuerdo con lo establecido en la NOM-177-SSA1-1998<sup>84</sup>.

- Estabilidad de la muestra, se determinó a 37°C durante un tiempo de 48 horas.
- Influencia del filtro. Se evaluó que no existiera adherencia del fármaco al filtro.
- Linealidad, se realizó con 5 concentraciones por triplicado,
- Exactitud, se calculó el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad.
- Precisión, considerando repetibilidad y precisión intermedia analista-día por ANOVA.
- Selectividad, se realizó verificando que no existieran interferencias de otros componentes de la muestra (excipientes).

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa Statgraphics plus 4.0 para Windows.

### **6.3 EFECTO DEL POLIMORFISMO EN LAS PROPIEDADES TECNOLÓGICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE INDOMETACINA.**

#### 6.3.1 Preparación de las formas cristalinas.

Se obtuvo el polimorfo I del cuñete (IND I) adquirido del proveedor Retecma SA de CV. Para obtener el polimorfo II (IND II) se preparó una solución al 0.8% de Indometacina en etanol, se calentó a 80°C durante cinco minutos, posteriormente se adicionaron 20 mL agua fría destilada a 10°C por cada 10 mL de etanol, y se filtró a vacío para obtener el polimorfo. Posteriormente se secó a 40°C durante 48 horas. A fin de corroborar las formas cristalinas, se llevaron a cabo las siguientes pruebas.

- Pureza química de las formas cristalinas

La pureza química se determinó usando un método cromatográfico previamente validado, sólo se realizó para IND II que fue el polimorfo obtenido en el laboratorio. Las muestras se prepararon de la siguiente forma: 35 mg de muestra se disolvieron en 100 mL de metanol, se tomó una alícuota de 1 mL y se llevó a 10 mL con una solución amortiguadora de acetatos a pH 3 y se inyectaron 20 µL al cromatógrafo. La fase móvil utilizada fue solución amortiguadora de acetatos pH 3: metanol 65:35. Se empleó una columna Thermo Hypersil Gold, 150 mm \* 4.6 mm, de tamaño de partícula de 5µm. El equipo empleado fue un detector Varian Prostar 325 (Victoria, Australia), una bomba Prostar 240 (Wallnut crick, California) y un automuestreador Prostar 410 (Wallnut crick, California).

### 6.3.2 Caracterización física y química de los polimorfos

- Microscopía electrónica de barrido

Las muestras (IND I, IND II) se montaron en láminas de aluminio empleando una cinta adhesiva doble cara y fueron cubiertas con una delgada capa de oro a 10 Torr de presión para analizarse posteriormente. Las muestras fueron barridas con un potencial de aceleración de electrones de 25 Kv en un microscopio electrónico de barrido (Jeol modelo JSM t 200, Tokyo, Japón).

- Calorimetría Diferencial de Barrido

Los termogramas de las muestras de IND I e IND II se obtuvieron con un calorímetro DSC7 (Perkin Elmer, Connecticut, USA) usando un software de análisis de Perkin Elmer (Perkin Elmer, Connecticut, USA). El equipo fue previamente calibrado con Indio. Se pesaron de 3-5 mg de las muestras de Indometacina en crisoles de aluminio; los crisoles

fueron sellados antes del análisis. El estudio se realizó empleando una velocidad de calentamiento de 10°C/min empleando un rango de temperatura de 120–210°C con una purga de nitrógeno (100 ml/min).

- Difractometría de Rayos X

Los difractogramas se obtuvieron con un equipo difractómetro Siemens D5000 (Siemens, Alemania), usando radiación  $K\alpha$  Cu en un intervalo de  $2^\circ < 2\theta < 30^\circ$  ( $\lambda = 1.504 \text{ \AA}$ ), 35 kV. La velocidad del detector fue de 50 sec/2 u, con una velocidad de escaneo de 1°/min. Todas las muestras fueron analizadas a temperatura ambiente.

- Espectroscopía de Infrarrojo

Los análisis de Infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro FTIR PE (Perkin Elmer, Connecticut) en un rango de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  usando la técnica de disco de KBr. Se pesaron aproximadamente 2 mg de la muestra con 200 mg de KBr usando un mortero de agata y un pistilo. Los discos se comprimieron a una presión de  $15 \cdot 10^3 \text{ kg/cm}^2$ .

### 6.3.3 Evaluación de las propiedades tecnológicas.

- Densidad.

A fin de evaluar que lo determinante en la reología fuese el tipo polimorfo y no del tamaño de partícula, los polvos se tamizaron por malla 100 y se determinaron los siguientes parámetros: densidad aparente, densidad compactada, densidad verdadera.

Para la determinar la densidad aparente, se llenó una probeta con tapón esmerilado con 5 g del producto y se registró el volumen. Para densidad compactada, se tapó la probeta

utilizada en la densidad aparente, se colocó en el compactador Erweka SMT (Alemania), se operó el aparato a 200 golpes y se calculó la densidad compactada. La densidad verdadera fue determinada por triplicado en un picnómetro de helio (AccuPyc II 1340, Micromeritics, USA) con aproximadamente 2 g de muestra.

- Ángulo de reposo.

El ángulo de reposo de los polvos se determinó empleando un flujómetro GDT. El ángulo de reposo se determinó colocando 10 g de muestra y se pasaron por el flujómetro desde una altura de 10 cm sobre una base sólida.

#### 6.3.4 Evaluación de las propiedades biofarmacéuticas.

- Disolución intrínseca

La prueba de disolución intrínseca se realizó en un aparato de Wood y un disolutor Vankel, se comprimieron aproximadamente 300 mg de fármaco, en la matriz del aparato con una prensa hidráulica a una fuerza de 15 kN durante 10 minutos, la superficie expuesta fue de 0.5 cm<sup>2</sup>. La presión fue seleccionada asegurando que se formará un compacto no desintegrable y que en el proceso de formación del compacto no se indujeran transiciones cristalinas. Los estudios se realizaron en 900 mL de una solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.2, preparada según USP<sup>85</sup>, a 37°C ± 0.5 °C y una velocidad de agitación de 50 rpm. Se tomaron muestras de 5 mL a los 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7.5, 10, 15, 20, 40 y 60 minutos, las cuales se filtraron con membranas de nylon de 5µm y se cuantificaron por espectrofotometría de UV a 318 nm empleando el método previamente validado.

- Determinación de solubilidad

El perfil de pH-solubilidad de las diferentes formas cristalinas del fármaco fue determinado por sextuplicado, a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  en medio acuoso en un rango de pH de 1-7.4 (los valores de pH seleccionados fueron: 1.4, 3.5, 4.5, 5.5, 7.4). La dosis fue de 25 mg la cual se adicionó a 250 mL de medio acuoso con agitación continua durante 24 horas. A este tiempo se tomó una alícuota, que se filtró con membrana de nylon de  $5\mu\text{m}$  y se cuantificó por espectrofometría a 318 nm.

#### 6.3.5 Impacto de la forma cristalina en la forma farmacéutica.

- Implicaciones en el proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura de Indometacina.

Tomando como base los datos de reología de los polimorfos, se consideró utilizar como excipientes a la lactosa y estearato de magnesio, que son los más empleados en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata. Las cantidades se seleccionaron de manera tal que no influyeran significativamente en el proceso de disolución. Las formulaciones evaluadas se presentan en el Cuadro 5. Para su preparación se empleó una encapsuladora.

Cuadro 4. Formulaciones evaluadas para cápsulas de gelatina dura de Indometacina

Nombre de la formulación	Contenido de INDI	Contenido de INDII	Contenido de lactosa monohidratada	Contenido de estearato de magnesio	Peso total de la cápsula
	%	%	%	%	Mg
IND11	12.5	0	82.5	5	200
IND12	12.5	0	85	2.5	
IND13	12.5	0	85.75	1.75	
IND14	12.5	0	86.5	1	
IND21	0	12.5	82.5	5	
IND22	0	12.5	85	2.5	
IND23	0	12.5	85.75	1.75	
IND24	0	12.5	86.5	1	

A cada una de las formulaciones, se le determinó la densidad aparente, la densidad compactada, el índice de Hausner y el índice de compresibilidad. El proceso de llenado de las cápsulas de gelatina dura se verificó evaluando la uniformidad de contenido y variación de peso del producto.

### 6.3.6 Evaluación de los perfiles de disolución de las cápsulas de gelatina dura con las diferentes formas cristalinas de Indometacina.

Se realizó la prueba de disolución empleando el aparato I de USP en 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, a una velocidad de agitación de 100 rpm a 37°C. Se tomaron muestras a los 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 75, 90 y 110 minutos con reemplazo, las cuales se cuantificaron empleando un método espectrofotométrico a una longitud de onda de 318 nm. Se evaluaron un total de 18 unidades.

- Cálculo de TMD,  $f_1$ , de  $f_2$  y  $D_0$

A fin de tener una respuesta más robusta del efecto del polimorfismo, se evaluaron los perfiles de disolución de las formulaciones propuestas en el Cuadro 4. De los valores de % disuelto para cada perfil se calcularon los valores de TMD para los polimorfos de Indometacina empleando la ecuación 1.

$$MDT = \frac{\sum_{j=1}^n \hat{t}_j \Delta M_j}{\sum_{j=1}^n \Delta M_j} \dots\dots\dots \text{Ecuación 1}$$

A fin de comprobar, la similitud en los perfiles de disolución de las cápsulas conteniendo las formas polimórficas, se calcularon los valores de  $f_1$  (ecuación 2) y de  $f_2$  (ecuación 3) correspondientes a cada par de formulaciones partir de los perfiles de disolución de las cápsulas. Los valores se calcularon empleando las siguientes ecuaciones:

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|}{\sum_{j=1}^n R_j} \times 100 \dots\dots\dots \text{Ecuación 2}$$

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + (1/n) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \dots\dots\dots \text{Ecuación 3}$$

El número de dosis,  $D_0$ , se calculó para cada polimorfo a cada valor de pH (los valores de pH fueron: 1.4, 3.5, 4.5, 5.5, 7.4) con la ecuación 4.

$$D_0 = \frac{D}{V \cdot C_s} \dots\dots\dots \text{Ecuación 4}$$

Considerando que  $V$ , es el volumen del medio, equivalente a 250 mL;  $D$ , es la dosis terapéutica empleada del medicamento, 25 mg;  $C_s$  es la solubilidad del fármaco, bajo condiciones específicas, en este caso en los diferentes valores de pH evaluados.

Los resultados obtenidos para TMD y  $D_0$  se analizaron mediante gráficos de superficie de respuesta con el programa Statgraphics plus 4.0 para Windows. Posteriormente se analizaron con un análisis factorial para ver la contribución de cada factor involucrado en la prueba empleando el mismo software.

### 6.3.7 Estabilidad de las muestras de INDI e INDII

Los polimorfos de Indometacina se mantuvieron en frascos ampolla transparente de vidrio tipo 1 con tapón de goma de bromobutilo, dentro de un desecador con gel de sílice ( $\text{SiO}_2$ ) con indicador a condiciones de laboratorio (Temperatura ambiente promedio de  $18^\circ\text{C}$  y humedad ambiente promedio de 48%HR) durante dos años. Se tomaron muestras de 3-5 mg cada seis meses y se analizaron por calorimetría diferencial de barrido (con la metodología establecida en el numeral 7.2.1.2) a fin de comprobar si existían transiciones. La gel de sílice se cambió cuando se observaba un cambio de coloración (naranja a verde por el incremento de humedad).

## **6.4 EFECTO DEL POLIMORFISMO EN LAS PROPIEDADES TECNOLÓGICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE SULINDACO**

### 6.4.1 Preparación de las formas cristalinas

La forma I (SLD I) se preparó de la siguiente forma: 10 g de Sulindaco se disolvieron en 10 mL de cloroformo a 25°C, el fármaco no disuelto se filtró, después se enfrió la solución a 5°C en una mezcla frigorífica durante 10 minutos. Los cristales obtenidos se secaron toda la noche en un desecador que contenía P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a vacío y con temperatura ambiente. La Forma II (SLD II) se preparó disolviendo 300 mg de Sulindaco en 10 mL de etanol a 25 °C; la solución se enfrió a 5°C en una mezcla frigorífica durante 20 minutos hasta la formación de sólido. Los cristales de la forma II se secaron de igual forma que los de la SLDI<sup>79</sup>.

- Pureza química de las formas cristalinas

La pureza química se determinó usando un método cromatográfico previamente validado, las muestras se prepararon de la siguiente forma: 35 miligramos de muestra se disolvieron en 100 mL de metanol, posteriormente se tomó una alícuota de 1 mL y se llevó a 10 mL con una solución amortiguadora de acetatos a pH 3. El método analítico empleado es el descrito en el numeral 6.3.1.

### 6.4.2 Caracterización física y química de los polimorfos.

- Microscopía electrónica de barrido

- Calorimetría Diferencial de Barrido
- Difractometría de Rayos X
- Espectroscopía de Infrarrojo

#### 6.4.3 Evaluación de las propiedades biofarmacéuticas.

- Disolución intrínseca.

La prueba de disolución intrínseca se realizó en un aparato de Wood y un disolutor Vankel, se comprimieron aproximadamente 350 mg de fármaco, en la matriz del aparato con una prensa hidráulica a una fuerza de 20 kN durante 10 minutos, la superficie expuesta fue de 0.5 cm<sup>2</sup>. La presión fue seleccionada asegurando que se formará un compacto no desintegrable y que en el proceso de formación del compacto no se indujeran transiciones cristalinas. Los estudios de se realizaron en 900 mL de amortiguadora de fosfatos a pH 6.8 y 7.4 a 37°C ± 0.5 °C y una velocidad de agitación de 100 rpm. Se tomaron muestras de 5 mL a los 0, 20, 40, 60, 80 y 120 minutos, se filtraron con membranas de nylon y se cuantificaron al UV a 285 nm empleando un método previamente validado.

- Determinación de solubilidad

El perfil de pH-solubilidad de las diferentes formas cristalinas del fármaco fue determinado a 37°C ± 0.5°C en medio acuoso en un rango de pH de 1.2-7.4 (los valores de pH fueron 1.2, 3.5, 4.5, 5.5, 7.4) por sextuplicado. La dosis evaluada fue de 200 mg, se adicionó a 250 mL de soluciones amortiguadores, preparadas según lo indicado en USP<sup>85</sup>, con

agitación continua (75 rpm) durante 24 horas. A este tiempo se tomó una alícuota y se cuantificó por espectrofometría a 285 nm (Cary 50 Bio, Varian).

#### 6.4.4 Evaluación de las propiedades tecnológicas.

- Densidad

A fin de evaluar que lo determinante en la reología polimorfo y no del tamaño de partícula, los polvos se tamizaron por malla 100. Los parámetros determinados fueron densidad aparente, densidad compactada y densidad verdadera, se realizaron de acuerdo a lo indicado en el numeral 6.3.3.

#### 6.4.5 Impacto de la forma cristalina en la forma farmacéutica.

- Implicaciones en el proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura de Sulindaco.

Se propusieron las siguientes formulaciones a partir de los datos de reología de los polimorfos conteniendo como excipientes lactosa y estearato de magnesio (Cuadro 6).

Cuadro 5. Formulaciones evaluadas para cápsulas de gelatina dura de Sulindaco

Nombre de la formulación	Contenido de Sulindaco en forma I	Contenido de Sulindaco en forma II	Contenido de lactosa monohidratada	Contenido de estearato de magnesio	Peso total de la cápsula
	%	%	%	%	Mg
SLDC11	66.67	0	32.33	1	300
SLDC12	66.67	0	32.58	0.75	
SLDC13	66.67	0	32.83	0.5	
SLDC21	0	66.67	32.33	1	
SLDC22	0	66.67	32.58	0.75	
SLDC23	0	66.67	32.83	0.5	

Las propiedades reológicas evaluadas de cada formulación fueron: densidad aparente, densidad compactada, índice de Hausner e índice de Carr. Una vez obtenidas estas propiedades se realizaron los ajustes necesarios para garantizar que las formulaciones tuviesen buen flujo.

Las mezclas físicas de las formas cristalinas con los excipientes se colocaron en cápsulas de gelatina dura empleando una encapsuladora Macofar CD 40.

#### 6.4.5 Evaluación de los perfiles de disolución de las cápsulas de gelatina dura con las diferentes formas cristalinas de Sulindaco

Posteriormente, para evaluar el impacto de la forma cristalina en el perfil de disolución, se realizó la prueba de disolución en un aparato I USP, se colocaron 900 mL del medio de disolución (solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2) a 37°C a una velocidad de agitación de 100 rpm, se tomaron muestras a los 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50 minutos con reemplazo, y se filtraron con membranas de nylon de 0.4  $\mu\text{m}$ . Después se realizaron diluciones 1:25 aforando con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 y se determinó la cantidad disuelta empleando un método espectrofotométrico a una longitud de onda de 330 nm.

- Cálculo de TMD,  $f_1$ , de  $f_2$  y Do

A fin de comprobar, si hay similitud entre los perfiles de disolución de las cápsulas de gelatina dura que contienen las formas polimórficas, se calcularon los valores de TMD,  $f_1$ , de  $f_2$  y Do (los valores de pH fueron 1.2, 3.5, 4.5, 5.5, 7.4) de acuerdo al numeral 6.3.5.

Los resultados obtenidos para TMD y Do se analizaron mediante gráficos de superficie de respuesta con el programa Statgraphics plus 4.0 para Windows. Posteriormente se analizaron con un análisis factorial para ver la contribución de cada factor involucrado en la prueba empleando el mismo software.

#### 6.4.6 Estabilidad de las muestras de SLDI e SLDII

La estabilidad se evaluó de acuerdo a lo descrito en el numeral 6.3.6.

## **7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**

### **7.1 VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS**

Los resultados de la validación de los métodos analíticos para la cuantificación de Indometacina o Sulindaco, se presentan en el anexo 1.

### **7.2 EFECTO DEL POLIMORFISMO EN LAS PROPIEDADES TECNOLÓGICAS Y BIOFARMACÉUTICA DE INDOMETACINA**

#### **7.2.1 Obtención de las muestras de polimorfos de Indometacina**

Con el proceso de preparación de IND II, se logró una recuperación de cristales del 87%, a una tasa de enfriamiento de 0.5°C/minuto. Se preparó un total de aproximadamente 250 g de INDII. Se obtuvo un polvo cristalino ligeramente amarillo. Los resultados obtenidos de la caracterización de los cristales siguiendo los lineamientos establecidos en el numeral 6.3.3, se presentan en el anexo 2.

#### **7.2.2 Evaluación de las propiedades tecnológicas de INDI e INDII**

La medición de las propiedades reológicas es útil para la caracterización de los polvos a ser procesados para obtener las formas farmacéuticas. Las propiedades reológicas permitieron la caracterización de los polvos de INDI e IND II. Durante ésta etapa se observó que existía una diferencia en el tamaño de partícula de los polimorfos que podría afectar los resultados obtenidos, por ello se realizó un proceso de tamizado para determinar la distribución de tamaño de partícula de los mismos, la cual se muestra en el Cuadro 6.

Cuadro 6. Distribución del tamaño de partícula de los polvos INDI e INDII.

No de Malla	% de polvo retenido de INDI	% de polvo retenido de INDII
20	6.4	*
40	<b>66.27</b>	22.71
60	13.89	<b>73.73</b>
80	5.43	0.33
100	2.92	0.87
200	4.88	2.36
270	0.21	*
Tipo de polvo	Moderadamente grueso <sup>85</sup>	Fino <sup>85</sup>

\*Esta malla no fue necesaria para INDII

Con el fin de evaluar la contribución de la forma polimórfica, se seleccionó un solo tamaño de partícula para ambos polvos, que fue el obtenido del tamizado en malla 60, Los resultados obtenidos de flujo de los polvos INDI e INDII se muestran en el Cuadro 7.

Cuadro 7. Características de flujo de INDI e INDII

PROPIEDAD	INDI	INDII
Densidad aparente (g/cm <sup>3</sup> )	0.3927	0.3569
Densidad compactada (g/cm <sup>3</sup> )	0.5258	0.4302
Densidad verdadera (g/cm <sup>3</sup> )	1.39	1.32
Índice de Hausner	1.3389	1.2053
Tipo de flujo	Pobre	Bueno
Ángulo de reposo (°)	47.0232	36.0767
Tipo de flujo	Pobre	Regular
Índice de compresibilidad (%)	25.313	17.038
Tipo de flujo	Pobre	Bueno

\*Clasificación de acuerdo a los criterios establecidos por USP<sup>85</sup>

Debido a los valores de flujo de los polvos de INDI e INDII, fue necesario incluir en la formulación un agente antifricción; y adicionar un excipiente que mejorara las propiedades de compresión para optimizar el proceso de encapsulación del polvo.

### 7.2.3 Evaluación de las propiedades biofarmacéuticas de INDI e INDII

#### 7.2.3.1 Disolución intrínseca de INDI e INDII

La velocidad de disolución intrínseca de los polvos de INDI e INDII fue determinada en una solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.2 (Cuadro 8).

Cuadro 8. Velocidad de disolución intrínseca de INDI e INDII

<b>Polvo</b>	<b>Constante de disolución intrínseca (mg/min/cm<sup>2</sup>)</b>
INDI	1.01615E-05
INDII	1.49203E-05

#### 7.2.3.2 Solubilidad de INDI e INDII

Los valores de solubilidad para cada valor de pH evaluado se muestran en la Figura 10, comprobándose que la solubilidad de Indometacina es dependiente de pH.

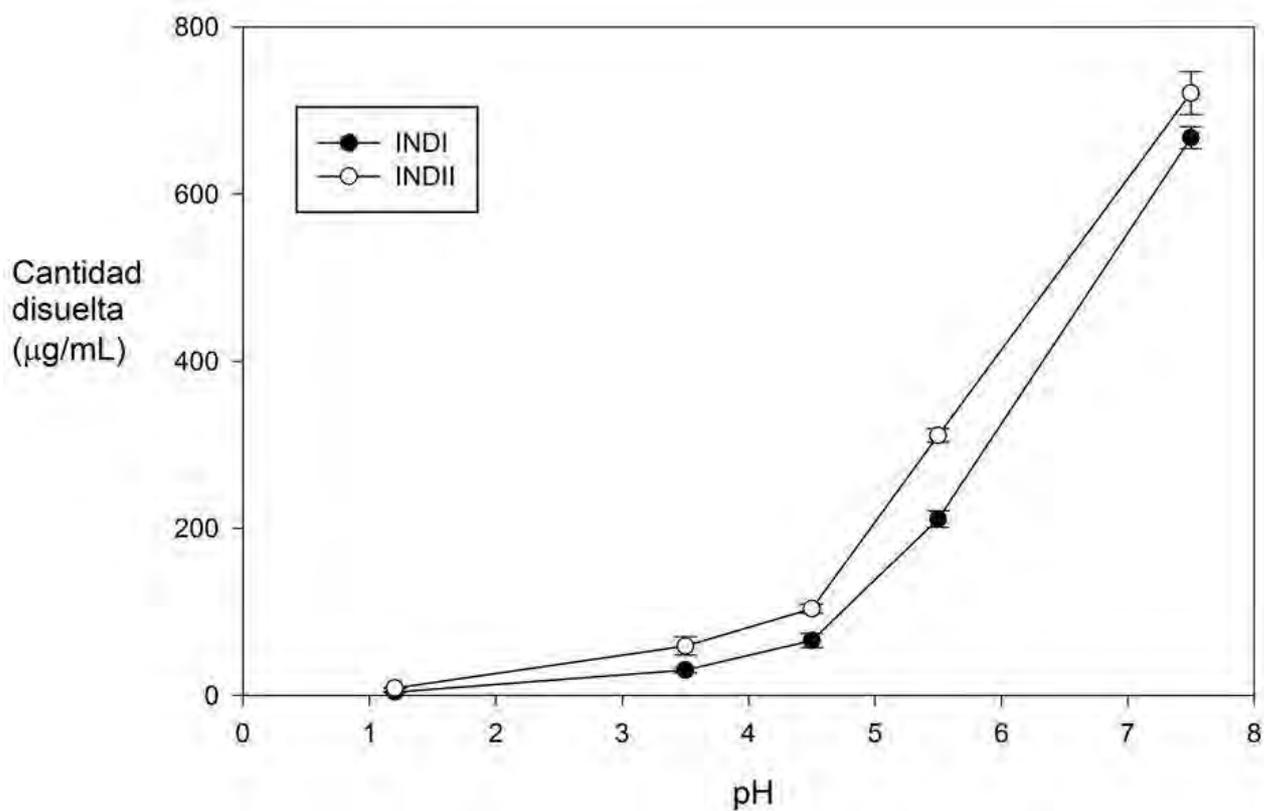


Figura 10. Perfil de solubilidad de los polimorfos INDI e INDII en el rango de pH de relevancia biofarmacéutica (n=6)

#### 7.2.4 Propiedades tecnológicas de las formulaciones conteniendo INDI e INDII

Los resultados de las propiedades de compactación y flujo de los polvos de las formulaciones candidatas a encapsulación, conteniendo lactosa y estearato de magnesio como excipientes, se muestran en el Cuadro 9.

Cuadro 9. Propiedades tecnológicas de las formulaciones propuestas de INDI e INDII

Formulación	Propiedad Tecnológica						Tipo de flujo
	VF	AR	DA	DC	IH	IC	
11	3.79	24.78	0.64	0.76	1.18	15.94	Bueno
12	3.28	25.60	0.65	0.75	1.16	13.89	Bueno
13	4.64	21.07	0.62	0.73	1.17	14.57	Bueno
14	6.02	22.97	0.62	0.74	1.18	15.44	Bueno
21	3.82	23.43	0.64	0.76	1.18	15.43	Bueno
22	3.29	25.05	0.64	0.74	1.16	13.82	Bueno
23	4.79	26.09	0.62	0.72	1.16	13.9	Bueno
24	5.81	23.67	0.63	0.73	1.16	14.14	Bueno

VF: Velocidad de flujo (g/seg), AR: Ángulo de reposo (°), DA: Densidad aparente (g/cm<sup>3</sup>), DC: Densidad compactada (g/cm<sup>3</sup>), IH: Índice de Hausner, IC: Índice de Compresibilidad (%).

#### 7.2.5 Preparación de las cápsulas de gelatina dura de polimorfos de Indometacina

La máquina encapsuladora, se ajustó para un llenado de 200 mg por cápsula con una velocidad de 400 cápsulas por minuto, de las cuales durante el ajuste se muestreó aleatoriamente, para evaluar la variación de peso y uniformidad de contenido (Cuadro 10).

Durante el proceso se verificó que se cumpliera con el volumen mínimo necesario para un funcionamiento adecuado del equipo, 1.5 Kg. Durante el proceso de encapsulación, las formulaciones IND11 e INC12, presentaron problemas de flujo, no relevantes o que afectaran el llenado de las cápsulas, las variaciones fueron sólo perceptibles en los valores obtenidos de valoración y de variación de peso, aunque no existió diferencia significativa. El tamaño de lote obtenido para las formulaciones fue de 600 cápsulas.

Cuadro 10. Pruebas de control de calidad realizados a las cápsulas de gelatina dura conteniendo INDI e INDII

Formulación	Controles realizados		
	Variación de peso (mg)	Valoración (%)	Humedad del polvo (%)
IND11	195 ± 30	94.45 ± 3.95	4.15
IND12	210 ± 23	96.3 ± 1.07	3.27
IND13	208 ± 26	96.76 ± 1.15	2.27
IND14	213 ± 15	97.18 ± 2.76	2.28
IND21	203 ± 19	99.37 ± 2.87	1.92
IND22	208 ± 13	99.28 ± 0.96	1.78
IND23	207 ± 17	99.54 ± 0.98	1.87
IND24	206 ± 14	99.60 ± 1.12	1.82

Para las pruebas de variación de peso y valoración n=20; para humedad n=1; cada valor representa  $\mu \pm$  de.

Los resultados de valoración (Cuadro 10), mostraron que todos los productos cumplieron con la especificación farmacopéica de contenido (90 a 110%)<sup>85</sup>. Los datos de los control de calidad, mostraron que no existen diferencias significativas en el proceso de llenado. Así mismo, la variación de peso obtenida, corroboró que el proceso fue óptimo.

#### 7.2.6. Evaluación de los perfiles de disolución de las cápsulas de gelatina dura conteniendo INDI e INDII

Los resultados de disolución de las cápsulas de gelatina dura se muestran en la Figura 11. En ella se puede observar, las diferencias entre los perfiles de disolución, los datos de  $f_1$  y  $f_2$ , comprobaron que los perfiles no son similares (Cuadro 11), lo que confirma una contribución de la forma cristalina en el perfil de disolución.

Los resultados de tiempo medio de disolución se presentan en el Cuadro 12. Al realizar el análisis de varianza (ANADEVA), se encontraron diferencias significativa entre las formulaciones que contenían el polimorfo INDI con respecto a las que contenía el polimorfo INDII ( $p < 0.05$ ).

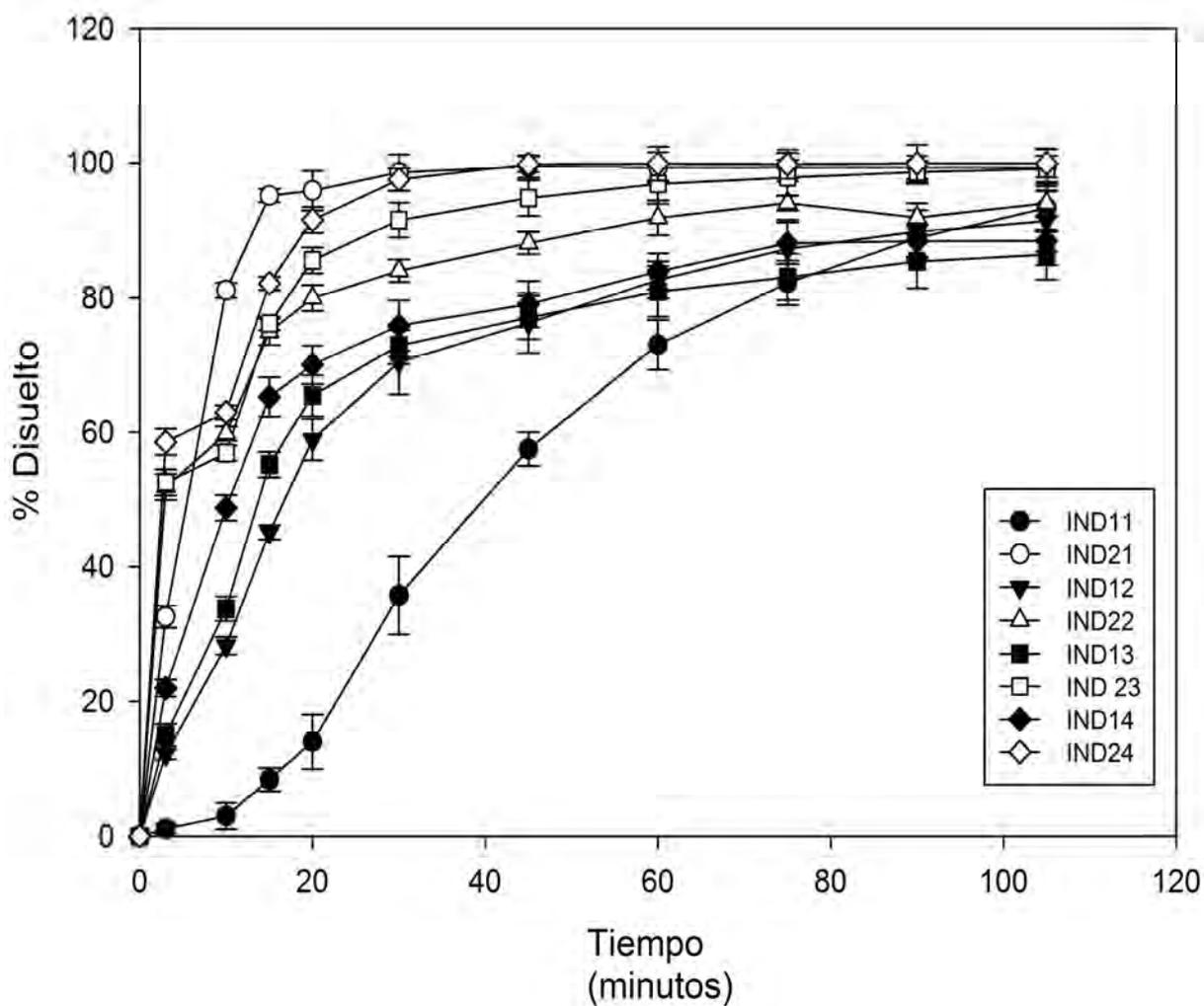


Figura 11. Perfiles de disolución de cápsulas de INDI e INDII ( n=12).

Cuadro 11. Valores calculados de  $f_1$  y de  $f_2$  para las formulaciones de cápsulas de INDI e INDII

<b>Formulaciones comparadas</b>	<b>Valor de <math>f_1</math></b>	<b>Valor de <math>f_2</math></b>
IND11 vs IND21	48.30	32.74
IND12 vs IND 22	49.72	32.00
IND13 vs IND 23	49.36	30.30
IND14 vs IND 24	46.98	31.01

#### 7.2.7 Efecto del polimorfismo en el TMD de cápsulas de gelatina dura de Sulindaco

Una vez obtenidos los datos se realizó un análisis factorial, considerando el impacto de los factores del polimorfo y la formulación en el valor de TMD, empleando el software Statgraphics Plus. En la Figura 12, se puede observar la contribución de la formulación y el polimorfo en el valor de TMD, observándose que el valor disminuye cuando se emplea polimorfo INDII y la formulación contiene la menor cantidad de estearato de magnesio (IND4), y el valor aumenta al emplear el polimorfo I e incrementar la cantidad de estearato presente (IND11).

Cuadro 12. Valores de TMD obtenido para cada polimorfo de Indometacina por formulación

<b>Formulación con polimorfo INDI</b>	<b>TMD (min)</b>	<b>Formulación con polimorfo INDII</b>	<b>TMD (min)</b>
IND11	78.80 ± 0.3	IND21	73.03 ± 0.4
IND12	78.01 ± 0.1	IND22	73.01 ± 0.2
IND13	77.67 ± 0.2	IND23	72.71 ± 0.3
IND14	77.07 ± 0.2	IND24	71.56 ± 0.4

n=18; cada valor representa el promedio ± desviación estándar.

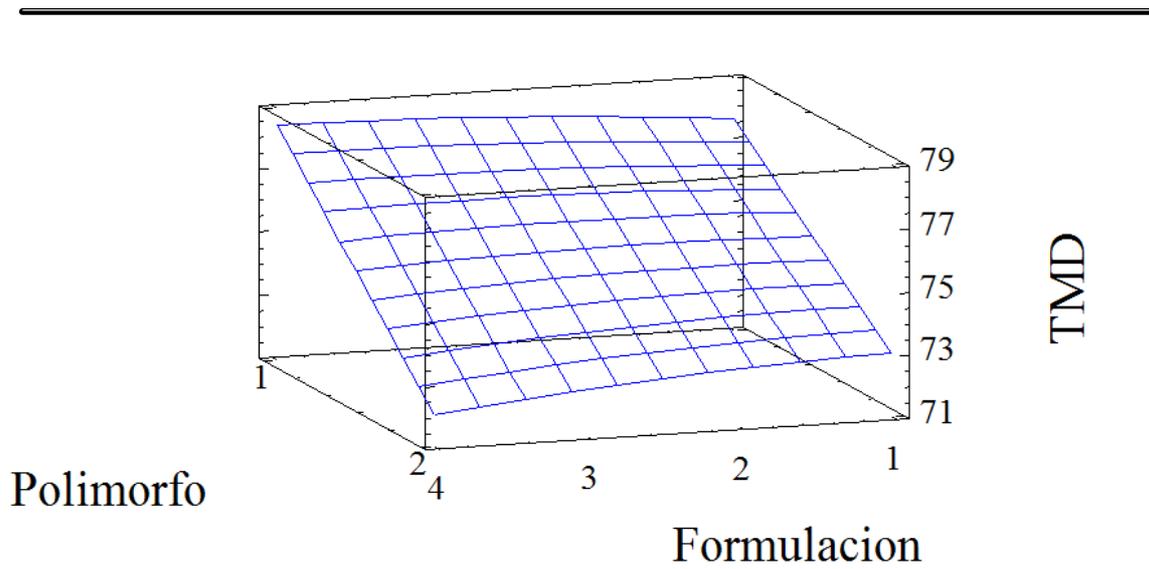


Figura 12. Gráfico de superficie de respuesta del análisis factorial de formulación y polimorfo de Indometacina en el TMD.

El gráfico de interacciones (Figura 13), muestra que la contribución de la formulación es casi constante, al ser una línea horizontal; sin embargo para el caso del polimorfo, el cambio en el TMD está directamente relacionado con el cristal. Este análisis de interacción Formulación-Polimorfo corrobora la interpretación del gráfico de superficie. Al realizar el ANADEVVA, se obtuvo un valor de F para la contribución de la formulación de 0.06 ( $p=0.8226$ ) y un valor de F para la contribución del polimorfo de 160.59 ( $p=0.0011$ ), confirmando lo encontrado de forma gráfica.

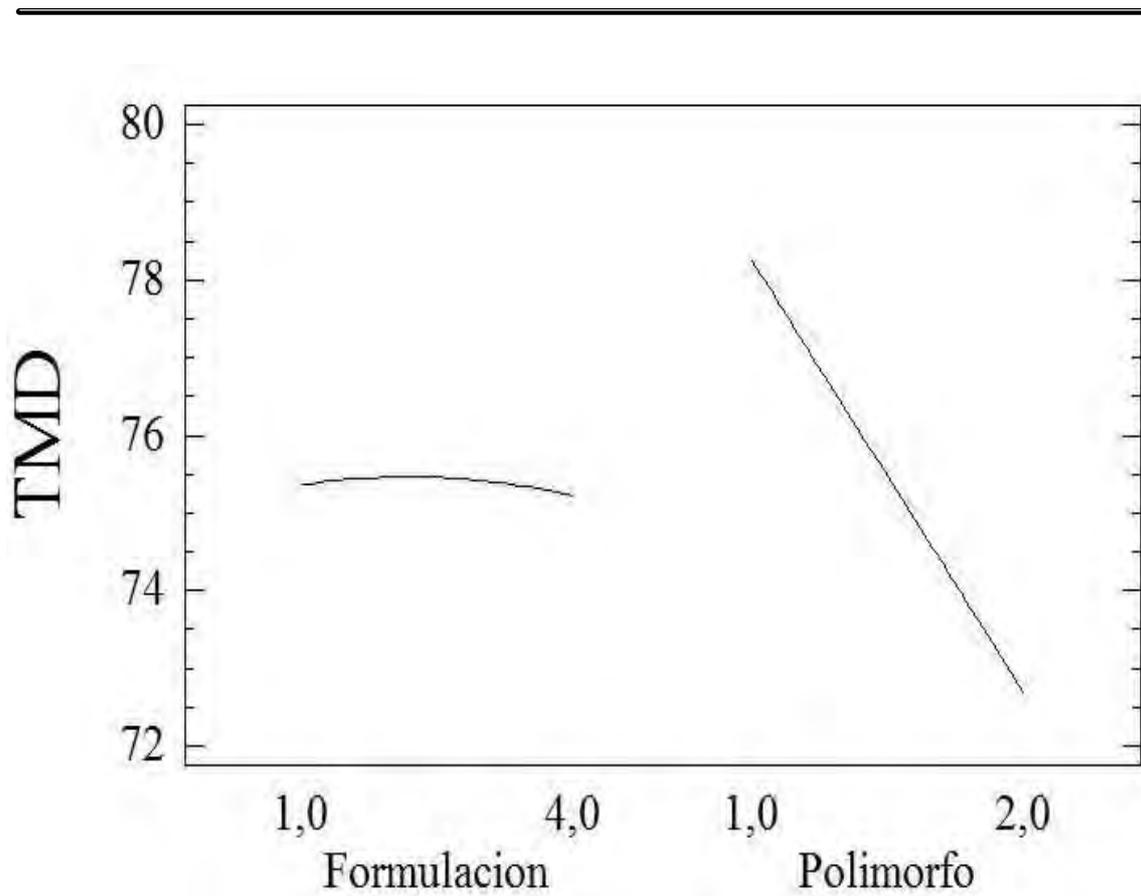


Figura 13. Análisis de la contribución de cada factor por separado en el valor de TMD.

### 7.2.8 Efecto del polimorfismo en Do de Indometacina

Los valores obtenidos de número de dosis, Do, para cada polimorfo en el rango de pH evaluado, se presentan en el Cuadro 13.

Cuadro 13. Valores de Do obtenidos para cada valor de pH para los polimorfos de Indometacina.

<b>pH</b>	<b>Polimorfo</b>	<b>Do</b>
1.4	IND1	26.619
3.7	IND1	3.559
4.7	IND1	1.692
5.7	IND1	0.482
7.4	IND1	0.150
1.4	IND2	11.736
3.7	IND2	1.719
4.7	IND2	0.972
5.7	IND2	0.321
7.4	IND2	0.139

Los datos obtenidos de  $D_0$ , se analizaron con un análisis factorial, para evaluar el efecto del pH y el polimorfo en el número de dosis (Figura 14), encontrándose que el valor de  $D_0$ , varía con respecto a ambos factores, lo que indica que existe una contribución tanto del valor de pH, como del tipo de cristal. Por ello se realizó, un análisis de interacción de pH y polimorfo a fin de clarificar la contribución de cada uno de los factores (Figura 15).

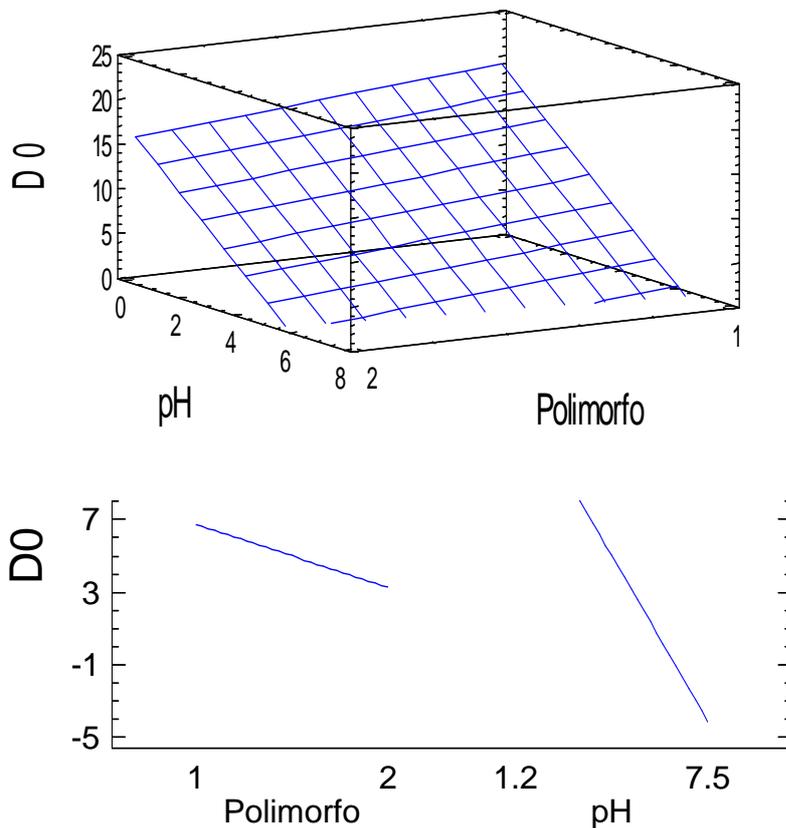


Figura 15. Gráfico análisis factorial de  $D_0$ , con respecto al pH y al tipo de polimorfo de Indometacina.

El análisis de interacción reveló una contribución de los dos factores en Do. Por ello se realizó un ANADEVVA para determinar la contribución de cada factor, y de la interacción de los mismos (Cuadro 14). El análisis indica que la combinación de ambos factores modificarán el número de dosis del fármaco, lo que se puede apreciar gráficamente en un análisis de superficie estimada (Figura 16).

Cuadro 14. Razón de F obtenida para la contribución de cada factor y su interacción en el valor de Do para los polimorfos de Indometacina

<b>Factor</b>	<b>Razón de F</b>	<b>Valor de P</b>
pH	631.71	0,0052
Polimorfo	60.82	0,0055
Interacción pH:Polimorfo	99.07	0,1135

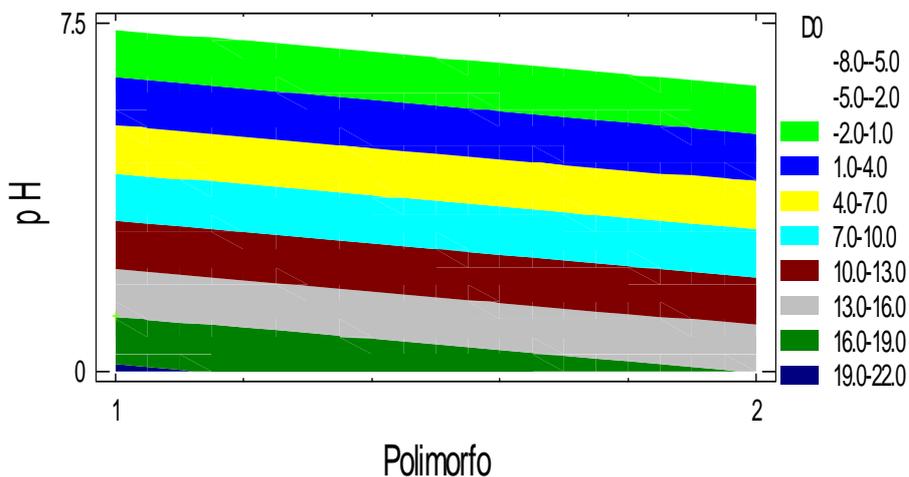


Figura 16. Gráfico de Superficie de Respuesta para la interacción de los factores de pH y tipo de polimorfo de Indometacina en el valor de Do.

La Figura 16 revela que la tendencia no es lineal y que la interacción de ambos factores modificará de manera relevante el valor del número de dosis, cuyo impacto en la biodisponibilidad del fármaco podría ser relevante.

#### 7.2.9 Estabilidad de las muestras de INDI e INDII

Después de un período de dos años de conservación de las muestras bajo condiciones de laboratorio, no se observaron cambios, ni transiciones en el seguimiento por calorimetría diferencial de barrido.

En evaluaciones previas, la Indometacina y sus polimorfos se han abordado a través de diferentes enfoques, evaluando propiedades termodinámicas, rutas de obtención e incluso caracterizado a su amorfo; sin embargo, hasta antes de este trabajo, no se había considerado evaluar las propiedades tecnológicas, desde una perspectiva químico-mecánica y sus propiedades biofarmacéuticas, más allá de las diferencias de solubilidad en algunos solventes orgánicos o en agua a temperatura menores a 37°C. Y aún cuando existe evidencia previa de datos experimentales de solubilidad, en solución amortiguadora de fosfatos pH 5.2 y 6 a 25°C<sup>86</sup>, sugería que ésta, era directamente proporcional con el pH, no había datos que lo corroboraran. Los datos experimentales obtenidos en el presente trabajo, permiten observar diferencias claras en las propiedades tecnológicas y biofarmacéuticas de los polimorfos de Indometacina, INDI e INDII, que pueden repercutir en su desempeño terapéutico.

Al analizar los valores obtenidos en las propiedades tecnológicas, (Cuadro 7), se encontró que existe una diferencia significativa en la densidad verdadera de los polimorfos, siendo INDII el de mayor densidad respecto a INDI, lo cual puede deberse al empaquetamiento que tiene cada cristal, ya que éste sólo considera la fracción sólida del material con exclusión de poros intra e inter granulares, de acuerdo con los resultados reportados en este trabajo, los polimorfos de Indometacina, son una excepción a la regla de Summers<sup>14</sup>, que establece que el polimorfo más estable es el que tiene el empaquetamiento más denso, en la literatura se ha considerado que INDI es el de mayor estabilidad por tener la temperatura de fusión más alta<sup>69</sup>, sin embargo es de que tiene densidad verdadera más baja. La mayor densidad de INDII se debe a que este genera fuerzas intraparticulares más fuertes que INDI.

La mayor densidad verdadera de INDII, adicionalmente, puede atribuirse a “slip planes” o planos deslizables<sup>15</sup>; estos planos<sup>a</sup>, son el origen principal de la deformación plástica y se producen en cristales altamente densos en su empaquetamiento, lo que corresponde a las características de INDII<sup>87</sup>, dando ventajas a nivel macroscópico, mejores propiedades de flujo, con una mejor plasticidad, que genera a su vez una mejor compresibilidad que INDI. Existe un reporte previo, de clorhidrato de ranitidina<sup>88</sup>, donde el cristal monoclinico, forma I, presentó mejores propiedades de flujo y densidad que el cristal ortorrómbico, forma II. Ello concuerda con lo encontrado en este trabajo. Por otra parte, las diferencias en empaquetamiento, pueden favorecer que INDII genera mayor fuerza electrostática, la cual podría generar mayor adhesión entre las partículas y con ello modificar su densidad. Al analizar de los datos de densidad aparente y compactada (Cuadro 7), se observa que INDII es menos denso, lo cual se puede deber a que estas densidades no sólo dependen del polimorfo, sino también de las características de elasticidad, propiedades de superficie, tamaño, distribución y forma de la partícula, ya que incluye el volumen vacío interparticular existente en el conjunto del polvo. La contribución respecto a la partícula se explican a continuación:

Las diferencias en la distribución del tamaño de partícula de los polimorfos pueden influir en dos parámetros importantes para las formas farmacéuticas sólidas orales, la velocidad de disolución de partículas<sup>89</sup> y el tamaño de partícula<sup>90</sup> del fármaco que pueden afectar a la biodisponibilidad.

Para explicar las diferencias de densidad de los polvos existen dos consideraciones importantes: la morfología del polvo y las diferencias en la distribución de tamaño de

---

<sup>a</sup> Un sistema de deslizamiento es un plano cristalográfico, y, dentro de ese plano, una dirección a lo largo de la cual un movimiento de dislocación (o deslizamiento) se produce.

partícula. Los polvos al ser colocados en un lecho, generalmente presentan un empaquetamiento donde las partículas de polvo más finas pueden entrar huecos entre las partículas más grandes<sup>90</sup>. En las fotografías de microscopía electrónica de los polvos (Anexo 2), se puede observar que INDII tiene una mayor cantidad de finos que INDI.

Aunque las densidades verdadera y aparente, no están directamente relacionadas, ambas describen el comportamiento tecnológico-mecánico de los polvos, así las propiedades de INDII se podrían atribuir una mayor compactabilidad en virtud de empaquetamiento molecular más estrecha (mayor densidad verdadera). En estudios previos<sup>91</sup>, se reportó que los cristales de INDII son no centrosimétricos monocínicos, tres moléculas existen como trímeros en las cuales, dos de las moléculas forman dímeros de ácidos carboxílicos con enlaces de hidrógeno y la tercera molécula forma enlaces de hidrógeno entre el ácido carboxílico y una carbonil amida en el dímero (Figura 17).

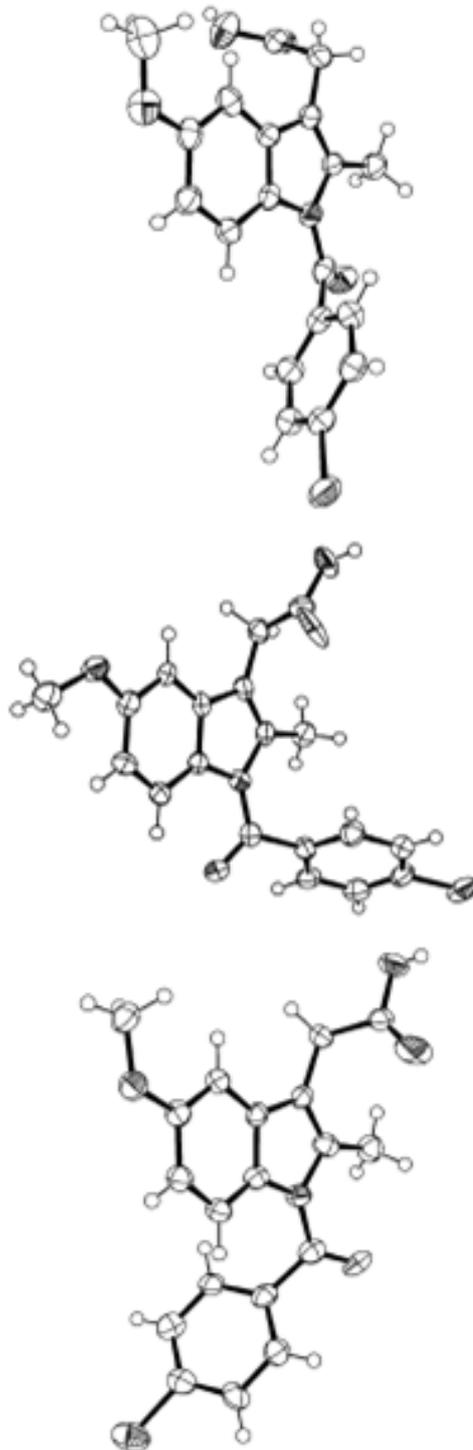


Figura 17. Posible conformación molecular de INDI<sup>91</sup>

Esta conformación no sólo impactará en la densidad, sino también modificará las fuerzas de atracción-repulsión entre partículas, así como también otras propiedades como son: solubilidad, disolución intrínseca y disolución a partir de las cápsulas de gelatina dura que contienen INDI e INDII.

Aún cuando las diferencias de las propiedades tecnológicas, fueron relevantes y significativas, (Cuadro 9), la cantidad de excipiente adicionado, permitió disminuir el efecto del polimorfismo. Aunque es bien conocido, que las propiedades de densidad y flujo de los polimorfos pueden repercutir drásticamente en la calidad de las formas farmacéuticas que los contienen y afectar su proceso de fabricación, ya sea por problemas de flujo, compactabilidad o contenido de agua<sup>36-38, 92</sup>, para el caso de las cápsulas de Indometacina no existió contribución evaluable de los polimorfos. Sin embargo, es relevante mencionar que aún con la mejora de las propiedades tecnológicas, el polimorfismo sigue afectando las propiedades biofarmacéuticas.

La Indometacina es un ácido débil, con un pKa de 4.5<sup>69</sup>, por lo que se espera que su solubilidad aumente con respecto al pH, lo que se confirmó con los datos de la Figura 11, y aunque este fármaco se había considerado como Clase II<sup>93</sup>, de acuerdo al SCB, no había datos experimentales que esta afirmación. Los valores de disolución intrínseca (Cuadro 8) obtenidos en el presente trabajo, muestran que existe una contribución clara del polimorfismo en la solubilidad del activo, ya que es bien conocido que para la aun cuando en la prueba de disolución intrínseca, no existe contribución del tamaño de partícula o de la tendencia a formar agregados, el método permite visualizar la contribución del grado de cristalinidad o de formas cristalinas en la disolución<sup>94</sup>. Los resultados mostraron que INDII presenta una mayor velocidad de disolución intrínseca y

una mayor solubilidad en el rango de pH evaluado. Estas diferencias en disolución intrínseca y solubilidad se pueden explicar a varios niveles:

- Termodinámico, por la relación existente entre las entalpías de fusión y las entalpías de disolución ( $\Delta H_{\text{fusión}} \propto \Delta H_{\text{disolución}}$ ). Así, INDI presenta una mayor entalpía de fusión y menor solubilidad que INDII ( $\Delta H_{\text{fusión}}^b$  97 J/g vs  $\Delta H_{\text{fusión}}$  81.23 J/g)
- La forma de los cristales. Se ha observado en estudios previos, que independientemente del polimorfismo, el hábito cristalino puede influenciar la velocidad de disolución<sup>95</sup>, esto puede estar relacionado con los ángulos de contacto de cada cristal y la rugosidad de la superficie de los cristales, lo que afecta la humectabilidad de los mismos.
- Para la red cristalina, la orientación de las moléculas, la labilidad de los puentes de hidrógeno, y la proporción de los grupos funcionales en cada cara cristalina, definen las características de las superficies de los polimorfos<sup>96</sup>. Estas diferencias son explicadas por el empaquetamiento que guardan cada uno de los cristales, como se puede observar en la Figura 17.
- Por otra parte, la velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial expuesta, INDII tiene una mayor superficie expuesta que INDI, en estudios previos se ha comprobado que el área superficial expuesta está directamente relacionado con la velocidad de disolución y la solubilidad de los fármaco, y que ésta a su vez afecta la biodisponibilidad<sup>97, 98</sup>.

---

<sup>b</sup> Datos obtenidos experimentalmente en este estudio por CDB.

- Adicionalmente es relevante mencionar que, a nivel molecular, INDII, tiene expuestos grupos carboxílicos en las caras del cristal, mientras que INDI, tiene estos grupos empaquetados, lo que provoca una “jaula hidrofóbica” (Figura 18).

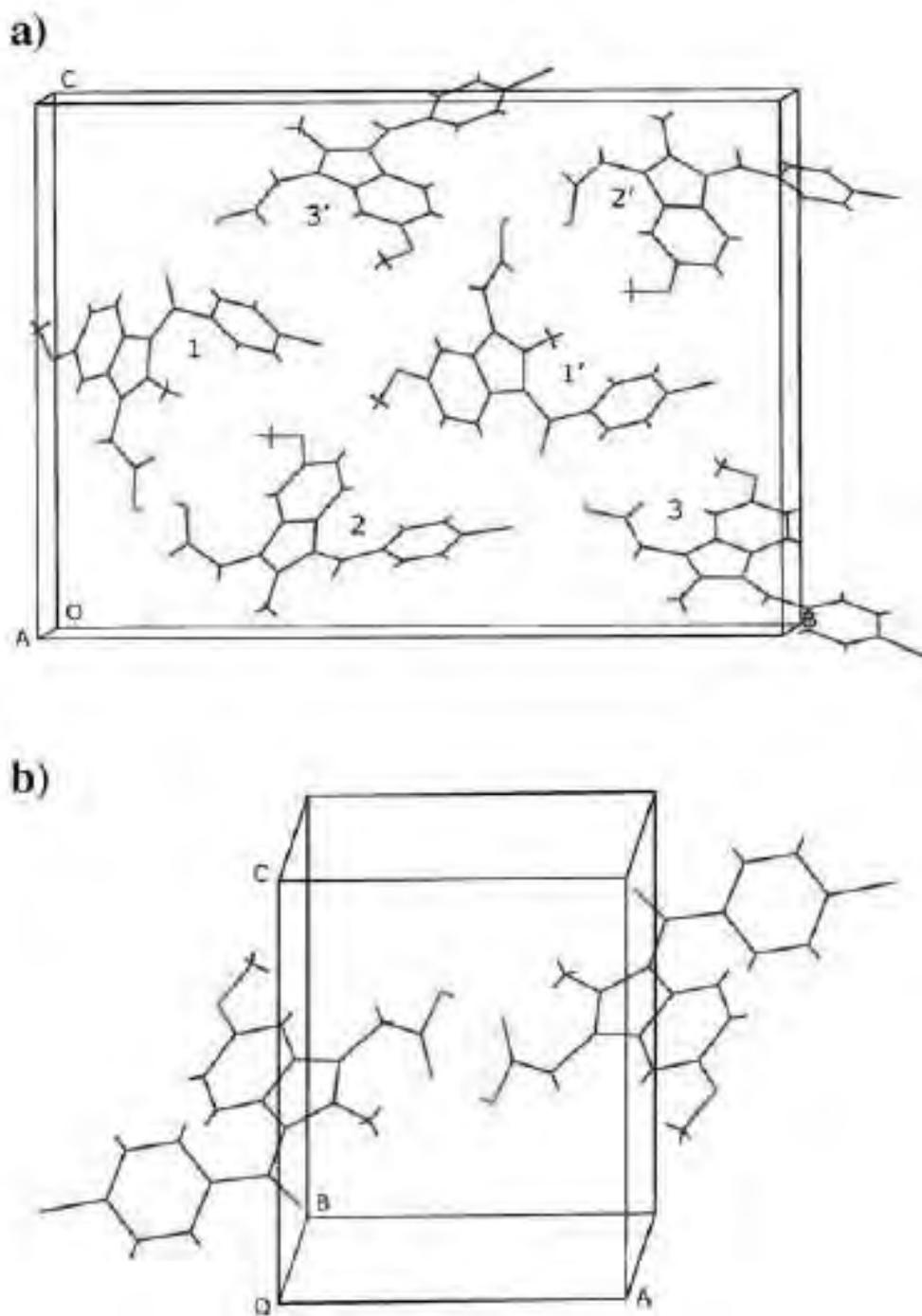


Figura 18. Empaquetamiento de IND II (a) e IND I (b)<sup>99</sup>.

De acuerdo con la literatura con constantes de velocidad es menor de  $0.1 \text{ mg/min}\cdot\text{cm}^2$  es posible que existan problemas de absorción<sup>53</sup>, los datos obtenidos de disolución intrínseca (Cuadro 8) indican que podría haber problemas en este proceso para los polimorfos de indometacina. Así, es apreciable que la relación de solubilidad, disolución intrínseca y empaquetamiento se vuelven relevantes como parte de la identificación de los polimorfos de Indometacina.

Las diferencias en las propiedades tecnológicas de cada uno de los polimorfos, no sólo son atribuibles a las diferencias de empaquetamiento, sino también a los diferentes hábitos cristalinos que presentan. Es relevante aclarar que INDII, tiene mejores propiedades tecnológicas para un proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura. En el caso de INDI, la forma de cristales triclinicos, puede someterse fácilmente a deformación plástica por lo que se ha sugerido que esta forma puede tener ventajas de procesamiento distintas sobre la forma monoclinica<sup>100</sup>. Estas diferencias en las propiedades tecnológicas modificaron la calidad de los productos que los contienen, al parecer de forma más crítica en el proceso de llenado (Cuadro 10), en el cuál se observa que existen diferencias en la variación de peso y la valoración del contenido de activo dependiendo del polimorfo contenido en cada formulación, estos datos revelan que el calidad de las cápsulas de gelatina dura, es modificada por el tipo de polimorfo empleado dado que modifica dos de los criterios de calidad establecidos en los compendiales como la USP y la FEUM, mismos que permiten aceptar o rechazar un lote en el proceso de producción, dado que estos dos parámetros son críticos en la evaluación del control de proceso de obtención de cápsulas de gelatina dura, tanto en aseguramiento de la calidad como en control de la calidad, ya que un bajo contenido de activo impacta en la cantidad de fármaco que puede ser absorbido *in vivo*, además de impactar en cuestiones críticas

como la reproducibilidad de lotes y en la validación de procesos, como ha sido reportado previamente para otros productos<sup>24, 42-44</sup>, es bien conocido que los cambios en proceso de manufactura repercuten en los perfiles de disolución, lo cuál puede tener repercusión *in vivo* debido a que la absorción oral de un fármaco a partir de una forma farmacéutica depende de la adecuada liberación del activo a partir de ésta.

En cuanto, a las diferencias de solubilidad, estas fueron significativas ( $P < 0.001$ ), y pueden impactar en el desempeño *in vitro/in vivo* de las formas farmacéuticas sólidas que los contienen, partiendo de la premisa que sólo el fármaco que está en solución es biodisponible. Aún cuando para algunos fármacos, se ha demostrado que las diferencias de solubilidad no están relacionadas con los datos de disolución, sobre todos donde las proporciones de solubilidad no son mayores de 2 a 1; se ha visto que si existen diferencias significativas en la efectividad *in vivo*<sup>26</sup>. Para el caso de los polimorfos de Indometacina, INDI e INDII, se observan diferencias claras tanto en los datos de solubilidad como en los datos de disolución en los parámetros obtenidos de TMD,  $f_1$  y  $f_2$  (Cuadros 11 y 12); así como en las diferencias en los perfiles de disolución de las cápsulas (Figura 11), se puede afirmar que las diferencias obtenidas para estos parámetros biofarmacéuticos son atribuibles al polimorfismo. Para los fármacos poco solubles y altamente permeables (clase II), la cantidad absorbida está controlada a menudo por la velocidad de disolución en el tracto gastrointestinal<sup>101</sup>. En México, existen cinco proveedores de materia prima de Indometacina, que ofertan el fármaco en ambos polimorfos<sup>c</sup>. Y aunque esto ocurre comúnmente en países donde no hay regulación sanitaria vigente en materia de polimorfismo farmacéutico, la identificación de los

---

<sup>c</sup> Datos obtenidos de acuerdo a los certificados de calidad de los proveedores, previos al inicio del estudio.

polimorfos debería considerarse como una parte esencial del diseño farmacéutico, tal como se hace a nivel internacional<sup>10-11</sup>.

Los datos obtenidos de Do de INDI e INDII (Cuadro 13), corroboran los problemas de biodisponibilidad atribuibles a los polimorfos de Indometacina, ya que este es un valor clave para el desempeño biofarmacéutico de un fármaco<sup>50</sup>. Para los polvos de Indometacina, el valor de Do fue bajo, aunque para ambos polimorfos, el incremento del pH incrementó la solubilidad<sup>69</sup>.

Aunque actualmente hay una mayor tendencia comercial es el uso de INDI, los resultados de este estudio sugieren que el empleo de INDII, podría representar ventajas relacionadas a su solubilidad, disolución y manufactura. Además su estabilidad, en formas farmacéuticas comercializadas ya ha sido evaluada<sup>69</sup>. Los datos aportados en el presente trabajo permiten establecer que la Indometacina es un buen ejemplo de excepción de las reglas que describen a los polimorfos; en cuanto al empaquetamiento<sup>14, 102</sup>, regla de Summers, toda vez que el metaestable (INDII) tiene mayor densidad y en cuanto a la estabilidad, regla del calor de fusión, ya que se esperaría que la estabilidad del polimorfo metaestable sea menor que la del estable, sin embargo de acuerdo a los datos experimentales bajo las condiciones analizadas ambos polimorfos son estables<sup>103, 104</sup>; aún cuando las sustancias farmacéuticas polimórficas han sido de especial interés en los últimos años, en muchos casos, el comportamiento termodinámico, biofarmacéutico y tecnológico no ha sido suficientemente evaluado, este trabajo brinda información nueva sobre la relativa diferencia en la estabilidad de los polimorfos y sobre su empaquetamiento. Falta aún conocer parámetros y tendencias del polimorfismo para este fármaco; recientemente se reportó la presencia de tres nuevos polimorfos de Indometacina, cuya relevancia aún no ha sido evaluada<sup>105</sup>, sin embargo los datos

reportados recientemente brindan información acerca la forma estabilidad de INDII en soluciones, donde se plasma que esta forma tiene una mejor estabilidad en solución respecto a las otras formas polimorficas a 5°C.

## 7.3 EFECTO DEL POLIMORFISMO EN LAS PROPIEDADES DE TECNOLÓGICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE SULINDACO

### 7.3.1 Obtención de las muestras de polimorfos de Sulindaco (SLD)

El proceso de preparación por cristalización de SLD, se obtuvieron dos polvos amarillos con diferencias visibles de apariencia y color (Figura 19).



Figura 19. Imagen macroscópica de los polvos de SLDI y SLDII

En una observación macroscópica, SLDI se caracterizó como un polvo de color amarillo claro, mientras que SLDII tiene un color amarillo más oscuro. Se demostró que los polvos no contenían productos de degradación química derivados de su preparación. Para la confirmación de los polimorfos SLDI y SLDII se realizó la caracterización de los cristales de acuerdo a los numerales 6.3.1 y 6.3.2, cuyos resultados se presentan en el anexo 4.

Dado que las diferencias morfológicas y de tamaño de partícula eran apreciables a simple vista, se decidió trabajar sólo con las que tuvieran una distribución de tamaño aproximado de 250  $\mu\text{m}$ , mediante un tamizado previo.

### 7.3.2 Evaluación de las propiedades tecnológicas de SLDI y SLDII

Al realizar la caracterización de las propiedades reológicas de los polvos de SLDI y SLDII, se obtuvieron los resultados que se muestran en el Cuadro 15.

Cuadro 15. Resultados de densidad y ángulo de reposo de SLDI y SLDII

Forma	Densidad verdadera (mg/mL)	Ángulo de Reposo**	Índice de Hausner (%)**	Tipo de flujo	Contenido de humedad (%)**	Compresibilidad
SLD I	1.237 ± 0.003	38.3 (2.1)	1.32 (0.1)	Bueno	1.2 (0.3)	Aceptable
SLD II	1.408 ± 0.005	53.2 (6.2)	2.20 (0.3)	Malo	1.8 (0.4)	Demasiado Pobre

\* Se reporta promedio ± desviación estándar

\*\*Se reporta promedio y el coeficiente de variación de un total de tres determinaciones

Estos valores de densidad y flujo permiten observar que los polvos tienen flujos diferentes ( $P < 0.05$ ), presentando el SLDI ventajas tecnológicas sin necesidad de adicionar excipientes para mejorar su flujo. En el caso de SLDII se requeriría la adición de un agente antifricción y un agente que mejore su compresión en la forma farmacéutica. Por lo que se propuso nuevamente el uso de lactosa y estearato de magnesio, para obtener una formulación sencilla que permitiera evaluar el efecto del polimorfismo.

### 7.3.3 Evaluación de las propiedades biofarmacéuticas de SLDI y SLDII

#### 7.3.3.1 Resultados de disolución intrínseca de SLDI y SLDII

La velocidad de disolución intrínseca de los polvos de SLDI y SLDII se reportan en el Cuadro 16.

Cuadro 16. Velocidad de disolución intrínseca de SLDI e SLDII

<b>Polvo</b>	<b>Pendiente (mg/cm<sup>2</sup>/min)</b>
SLDI	0.041 ± 0.00208
SLDII	0.036 ± 0.00184

Los datos de disolución intrínseca revela que SLDI tiene mayor constante de velocidad de disolución que SLDII.

#### 7.3.3.2 Resultados de solubilidad de SLDI y SLDII

En la Figura 20, se muestran los perfiles de solubilidad de los polimorfos de Sulindaco. Para este estudio se empleó un tamaño de partícula aproximado de 250 nm, y con ello evitar contribuciones de este factor en la prueba. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en el rango de pH de 4.5 a 7.4.

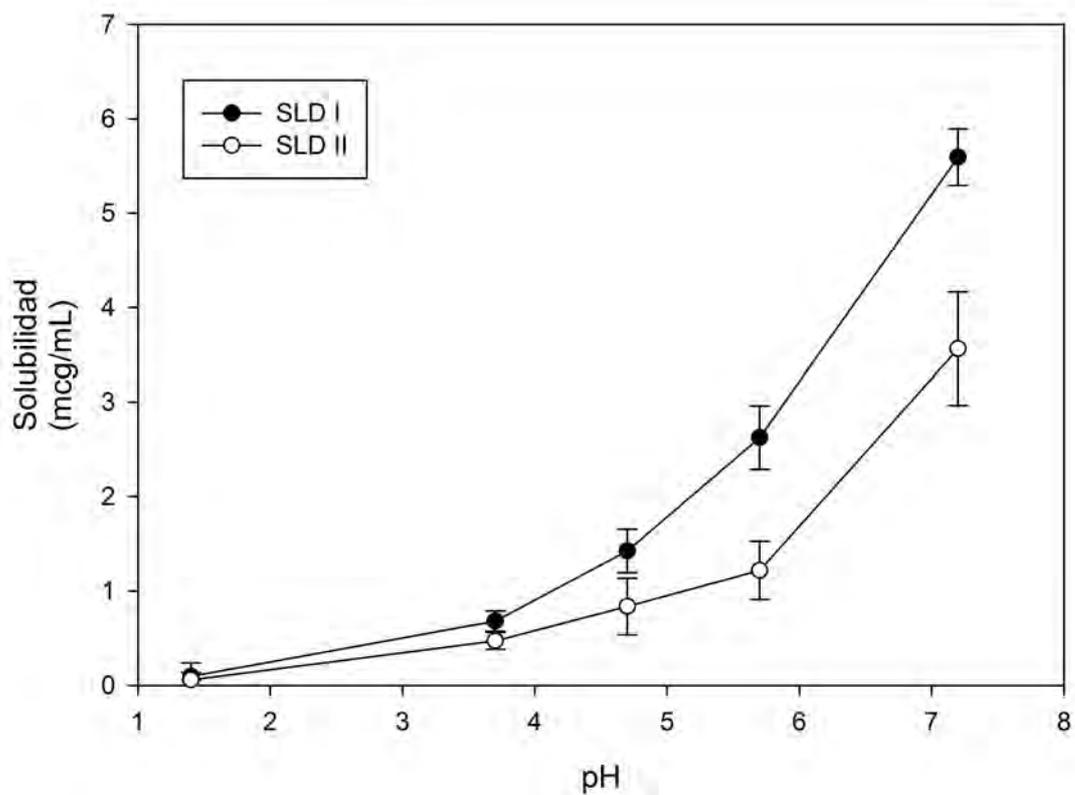


Figura 20. Perfiles de solubilidad de SLDI y SLDII

---

### 7.3.4 Resultados de las propiedades tecnológicas de las formulaciones conteniendo SLDI y SLDII

Los resultados de las propiedades de las formulaciones candidatas a encapsulación se muestran en el Cuadro 17.

Cuadro 17. Propiedades tecnológicas de las formulaciones conteniendo SLDI e SLDII

<b>Formulación</b>	<b>Ángulo de Reposo (grados )</b>	<b>Contenido de humedad (%)</b>	<b>Índice de Hausner</b>
SLDC11	36.0 (3.2)	2.1 (0.4)	1.45 (0.5)
SLDC12	37.2 (4.1)	2.3 (0.3)	1.45 (0.7)
SLDC13	40.8 (5.7)	2.4 (0.3)	1.46 (0.6)
SLDC21	46.0 (7.2)	2.8 (0.3)	1.54 (0.7)
SLDC22	47.2 (7.1)	2.7 (0.2)	1.56 (0.7)
SLDC23	55.8 (9.4)	3.0 (0.3)	1.62 (0.8)

\* Se reporta el promedio y entre paréntesis el coeficiente de variación

Las propiedades reológicas de las formulaciones SLD I fueron aceptables mientras que las de SLD II presentaron un flujo pobre. Durante el proceso de encapsulación de la formulación SLD II, fue necesario forzar el flujo de la misma ya que no fluía en la tolva.

---

### 7.3.5 Preparación de las cápsulas de gelatina dura de polimorfos de Sulindaco

La máquina encapsuladora, Macofar CD 40, se ajustó para un llenado de 300 mg por cápsula. Durante el ajuste se realizó un muestreo aleatorio, para la evaluación de variación de peso y uniformidad de contenido (Cuadro 18):

Cuadro 18. Pruebas de control de calidad realizados a las cápsulas de gelatina dura conteniendo SLDI y SLDII.

<b>Formulación contenida</b>	<b>Variación de peso*</b> <b>(mg)</b>	<b>Valoración*</b> <b>(%)</b>
SLD11	297 ± 8	97.45 ± 5.25
SLD12	305 ± 16	94.86 ± 8.32
SLD13	301 ± 15	93.56 ± 12.91
SLD21	300 ± 23	94.10 ± 8.17
SLD22	300 ± 35	90.27 ± 13.49
SLD23	ND	ND

ND: No determinado; \*se reporta el promedio ± desviación estándar

En total se produjeron 500 cápsulas de cada lote. Las formulaciones SLD11, 12,13, 21 y 22 pudieron ser encapsuladas; sin embargo, la formulación SLD23 presentó problemas de flujo, atorándose en la tolva, razón por la cual no se procesó. Debido a las variaciones de peso y en la valoración para evitar el sesgo atribuible al contenido de activo en las

---

cápsulas y no al polimorfo. Se evaluaron solamente los perfiles de disolución de las formulaciones SLD11 y SLD21.

### 7.3.6 Evaluación de los perfiles de disolución de las cápsulas de gelatina dura conteniendo SLD11 y SLD21

Los perfiles de disolución, mostraron que existen diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en la velocidad y la cantidad liberada, siendo mayor para SLD I que para SLD II (Figura 21). De acuerdo con lo establecido para tabletas de Sulindaco en la USP<sup>83</sup>, a los 30 minutos se debe haber liberado más del 80%, En el presente estudio sólo el SLD11 se cumplió con las especificaciones.

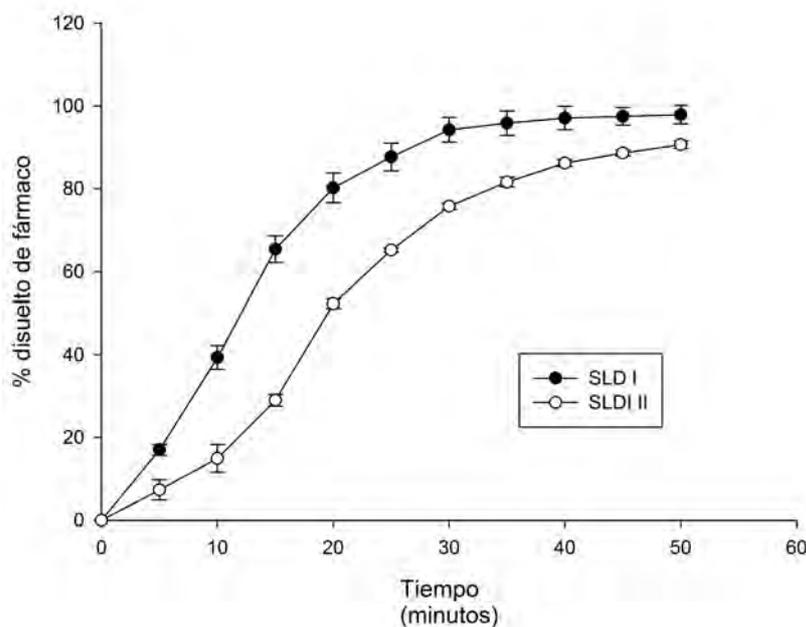


Figura 21. Perfiles de disolución de cápsulas conteniendo SLDI y SLDII.

El valor calculado de  $f_2$  fue de 35.71, lo que corrobora que los perfiles no son similares.

### 7.3.7 Efecto del polimorfismo en el Do de Sulindaco

Los valores obtenidos de Do para cada polimorfo a cada valor de pH se presentan en el Cuadro 19.

Cuadro 19. Valores obtenidos de Do para cada polimorfo de Sulindaco a cada valor de pH

<b>pH</b>	<b>Polimorfo</b>	<b>Do</b>
1,4	SLDI	44,82
3.5	SLDI	42,69
4.5	SLDI	27,14
5.5	SLDI	3,20
7,4	SLDI	0,17
1,4	SLDII	19,05
3.5	SLDII	18,66
4.5	SLDII	14,92
5.5	SLDII	1,88
7,4	SLDII	0,11

Se encontraron diferencias en los valores de  $D_0$  entre SLDI y SLDII ( $P < 0.01$ ). A partir de estos datos se realizó un análisis factorial de superficie de respuesta que se muestra en la Figura 22.

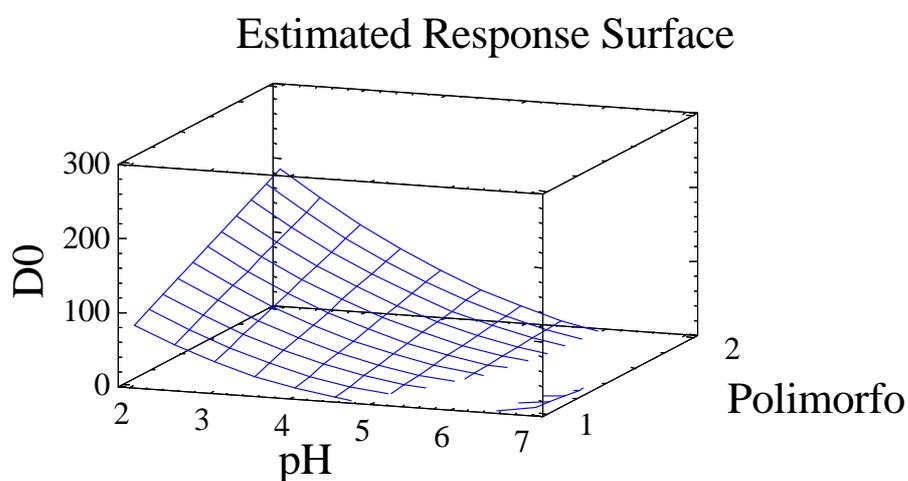


Figura 22. Gráfico de superficie de respuesta de  $D_0$ , con respecto al pH y al polimorfo de Sulindaco.

En la Figura 22, se observa una variación de  $D_0$  con respecto a pH y polimorfo, lo que implica que ambos factores están influyendo de forma directa en el valor de  $D_0$ . Debido a lo anterior, se realizó un análisis de interacción de pH y polimorfo para evaluar la contribución de cada uno de los factores (Figura 23).

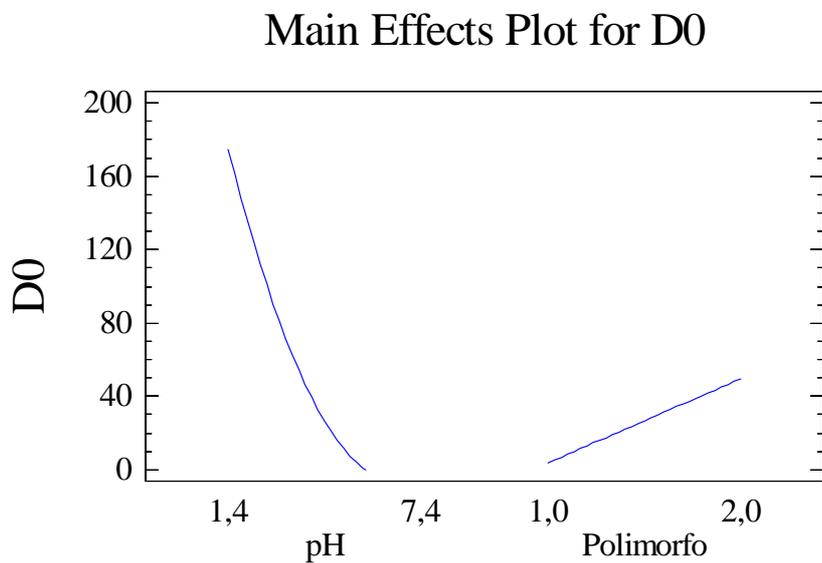


Figura 23. Efecto de cada factor por separado en la respuesta de D0 para los polimorfos de Sulindaco.

El análisis de interacción reveló que la contribución de ambos factores es significativa, por lo que se realizó un ANADEVVA (Cuadro 20), para determinar la contribución de cada factor y de la interacción de los mismos. El análisis reveló que existe una contribución significativa de los dos factores y que la interacción de ambos da una mayor contribución que el polimorfo solo.

Cuadro 20. Razón de F obtenida para la contribución de cada factor y su interacción en el valor de Do para pH y polimorfos de Sulindaco.

<b>Factor</b>	<b>Razón de F</b>	<b>Valor de P</b>
pH	87,62	0,0002
Polimorfo	13,27	0,0149
Interacción pH:polimorfo	17,80	0,0073

#### 7.3.9 Estabilidad de los polvos de SLDI y SLDII.

Bajos las condiciones en las cuáles fueron conservados los polvos, no se encontraron cambios, ni transiciones durante un período de dos años empleando para ello calorimetría diferencial de barrido.

Existen estudios previos de la caracterización de los polimorfos de Sulindaco, en los cuales se ha abordado su obtención y organización cristalina<sup>77, 79, 80</sup>; sin embargo, no se encontraron reportes de las propiedades tecnológicas o biofarmacéuticas de los polimorfos de Sulindaco, y de su posible repercusión *in vivo*. Para este activo, que está siendo considerado como un fármaco con potencial terapéutico para la prevención del cáncer de colon<sup>78</sup>. Se ha establecido que el principal problema en su biodisponibilidad es la absorción<sup>81</sup>, clasificándolo como Clase III, de acuerdo al SCB, sin embargo, según los resultados de este estudio, esa clasificación sería inadecuada.

Los polimorfos de Sulindaco preparados por recristalización se caracterizaron a nivel macroscópico y microscópico, en ambos niveles las diferencias fueron fácilmente visibles (Figura 19). Las diferencias en color están relacionadas con las características de los polvos a nivel microscópico; SLDI es un cristal poliedral irregular con agregados microcristalinos, mientras que SLDII es un cristal tabular con mayor tamaño que SLDI. Las diferencias de hábito cristalino de los polimorfos de Sulindaco están relacionadas con el empaquetamiento de los mismos (Figura 24), en esta conformación es posible apreciar que la orientación de los grupos ácido y sulfóxido para cada polimorfo difieren.

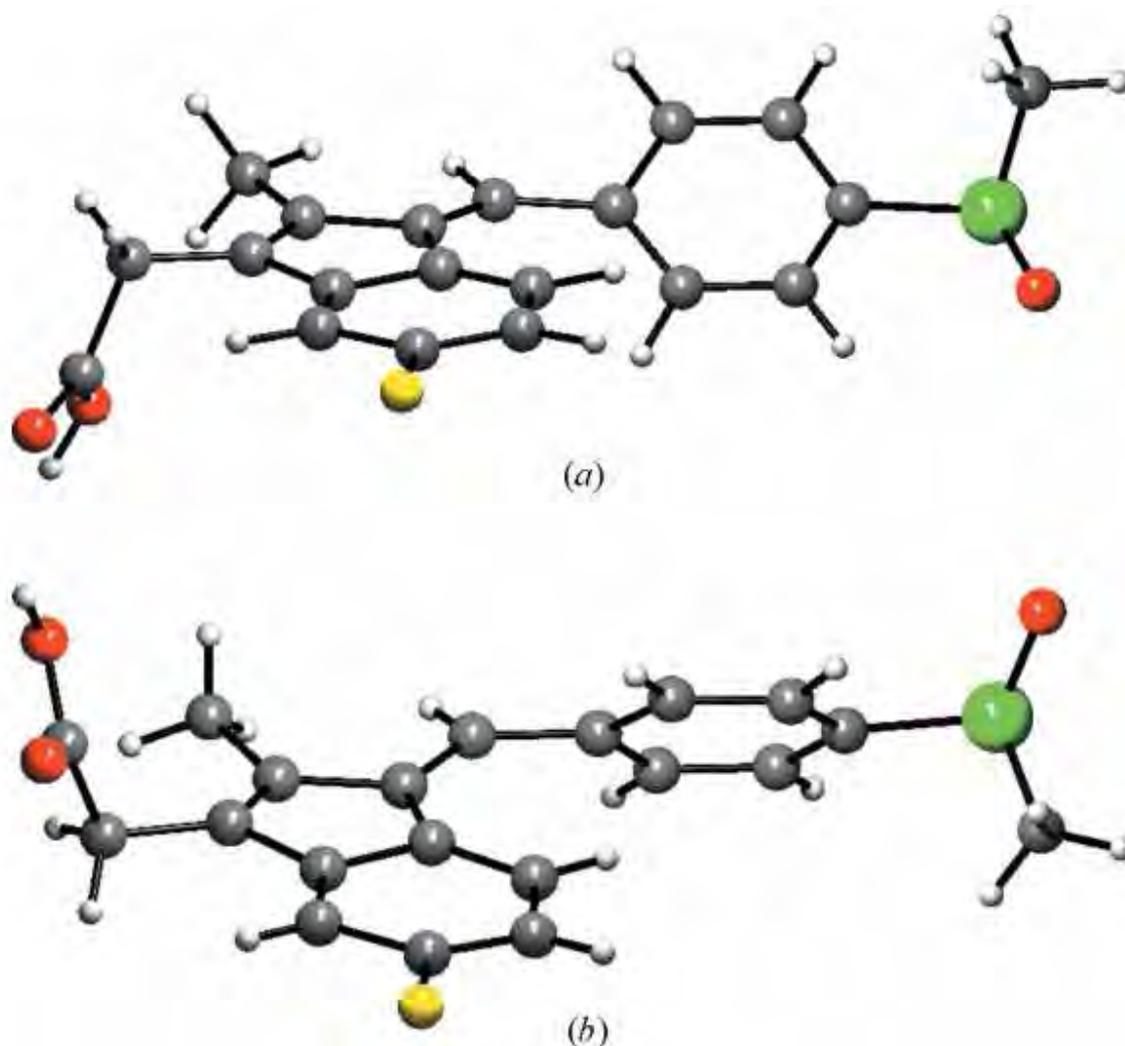


Figura 24. Conformación molecular de Sulindaco (a) forma SLDI y (b) forma SLDII. Los átomos de C están en color gris, en blanco los átomos de H, los átomos de O en rojo, los átomos de F en amarillo y los átomos de S en verde<sup>105</sup>.

Estas diferencias de conformación modifican el empaquetamiento de los cristales de SLDI y SLDII (Figura 25). Este empaquetamiento está relacionado con los puentes de hidrógeno de los ácidos carboxílicos al azufre.

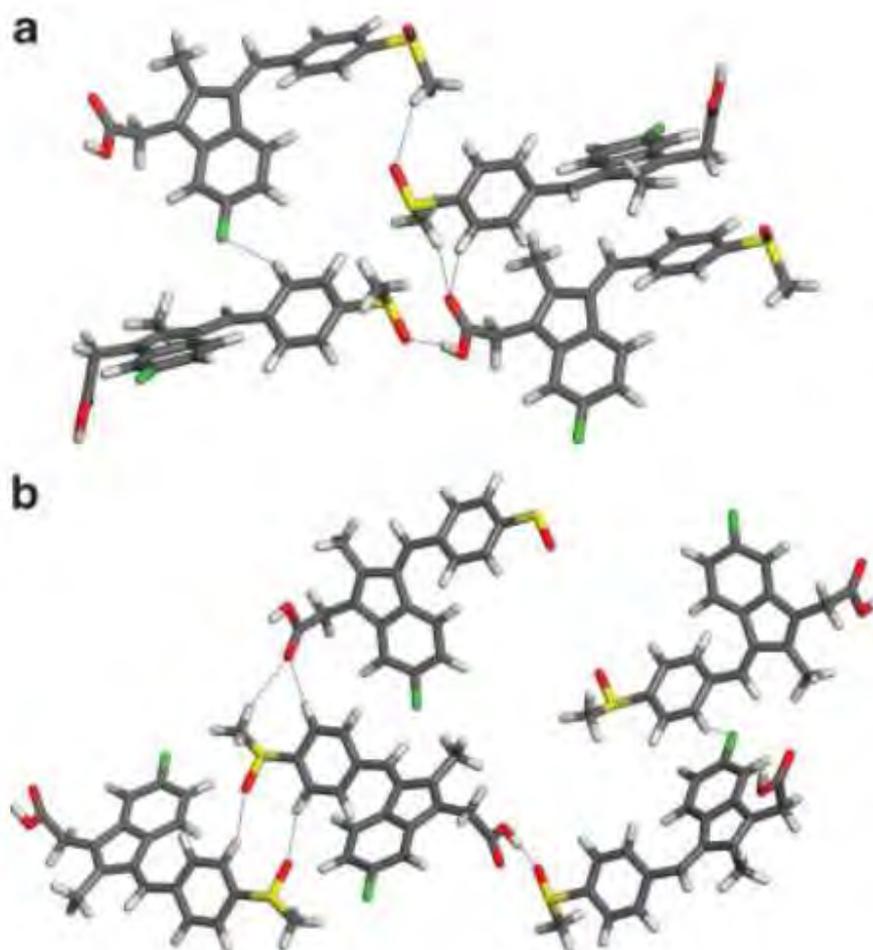


Figura 25. Empaquetamiento cristalino de (a) SLDI y (b) SLDII<sup>80</sup>.

Las propiedades de empaquetamiento repercuten en la densidad de los polvos de Sulindaco (Cuadro 15); así SLDII tiene una mayor densidad debido a que las fuerzas intramoleculares que se generan. Dado que SLDII es más denso, es un cristal más difícil

de deformar, lo cual puede generar mayores problemas en el proceso de fabricación de formas farmacéuticas sólidas<sup>15</sup>. En cuanto a las propiedades de densidad y ángulo de reposo de SLD I y SLDII, las diferencias pueden atribuirse al hábito cristalino, a los diferentes puntos de contacto, y las fuerzas de cohesión y fricción entre los cristales; que también pueden relacionarse con las diferencias de la geometría de empacamiento. En estudios previos se ha reportado las ventajas tecnológicas de los cristales poliedrales atribuyéndoles mejores propiedades de flujo<sup>106</sup>.

El empaquetamiento distinto de cada una de los polimorfos de Sulindaco no sólo impacta en su hábito, también impacta directamente en la solubilidad. De los datos del estudio se encontró que existen diferencias significativas en cuanto a la solubilidad de los polimorfos, las cuáles se acentúan en los valores de pH de 4.7-7.2, por lo que la solubilidad de Sulindaco es pH-dependiente (Figura 20). Las diferencias de solubilidad, podrían explicarse además por las diferencias de empaquetamiento y los grupos que quedan en la superficie de la celda unitaria, lo que modifica el patrón de solvatación del fármaco, como se ha reportado para Indometacina<sup>99</sup>.

La forma SLDII, que es la más estable termodinámicamente, presentó la menor, solubilidad. Por otra parte, los valores de constante de velocidad obtenidos a partir de (Cuadro 16), fueron menores a  $0.1 \text{ mg/min}\cdot\text{cm}^2$ , confirmando que los polimorfos de Sulindaco tendrán problemas de absorción. Los datos experimentales de los perfiles de solubilidad en el rango de pH y de disolución intrínseca, indican que el Sulindaco ha sido incorrectamente clasificado como un fármaco clase III<sup>81</sup>, ya que presenta características de Clase II. Como se ya se había mencionado anteriormente, el hábito cristalino, asociado al polimorfismo de un fármaco, es un factor relevante en la manufactura farmacéutica. Las diferentes formas cristalinas de un fármaco poseen diferentes planos y

difieren de sus áreas superficiales específicas, así como de la energía libre en sus superficies, debido a ello pueden tener diferentes propiedades físico-mecánicas. Los polvos de SLDI y SLDII no mostraron propiedades excelentes de flujo, pero SLDI presentó mejores propiedades de ángulo de reposo e índice de Hausner que SLDII. Se ha reportado que la baja compresibilidad de algunas sustancias sólidas puede ser atribuida a los diferentes hábitos cristalinos, que tienen diferentes caras, lo cual afecta los puntos de contacto, adhesión y cohesividad entre las partículas<sup>38-39</sup>. Estos factores de deslizamiento entre las partículas conllevan a diferentes geometrías de empacamiento, que repercuten en diferentes densidades del polvo y subsecuentemente en las propiedades de flujo de los mismos<sup>15, 104, 105</sup>. En este estudio, se observó, que los polvos de SLDI y SLDII tienden a ser cohesivos, sin embargo, los diferentes contenidos de humedad no afectaron estas características. Los cristales irregulares poliedrales de SLDI tienden a formar agregados, independientemente de la cantidad de humedad presente en el polvo (Cuadro 15), estos agregados actúan como gránulos suaves que mejoran ligeramente sus propiedades de flujo, por otra parte SLDII tiene cristales largos de hábito regular con caras lisas, lo que implica mayor cantidad de puntos de contacto entre los cristales y el incremento en la fricción de las moléculas. Es conocido que los hábitos tabular y acicular son menos plásticos y muestran un menor grado de deformación que los sólidos con hábito poliedral<sup>107</sup>, lo que mejora adicionalmente el flujo de SLDI<sup>29</sup>.

Las fuerzas de fricción fueron mayores para SLDII que para SLDI. De acuerdo a estudios previos el arreglo molecular de los cristales difiere en la localización de los grupos acilo y sulfóxido en la estructura sólida (Figuras 24 y 25). Los arreglos moleculares en la celda unitaria y la presencia de grandes superficies planas explica adicionalmente el incremento

en las fuerzas de fricción en los cristales de SLDII, lo cual permite que SLDI presente mejores propiedades de flujo.

Aún cuando el proceso de llenado de cápsulas involucra numerosos factores, ha recibido menor atención que el proceso de tableteo<sup>108</sup>. Algunos autores han remarcado la falacia de que el proceso de llenado de cápsulas es un proceso muy simple que no requiere muchos conocimientos o experiencia para realizarlo. Sin embargo, los requisitos de las formulaciones para poder ser preparadas en cápsulas de gelatina dura pueden ser bastante complejos y dependen principalmente de las propiedades de flujo.

Anteriormente ya se había comentado la necesidad de incluir en las formulaciones excipientes que mejorarán las propiedades de flujo de SLDI y SLDII, lactosa y estearato de magnesio. Cómo se puede observar en el Cuadro 17, se mejoraron las propiedades de flujo de los polvos del fármaco, lo cual se debe esencialmente a la presencia del estearato de magnesio, ya que la lactosa es solamente un agente diluyente<sup>109</sup>. Los mejores valores de flujo de SLDI son importantes, ya que para las máquinas de llenado automáticas, el ángulo de reposo de la formulación influye directamente en el proceso de llenado y por ende en la calidad de los productos<sup>109-111</sup>. Esto se comprueba con los datos obtenidos de ángulo de reposo de las formulaciones conteniendo SLDI (Cuadro 17), cuyas formulaciones pudieron ser encapsuladas, sin embargo, para SLD23 el proceso no fue posible, el polvo no fluía y se caramelizaba la lactosa, lo que impidió la obtención del producto terminado. Además, la alta variabilidad de peso de las cápsulas de gelatina dura de las formulaciones de SLD21 y SLD22 se deben a los propiedades de flujo del polimorfo que contienen. Si bien el problema de flujo de estas formulaciones se podría solucionar con cambios a la formulación (por ejemplo incrementar la cantidad de estearato de magnesio), el desempeño del producto *in vitro/in vivo* podría modificarse

significativamente<sup>51-52</sup>, ya que desde el inicio del producto se pretendió mantener bajos niveles del agente antifricción para evitar problemas de disolución.

En cuanto a los perfiles de disolución de las cápsulas (Figura 21) conteniendo los polimorfos de SLDI y SLDII se demostró que existen diferencias significativas entre ellos. Estas diferencias están relacionadas con las diferencias de solubilidad de los polimorfos. La formulación de SLDII evaluada en disolución no liberó el 80% del fármaco en menos de 30 minutos, lo cual podría afectar su disolución *in vivo* y con ello se podría modificar su biodisponibilidad, lo cual es crítico para fármacos de baja solubilidad.

En cuanto a la estabilidad, se ha considerado que SLDII tiene mejor estabilidad a temperatura ambiente, por su alta densidad y por la relación enantiotrópica de los polimorfos. Sin embargo, durante el período de estabilidad considerado para este trabajo (2 años con monitoreo cada 6 meses), no se encontraron problemas de estabilidad física, química o de transición de SLDI. Recientemente algunos grupos de investigación han explicado que factores como la orientación molecular de los cristales, constituyen un factor fundamental en la estabilidad de los polimorfos<sup>99</sup>.

En cuanto a los datos obtenidos de  $D_0$  para SLDI y SLDII (Cuadros 19 y 20), se encontraron diferencias significativas en el rango de pH, lo que podría tener una repercusión *in vivo*. Aunque actualmente SLDII es el polimorfo usualmente empleado en la fabricación de formas farmacéuticas, los resultados revelan que SLDI podría ser un mejor candidato en el caso de emplear cápsulas de gelatina dura, ya que presenta mejores propiedades tecnológicas y de disolución *in vitro*.

## X. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos se puede concluir que:

El polimorfismo afecta las propiedades tecnológicas y de disolución *in vitro*, tanto del fármaco como de las formulaciones de Indometacina o Sulindaco contenidas en cápsulas de gelatina dura.

En el caso de Indometacina, INDII presentó mejores propiedades reológicas, mientras que para Sulindaco las mejores propiedades reológicas y de compactabilidad las presentó SLDI.

Para fármacos de baja solubilidad que presentan polimorfismo, sería conveniente evaluar su solubilidad de acuerdo al SCB, así como sus propiedades tecnológicas tanto como cristal como en las formas farmacéuticas, a fin de prever las posibles repercusiones en la velocidad de disolución con el fin de garantizar el proceso de absorción a fin de evitar posibles repercusiones terapéuticas.

El Polimorfismo puede constituir una estrategia para optimizar la liberación de los fármacos a partir de las formas farmacéuticas y reducir el uso de excipientes que modificarán su liberación *in vivo*.

## REFERENCIAS

1. Mc Crone W. En *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*. Fox D, Labes M, Weissberger A, Eds. Vol. 2. New York: Interscience Publishers; 1965. p. 725-767.
2. Sánchez-González E, Jung H, Yépez L, Hernández-Abad V. Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2007; 38: 57-76.
3. Giron D. Thermal-analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. *Thermochim Acta*. 1995; 248: 1-59.
4. Ulrich J, Griesser A, Burger M, Mereiter K. The Polymorphic Drug Substances of the *Europoeia*. Part 9. Physicochemical Properties and Crystal Structure of Acetazolamide Crystal Forms. *J Pharm Sci*. 1997; 86: 352-358.
5. Aguiar A, Kroc J, Kinkel A, Samyn J. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate. *J Pharm Sci*. 1967; 56: 847– 853.
6. Gibbs I, Heald A, Jacobson H, Wadke D, Weliky I. Physical characterization and activity *In Vivo* of polymorphic Forms of 7-Chloro-5,11-dihydrodibenz(b,e)(1,4) oxazepine-5-carboxamide, a Potencial Tricyclic Antidepressant. *J Pharm Sci*. 1976; 65: 1380-1385.
7. Reffner J, Ferrillo G. Thermal Analysis of Polymorphism. *J Therm Anal*. 1988; 34: 19-36.
8. Chawla G, Bansal A. Effect of processing on Celecoxib and its solvates. *Pharmaceut Dev Tech*. 2004; 9: 419-33.
9. Campbel S. *Pharmaceutical Polymorphism: An investigation using solid state magnetic resonance spectroscopy*. Durham E-theses. Durham University. 1998;

Available at Durham E-theses on line <http://etheses.dur.ac.uk/5021>. Fecha de consulta: 22 de Abril de 2011.

10. International Conference on Harmonisation; "Specifications: Test Procedures And Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products: Chemical Substances Q6A5", October, 1999.
11. Food and Drug Administration. Guidance Document: ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism — Chemistry, Manufacturing, And Controls Information. July, 2007.
12. Bugay D. Characterization of solid state: spectroscopic techniques. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 48: 43-65.
13. Rodríguez-Spong B, Price C, Jayasankar A, Matzger A, Rodríguez-Hornedo N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56: 241–274.
14. Summers M, Enever R, Carless J. The influence of crystal form radial stress transition characteristics of pharmaceutical materials. *J Pharmaceutics Pharmacol.* 1976; 28:89-99.
15. Singhal D, Curatolo W. Drug polymorphism and dosage form design. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56: 335– 347.
16. Newman A, Byrn S. Solid state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. *Drug Discovery Today.* 2003; 8: 898-905.
17. Torrado S, Torrado S. Characterization of Physical State of Mannitol after Freeze-Drying: Effect of Acetylsalicylic Acid as a Second Crystalline Cosolute. *Chem Pharm Bull.* 2002; 50: 567-570.

18. Leung S, Padden B, Munson E, Grant D. Solid State Characterization of Two Polymorps of Aspartame Hemihydrate. *J Pharm Sci.* 1998; 87: 501-507.
19. Wong M, Mitchell A. Physicochemical characterization of a phase change produced during the wet granulation of chlorpromazine hydrochloride and its effects on tableting. *Int J Pharm.*1992; 88:261–273.
20. Davis T, Peck G, Stowell J, Morris K, Byrn S. Modeling and Monitoring of Polymorphic Transformations during the Drying Phase of Wet Granulation. *Pharm Res.* 2004; 21: 860-866.
21. Yu L, Lionbergera A, Rawa A, D'Costaa R, Wub H, Hussainb A. Applications of process analytical technology to crystallization processes. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56: 349–369.
22. Hancock B, Parks M. What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals? *Pharm Res.* 2000; 17: 397-404.
23. Huang L, Tong W. Impact of solid state properties on developability assessment of drugs candidates. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56: 321-334.
24. Macek T. The physical and chemical problems inherent in the formulation of dosage forms for new pharmaceuticals. *Am J Pharm Sci Support Public Health.* 1965; 137: 217– 238.
25. Ham J. Applications of Pressure Differential Scanning Calorimetry in the Study of Pharmaceutical Hydrates. 1. Carbamazepine Dihydrate. *Int J Pharm,* 1997; 157, 209-218.
26. Zhang G, Law D, Schmitt E, Qiu Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56:371-90.

27. Newman A, Byrn S. Solid state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. *Drug Discovery Today*. 2003; 8: 898-905.
28. Swanepoel E, Liebenberg W, de Villiers M. Quality evaluation of generic drugs by dissolution test: changing the USP dissolution medium to distinguish between active and non-active mebendazole polymorphs. *Eur J Pharm Biopharm*. 2003; 55: 345–349.
29. Liebenberg W, de Villiers M, Wurster D, Swanepoel E, Dekker T, Lotter A. The effect of polymorphism on powder compaction and dissolution properties of chemically equivalent oxytetracycline hydrochloride powders, *Drug Dev Ind Pharm*. 1999; 25: 1027–1033.
30. Kachi S, Terada M, Hashimoto H. Effects of amorphous and polymorph of FP1022A, a New Antinematode Drug, on Angiostrongylus costaricensis in Mice. *J Jpn Pharmacol*. 1998; 77: 235-245.
31. Romero S, Escalera B, Bustamante P. Solubility of Polymorphs I and II of Mefenamic Acid in Solvent Mixtures. *Int J Pharm*. 1999; 178: 193-202.
32. Brice G, Hammer H. Therapeutic nonequivalence of oxytetracycline capsules, *JAMA-J Am Med Assoc*. 1969; 208: 1189– 1190.
33. Rodríguez-Spong B, Price C, Jayasankar A, Matzger A, Rodríguez-Hornedo N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004; 56: 241–274.
34. Bugay D. Characterization of solid state: spectroscopic techniques. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001; 48: 43-65.
35. Bugay D. Listing of different polymorphic system studied by solid state spectroscopy techniques. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001; 48: 41-65.

36. Abdallah E, Geldart D. The use of bulk density measurements as flowability indicators. *Powder Technol.* 1999; 102: 151-165.
37. Wong A. Characterization of the Flowability of Glass Beads by Bulk Densities Ratio. *Chem Eng Sci.* 2000; 55: 3855–3859.
38. Nickalsson F, Alderborn G. Analysis of the compression mechanics of pharmaceutical agglomerates of different porosity and composition using the Adams and Kawakita equations. *Pharm Res.* 2000; 17: 949-954.
39. Long S, Parkin S, Siegler M, Brock L, Cammer A, Li I. Polymorphism of an Organic System effected by directionality of hydrogen-bonding chains. *Cryst Growth Des.* 2008; 8: 3137-3140.
40. Amidon G. Physical characterization of pharmaceutical solids. New York: Marcel Dekker Inc. 1995; 281-317.
41. Szabo-Revesz P, Hasznos-Nezdei M, Farkas B, Goczó H, Pintye-Hodi K, Eros I. Crystal growth of drug materials by spherical crystallization. *J Cryst Growth.* 2002; 237: 2240–2245.
42. Guerina E, Tchoreloff P, Leclerc B, Tanguy D, Deleuil M, Couarraze G. Rheological characterization of pharmaceutical powders using tap testing, shear cell and mercury porosimeter. *Int J Pharm.* 1999; 189: 91-103.
43. Hlinak A, Kuriyan K, Morris K, Reklaitis G, Basu P. Understanding critical material properties for solid dosage form design. *J Pharm Innov.* 2006; 1:12-17.
44. Sun C, Grant D. Influence of Crystal structure on tableting properties of sulfamerazine polymorphs. *Pharm Res.* 2001; 18:274-280.
45. U.S. Department of Health and Human Services. Waiver of in-vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based

- on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. Rockville, MD, USA. 2000.
46. Amidon G, Lennernas H, Shah V, Crison J. A theoretical basis for a Biopharmaceutics drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm Res.* 1995; 12: 413-420.
47. Van de Waterbeemd H, Lennernas H, Artursson P. *Drug Bioavailability: Estimation of solubility, permeability, absorption and bioavailability.* Alemania: Wiley-VCH; 2003.
48. Bergström C, Strafford M, Lazarova L, Avdeef A, Luthman K, Artursson P. Absorption classification of oral drugs based on molecular surface properties. *J Med Chem.* 2003; 46: 558-570.
49. Yalkowsky S, Banerjee S. *Aqueous Solubility: Methods of estimation for organic compounds,* USA: Marcel Dekker; 1992.
50. Hanson A. *Handbook of dissolution.* 2ª Edición. USA: Aster Publishing Corporation; 1995.
51. Banakar U. *Pharmaceutical Dissolution Testing. Drugs and the pharmaceutical science.* Vol. 49. USA: Marcel Dekker Inc; 1992.
52. Dressman J, Amidon G, Repass C, Shah V. Dissolution Testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage form. *Pharm Res.* 1998; 15: 11-22.
53. Dahan A, Miller JM, Amidon G. Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs. *The AAPS Journal.* 2009; 11: 740-746.

54. Acosta S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci.* 2001; 13: 123-133.
55. Tsong S, Shah V. In Vitro dissolution profile comparison: statistics and analysis, model dependent approach. *Pharm Res.* 1996; 13: 1799-1803.
56. Tanigawara Y. New Method for the evaluation of in Vitro dissolution time and desintegration time. *Chem Pharm Bull.* 1983; 30: 1088-1090.
57. Moore J, Flanner H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm Tech.* 1996; 20: 64-75.
58. Tsong S, Lui L. In Vitro dissolution profile comparison: statistics and analysis of the similarity Factor  $F_2$ . *Pharm Res.* 1998; 15: 889-896.
59. Dressman J, Amidon G, Fleisher D. Absorption potential: Estimating the fraction absorbed for orally administered compounds. *J Pharm Sci.* 1985; 74: 588–589.
60. Johnson K, Swindell A. Guidance in the setting of drug particle size specifications to minimize variability in absorption. *Pharm Res.* 1996; 13: 1795–1798.
61. Krentz J, Quest B, Farthing J, Quest D, Chilibeck P. The effects of ibuprofen on muscle hypertrophy, strength, and soreness during resistance training. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008; 33: 470-475.
62. Lanier A. Treating DOMS in sport with NSAIDs. *ISMJ.* 2004; 5: 129-140.
63. Rodríguez-Téllez M, Argüelles F, Herrerías J, Ledro Jr D, Esteban J, Herrerías J. Antiinflammatory Agents Less Dangerous for Gastrointestinal. *Tract Curr Pharm Des.* 2001; 7: 951-976.
64. Velasco M. *Farmacología y Terapéutica clínica*, 5ª Edición. España: Luzen; 1993.
65. Gennaro A. *Remintong Farmacia*, 20ª Edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2003.

66. Velázquez J, Lorenzo P, Leza A. Farmacología básica y clínica. 17ª edición. México: Editorial médica panamericana; 2005.
67. Valsecia M, Malgor L. Farmacología médica, Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina. Vol. 4. España: Universidad Nacional del Nordeste; 2004.
68. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª. Edición. México: CPFEUM, Secretaría de Salud; 2005.
69. Brien M, McCauley J, Cohen E. Indomethacin. En Analytical Profiles of Drug Substances, Florey K, Ed. Reino Unido: Academic Press; 2005.
70. Otsuka M, Kato F, Matsuda Y, Ozaki Y. Comparative determination of polymorphs of indomethacin in powders and tablet by chemometrical Near Infrared-Spectroscopy and X ray powder diffractometry. AAPS PharmSciTech. 2003; 4: 1-12.
71. Valizadeh H, Nokhodchi A, Qarakhani N, Zakeri-Milani P, Azarmi S, Hassanzadeh D, Lôbenberg L. Physicochemical Characterization of Solid Dispersions of Indomethacin with PEG 6000, Myrj 52, Lactose, Sorbitol, Dextrin, and Eudragit® E100. Drug Dev Ind Pharm. 2004; 30: 303–317.
72. ElShaer A, Khan S, Perumal D, Hanson P, Mohammed A. Use of amino acids as counterions improves the solubility of the BCS II model drug, indomethacin. Curr Drug Deliv. 2011 8:363-72.
73. Neuhoff S, Ungell A, Zamora I, Artursson P. pH-Dependent passive and active transport of acidic drugs across Caco-2 cells monolayers. Eur J Pharm Sci. 2005; 25: 211-215.

74. Karlsson J, Kuo SM, Ziemniak J, Artursson P. Transport of celiprolol across human intestinal epithelial (Caco-2) Cells: mediation of secretion by multiple transporters including P-glycoprotein. *Br J Pharmacol.* 1993; 110: 1009-1116.
75. Khamdang S, Takeda M, Noshiro R, Narikawa S, Enomoto A, Anzai N, Piyachaturawat P, Endou H. Interaction of Human Organic Anion Transporters and Human Organic Cation Transporters with Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 303: 534-9.
76. Hellerberg L. Clinical Pharmacokinetics of Indomethacin. *Clin Pharmacokinet.* 1981; 6: 245-58.
77. Plakogiannis F, McCauley J. Sulindac. En: Florey K, Ed. *Analytical profiles of drug substances.* Reino Unido: Academic Press; 1984.
78. Lizaka M, Furukawa Y, Tsunoda T, Akashi H, Ogawa M, Nakamura Y. Expression profile analysis of colon cancer cells in response of sulindac or aspirin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 292: 498-512.
79. Tros de Ilarduya M, Marín C, Goñi M, Martínez-Ohárriz M. Polymorphism of sulindac: Isolation and Characterization of a New polymorph and three new solvates. *J Pharm Sci.* 1997; 86: 248-251.
80. Grzesiak A, Matzger A. New Form discovery for the analgesic flurbiprofen and sulindac facilitated by polymer-induced heteronucleation. *J Pharm Sci.* 2007; 96: 2978-2985.
81. Varma M, Panchagnula R. Prediction of *In Vivo* Intestinal Absorption Enhancement on P glycoprotein inhibition, from rat *In Vitro* Permeability. *J Pharm Sci.* 2005; 94: 1694- 1704.

82. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. Q2B Validation of analytical procedures: methodology. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Rockville, MD, USA. 1996.
83. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry on Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Rockville, MD, USA. 1987.
84. Secretaría de Salud. NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Secretaría de Salud, México. 1998.
85. United States Pharmacopeial Convention Inc. 26th Edition. USA: Rockville; 2003.
86. Kim ST, Kwon JH, Lee JJ, Kim CW. Microcrystallization of indomethacin using pH shift method. *Int J Pharm.* 2003; 263: 141-150.
87. Campbell FC, Ed. Elements of Metallurgy and Engineering Alloys, ASM International, 2008.
88. Moynihan H, Crean A. Physicochemical Basis of pharmaceutical. México: Oxford University Press; 2009.
89. Yalkowsky S, Bolton S. Particle size and content uniformity. *Pharm Res.* 1990; 7: 962–966.
90. Amidon G, Secreast P, Mudie D. Particle, Powder, and Compact Characterization. En *Developing Solid Oral Dosage Forms.* USA: Academic Press, Elsevier Inc; 2009.

91. Chen X, Morris K, Griesser V, Byrn S, Stowell J. Reactivity differences of indomethacin solid forms with ammonia gas. *J Am Chem Soc.* 2002; 124: 15012-15019.
92. Snider A, Addicks W, Owens W. Polymorphism in generic drug product development. *Ad Drug Del Rev.* 2004; 56: 391-395.
93. ElShaer, A, Khan, S, Perumal, D, Hanson, P, Mohammed, A. Use of Amino Acids as Counterions Improves the Solubility of the BCS II Model Drug, Indomethacin, *Curr Drug Delivery.* 2011; 10: 363-372.
94. Brittain H. Polymorphism in pharmaceutical solids. Second Edition. USA: Informa Healthcare; 2009.
95. Tiwary A. Modification of Crystal Habit and Its Role in Dosage Form Performance. *Drug Dev Ind Pharm.* 2001; 27: 699–709.
96. Heng J, Williams D. Wettability of Paracetamol Polymorphic Forms I and II. *Langmuir.* 2006; 22: 6905–6909.
97. Grant D, Brittain H. Solubility of pharmaceutical solid. En Brittain H, ed. *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids.* USA: Marcel Dekker, Inc; 1995.
98. Lidenberg M, Knopp S, Dressman J. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutical classification system. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004, 58: 265-278.
99. Li T, Feng S. Study of crystal packing on the solid state reactivity of indomethacin reactivity with density functional theory. *Pharm Res.* 2005; 22: 1964-1969.

100. Nicholson G, Frampton C. Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution. *J Pharm Sci.* 1998; 87: 684-693.
101. Hirasawa N, Ishise S, Miyata H, Danjo K. Physicochemical characterization and drug release studies of nilvadipine solid dispersions using water-insoluble polymers as a carrier. *Drug Dev Ind Pharm.* 2003; 29: 339-344.
102. Alsidan S, Alsughayer A, Eshra A. Improved dissolution rate of indomethacin by adsorbents. *Drug Dev Ind Pharm.* 1998, 24: 389-394.
103. Burger A, Ramberger R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I: Theory of Thermodynamic Rules. *Mikrochim Acta II.* 1979; 259-271.
104. Burger A, Ramberger R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II: Applicability of Thermodynamic Rules. *Mikrochim Acta II.* 1979; 273-316.
105. Surwase S, Boetker J, Saville D, Boyd B, Gordon K, Peltonen L, Strachan C. Indomethacin: New Polymorphs of an Old Drug. *Mol. Pharmaceutics, ASAP.* DOI: 10.1021/mp400299a.
106. Llinas A, Box K, Burley J, Glen R, Goodman J. A new method for the reproducible generation of polymorphs: two forms of sulindac with very different solubilities. *J Appl Cryst.* 2007; 40: 379-381.
107. Garekani H, Sadeghi F, Badiie A, Mostafa S, Rajabi-Siahboomi A. Crystal habit modifications of ibuprofen and their physicochemical characteristics. *Drug Dev Ind Pharm.* 2001; 27: 803-809.

108. Garekani H, Ford J, Rajabi-Siahboomi A. Formation and compression characteristics of prismatic polyhedral and thin plate-like crystals of paracetamol. *Int J Pharm.* 1999; 187: 77-89.
109. Podczeck F. Dry filling of hard capsules. En: Podczeck F, Jones B, eds. *Pharmaceutical capsules*. Reino Unido: Pharmaceutical Press; 2004.
110. Patel P, Telange D, Sharma N. Comparison of different granulation techniques for lactose monohydrate. *IJPSSDR.* 2011; 3: 222-225.
111. Jolliffe I, Newton J, Walters J. Theoretical considerations of the filling of pharmaceutical hard gelatine capsules. *Powder Technol.* 1980; 27: 189-195.
112. Heda P, Muteba K, Augsburger L. Comparison of the formulation requirements of dosator and dosing disc automatic capsule filling machines. *AAPS PharmSci* 2002; 4: E17.

## **X. ANEXOS**

## ANEXO 1. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS

Cuadro 21. Resultados de la validación del método analítico empleado para la cuantificación de Indometacina. Rango de la curva: 10-50 µg/mL.

Parámetro	Criterio de aceptación	Valor obtenido
Linealidad	$r^2 \geq 0.98$ $m \neq 0$ $b = 0$	$r^2 = 0.9817$ I.C. $m_{(a=0.05, n=15)} = [0.2374-0.2116]$ I.C. $b_{(a=0.05, n=15)} = [-0.0045-0.5136]$
Precisión:		
Repetibilidad	$CV \leq 2.00$	$CV = 1.835$
Precisión intermedia	Razón de $F_{analista} \leq 1$ Razón de $F_{día} \leq 1$ Razón de $F_{interacción} \leq 1$	Razón de $F_{analista} = 0.6735$ ( $p=0.1234$ ) Razón de $F_{día} = 0.8421$ ( $p=0.8931$ ) Razón de $F_{interacción} = 0.9043$ ( $p=0.8795$ )
Especificidad	La respuesta analítica no es afectada por la presencia de impurezas o excipientes	Cumple
Exactitud	% de recobro > 98%	% de recobro = 98.75%

Cuadro 22. Resultados de la validación del método analítico para la cuantificación de Sulindaco. Rango de la curva: 70-100 µg/mL.

Parámetro	Valor esperado	Valor obtenido
Linealidad	$r^2 \geq 0.98$ $m \neq 0$ $b = 0$	$r^2 = 0.9884$ I.C. $m_{(a=0.05, n=15)} = [0.2534-0.2687]$ I.C. $b_{(a=0.05, n=15)} = [-0.0051-0.5782]$
Precisión		
Repetibilidad	$CV \leq 2.00$	$CV = 1.439$
Precisión intermedia	Razón de $F_{analista} \leq 1$ Razón de $F_{día} \leq 1$ Razón de $F_{interacción} \leq 1$	Razón de $F_{analista} = 0.6847$ ( $p=0.1374$ ) Razón de $F_{día} = 0.8125$ ( $p=0.8945$ ) Razón de $F_{interacción} = 0.9165$ ( $p=0.8665$ )
Especificidad	La respuesta analítica no es afectada por la presencia de impurezas o excipientes	Cumple
Exactitud	% de recobro > 98%	% de recobro = 99.12%

Cuadro 23. Resultados de la validación para la cuantificación de Indometacina en pruebas de solubilidad. Rango de la curva: 5-75 µg/mL

Parámetro	Valor obtenido para método de pH 1.4	Valor obtenido para método de pH 3.5	Valor obtenido para método de pH 4.5	Valor obtenido para método de pH 5.5	Valor obtenido para método de pH 7.4
Linealidad Valor esperado: $r^2 \geq 0.98$	$r^2 = 0.9806$	$r^2 = 0.9827$	$r^2 = 0.9910$	$r^2 = 0.9975$	$r^2 = 0.9992$
Precisión					
Repetibilidad Valor esperado: $CV \leq 2.00$	CV = 1.012	CV = 1.6754	CV = 1.489	CV = 1.157	CV = 0.4253
Precisión intermedia Valor esperado: Razón de $F_{analista} \leq 1$ Razón de $F_{día} \leq 1$ Razón de $F_{interacción} \leq 1$	Razón de $F_{analista} = 0.8235$ Razón de $F_{día} = 0.6583$ Razón de $F_{interacción} = 0.8913$	Razón de $F_{analista} = 0.7843$ Razón de $F_{día} = 0.4213$ Razón de $F_{interacción} = 0.9615$	Razón de $F_{analista} = 0.2739$ Razón de $F_{día} = 0.4351$ Razón de $F_{interacción} = 0.7816$	Razón de $F_{analista} = 0.1434$ Razón de $F_{día} = 0.7586$ Razón de $F_{interacción} = 0.7248$	Razón de $F_{analista} = 0.3725$ Razón de $F_{día} = 0.5536$ Razón de $F_{interacción} = 0.8719$
Especificidad Valor esperado: La respuesta analítica no es afectada por la presencia de impurezas o excipientes	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Exactitud Valor esperado: % de recobro > 98%	98.05 %	98.97 %	99.04 %	99.01%	99.12%

Cuadro 24. Resultados de la validación del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en pruebas de solubilidad. Rango de la curva: 0.2-15 µg/mL

Parámetro	Valor obtenido para método de pH 1.4	Valor obtenido para método de pH 3.7	Valor obtenido para método de pH 4.7	Valor obtenido para método de pH 5.7	Valor obtenido para método de pH 7.4
Linealidad Valor esperado: $r^2 \geq 0.98$	$r^2 = 0.9813$	$r^2 = 0.9956$	$r^2 = 0.9928$	$r^2 = 0.9951$	$r^2 = 0.9920$
Precisión					
Repetibilidad Valor esperado: $CV \leq 2.00$	CV = 1.9723	CV = 1.7548	CV = 1.8985	CV = 1.6142	CV = 1.5384
Precisión intermedia Valor esperado: Razón de $F_{analista} \leq 1$ Razón de $F_{día} \leq 1$ Razón de $F_{interacción} \leq 1$	Razón de $F_{analista} = 0.5209$ Razón de $F_{día} = 0.6772$ Razón de $F_{interacción} = 0.2045$	Razón de $F_{analista} = 0.5510$ Razón de $F_{día} = 0.6221$ Razón de $F_{interacción} = 0.5807$	Razón de $F_{analista} = 0.7033$ Razón de $F_{día} = 0.6593$ Razón de $F_{interacción} = 0.6487$	Razón de $F_{analista} = 0.5499$ Razón de $F_{día} = 0.9291$ Razón de $F_{interacción} = 0.9181$	Razón de $F_{analista} = 0.4538$ Razón de $F_{día} = 0.6233$ Razón de $F_{interacción} = 0.6430$
Especificidad Valor esperado: La respuesta analítica no es afectada por la presencia de impurezas o excipientes	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Exactitud Valor esperado: % de recobro > 98%	98.001 %	98.72 %	98.64 %	99.76%	99.25%

Cuadro 25. Resultados de la validación del método analítico para la cuantificación de Indometacina a pH 7.2. Rango de la curva 5-70 µg/mL .

Parámetro	Valor esperado	Valor obtenido
Estabilidad de la muestra	$F_{\text{calc}} < 2.848$	0.816
Influencia del filtro	% < 2%	1.089%
Linealidad	$r^2 \geq 0.98$	$r^2 = 0.9895$
Precisión (repetibilidad)	$CV \leq 2.00$	$CV = 1.841$
Precisión intermedia	Razón de $F_{\text{día}} \leq 1$	Razón de $F_{\text{día}} = 0.9472$ ( $p=0.1267$ )
Selectividad	La respuesta analítica no es afectada por la presencia de impurezas o excipientes	Cumple
Exactitud	% de recobro > 98%	% de recobro = 98.62 %

Cuadro 26. Resultados de la validación del método analítico para la cuantificación de Sulindaco a pH 7.2, rango de la curva: 0.5-100 µg/mL.

Parámetro	Valor esperado	Valor obtenido
Estabilidad de la muestra	$F_{\text{calc}} < 2.848$	0.4398
Influencia del filtro	% < 2%	0.7380 %
Linealidad	$r^2 \geq 0.98$	$r^2 = 0.9962$
Precisión (repetibilidad)	$CV \leq 2.00$	$CV = 1.016$
Precisión intermedia	Razón de $F_{\text{día}} \leq 1$	Razón de $F_{\text{día}} = 0.8454$ ( $p=0.1635$ )
Selectividad	La respuesta analítica no es afectada por la presencia de impurezas o excipientes	Cumple
Exactitud	% de recobro > 98%	% de recobro = 98.34 %

---

## ANEXO 2. CARACTERIZACIÓN DE LOS POLIMORFOS DE INDI E INDII

- Pureza

En los cromatogramas obtenidos de INDII (Figura 26) sólo aparece el pico correspondiente a la Indometacina.

La pureza obtenida por HPLC en las tres muestras fue superior al 99%.

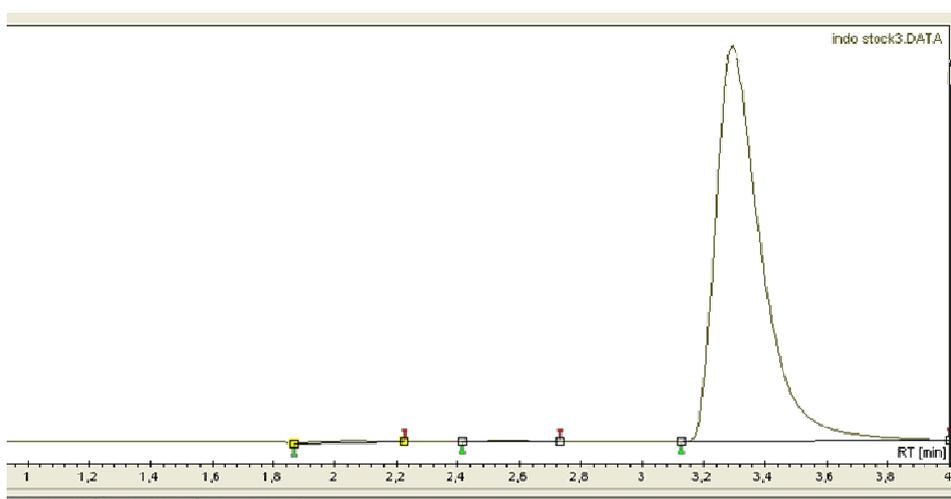


Figura 26. Cromatograma de INDII después de su obtención

- Resultados de caracterización física y química de los polimorfos de Indometacina
  - Microfotografías de los polimorfos INDI e INDII

Los cristales de INDI e INDII, son polvos cristalinos de color blanco a ligeramente amarillento, que al ser observados de forma macroscópica no revelan diferencias reconocibles a simple vista, por lo que se realizó el análisis de los polvos mediante microscopía electrónica de barrido. En las microfotografías se observan las características estructurales para INDI, prismáticos irregulares, y para IND II acicular. IND I presenta menor tamaño de partícula respecto a IND II. (Figura 27).

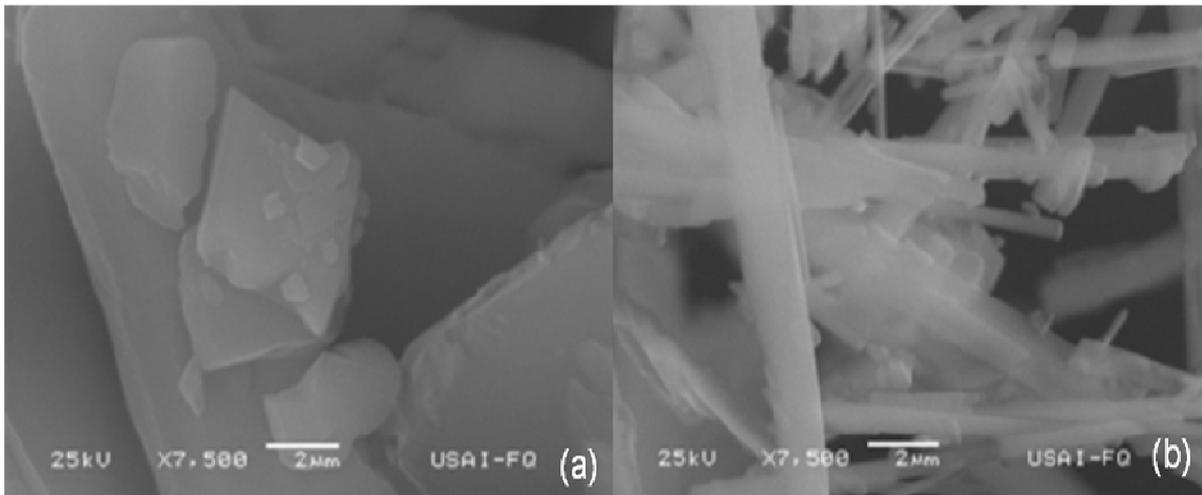


Figura 27. Microscopía electrónica de barrido para INDI (a) y IND II (b)

- Análisis Térmico

Los resultados obtenidos del análisis térmico se muestran en la Figura 28. Los termogramas concuerdan con los reportados anteriormente<sup>69</sup> para IND I e IND II. Para IND I se obtuvo una temperatura de fusión de 159.635°C con una entalpía de fusión de 97.49 J/g, mientras que para IND II la fusión fue a los 152.82°C con una entalpía de fusión de 81.23 J/g; los datos de las entalpías de fusión indican una relación monotrópica entre IND I e IND II. Considerando la ausencia de otras señales térmicas, se demuestra que

las muestras no contienen mezclas de polimorfos, pseudopolimorfos (solvatos o hidratos) o amorfos.

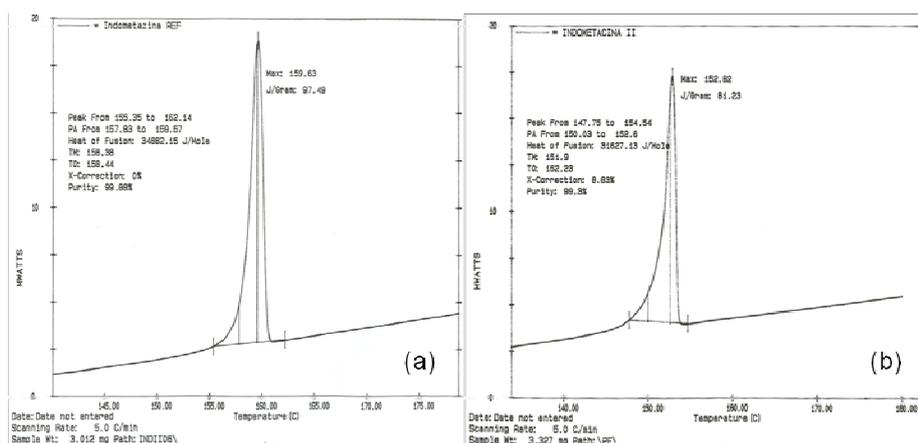


Figura 28. Termogramas de INDI (a) y IND II (b)

○ Análisis por Difracción de Rayos X

Los difractogramas obtenidos para INDI e IND II (Figura 29) corroboran los datos obtenidos por calorimetría de la obtención de los dos polimorfos. El difractograma muestra picos 11.6°, 16.4°, 19.6°, 21.7°, 26.89° y 29.3° (2 $\theta$ ). Mientras que para IND los picos se observan a 8.4, 14.4, 18.5, y 22.0° (2 $\theta$ ). Los resultados concuerdan con lo reportado en la literatura<sup>73</sup>.

Influencia del polimorfismo en las propiedades tecnológicas y disolución *in vitro* de cápsulas de gelatina dura de Indometacina o Sulindaco.

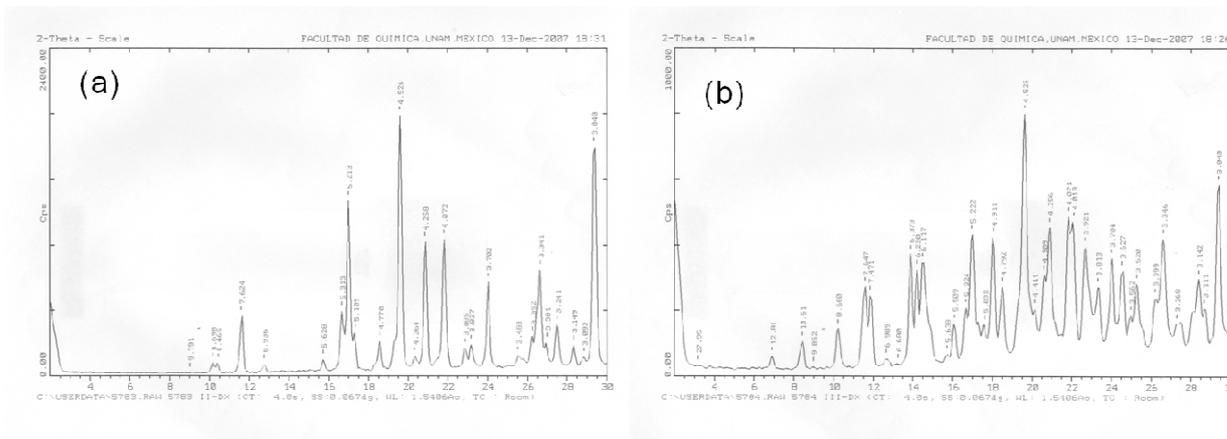


Figura 29. Difractogramas de INDI (a) y IND II (b)

o Análisis Infrarrojo

Los espectros de IR (Figura 30) permitieron una clara identificación de los polimorfos INDI e INDII. La diferencia evidente entre los espectros a los 1717 cm<sup>-1</sup> concuerda con lo reportado en la literatura<sup>72</sup>.

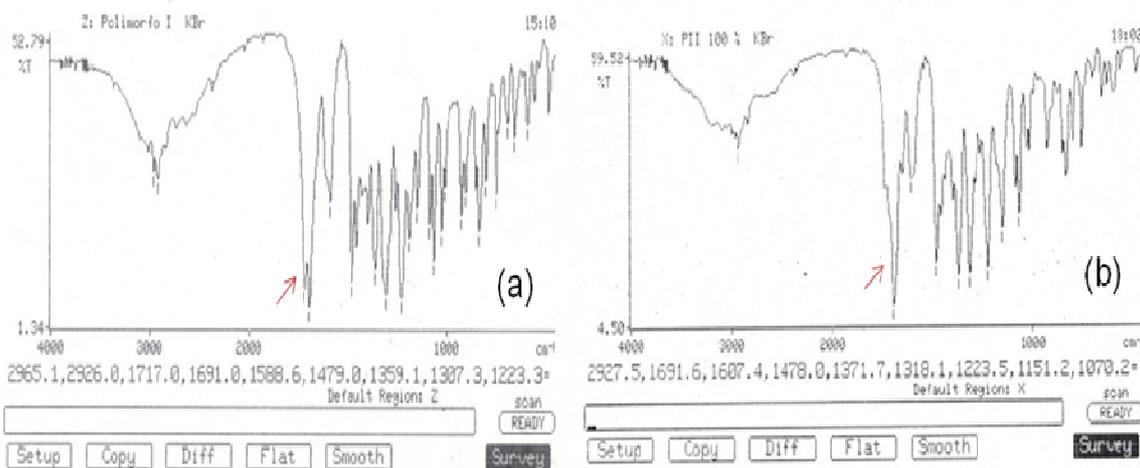


Figura 30. Espectros de IR de INDI (a) y IND II (b)

### ANEXO 3. CARACTERIZACIÓN DE LOS POLIMORFOS DE SLDI Y SLDII

#### Determinación de pureza

Las Figuras 31 y 32 muestran los cromatogramas de SLD I y SLDII, en las que sólo aparece un pico correspondiente al Sulindaco, lo que garantiza que durante el proceso de obtención de la forma , no se presentó degradación química

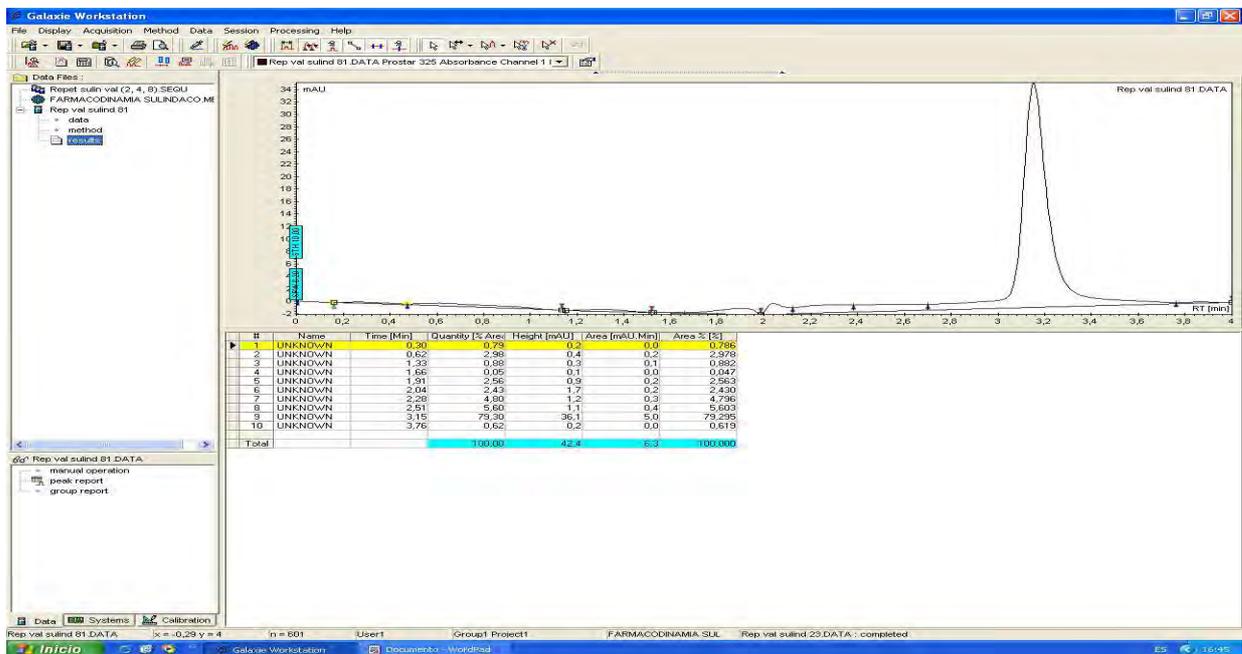


Figura 31. Cromatograma de SLDI después de su obtención

## Influencia del polimorfismo en las propiedades tecnológicas y disolución *in vitro* de cápsulas de gelatina dura de Indometacina o Sulindaco.

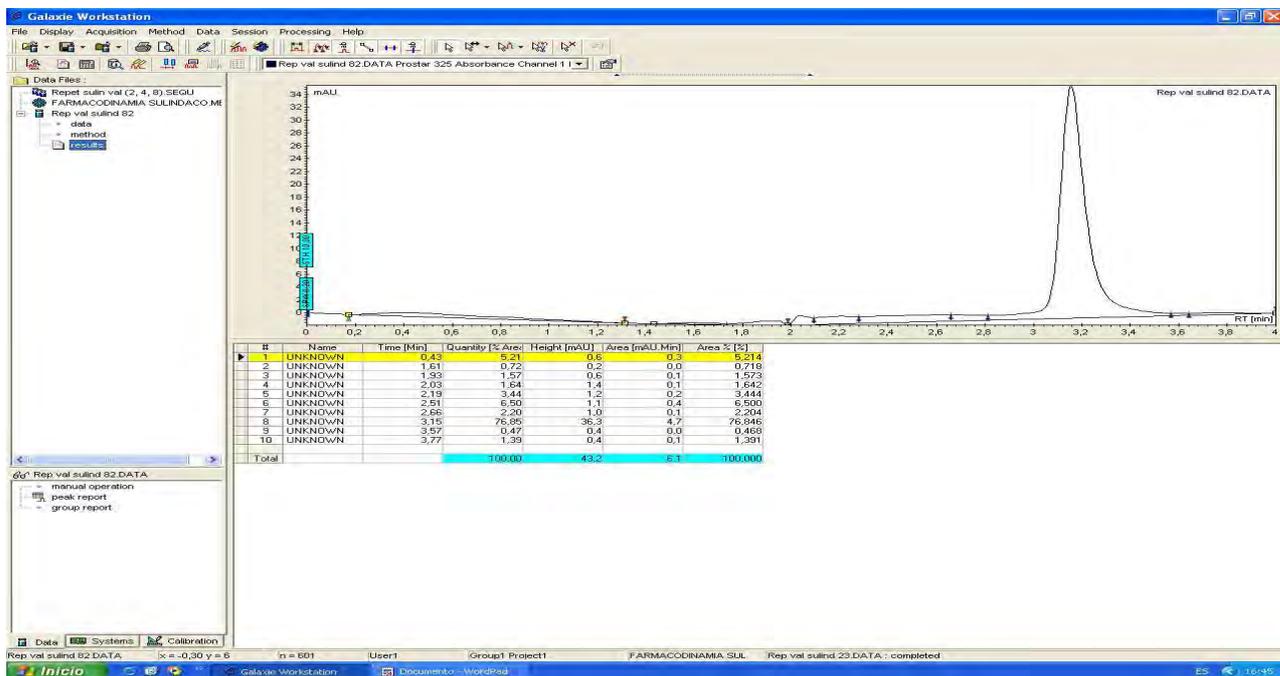


Figura 32. Cromatograma de SLDII después de su preparación

- Caracterización de los polimorfos
  - Microfotografías de las formas cristalinas

Los resultados de microscopía electrónica muestran las diferencias en las formas cristalinas SLDI y SLDII (Figura 33). El polvo de SLD II presenta una estructura cristalina más ordenada que permite apreciar el hábito tabular de la forma cristalina además de que el tamaño de partícula, es mayor, mientras que el hábito de SLD I es poliédrico irregular y presenta menor tamaño de partícula respecto a drSLD II.

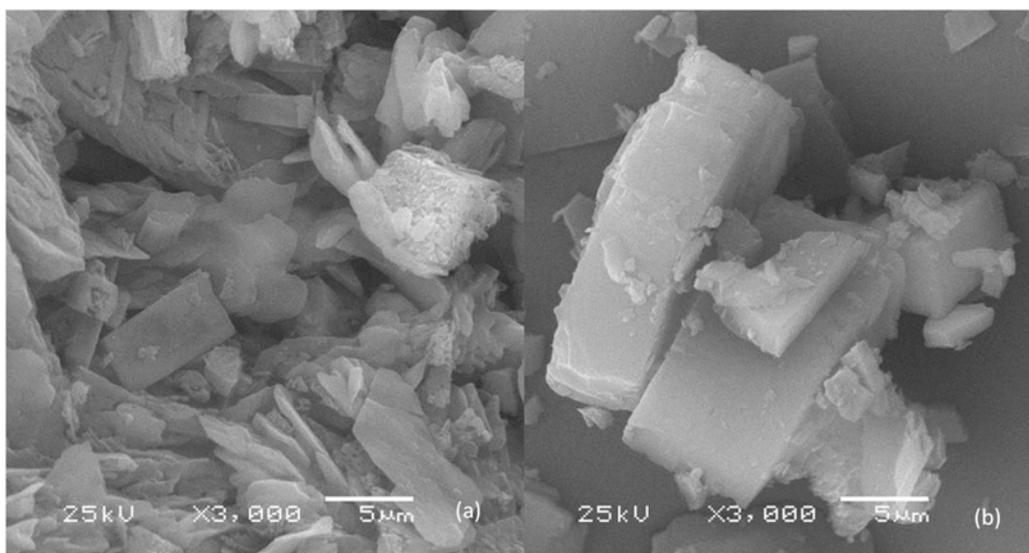


Figura 33. Imágenes de microscopía electrónica de barrido de SLDI (a) y SLDII (b).

o Análisis Térmico

Los termogramas de SLD I y SLD II obtenidos (Figura 34) son semejantes a lo reportado en la literatura<sup>78</sup>. Para SLD I se obtuvo una temperatura de fusión de 190.5°C con una entalpía de fusión de 27.6 J/g, mientras que para SLDII fue de 186°C con una entalpía de fusión de 52.6 J/g, estos datos correspondientes a las entalpías de fusión indican una relación enantiotrópica entre SLD I y SLD II.

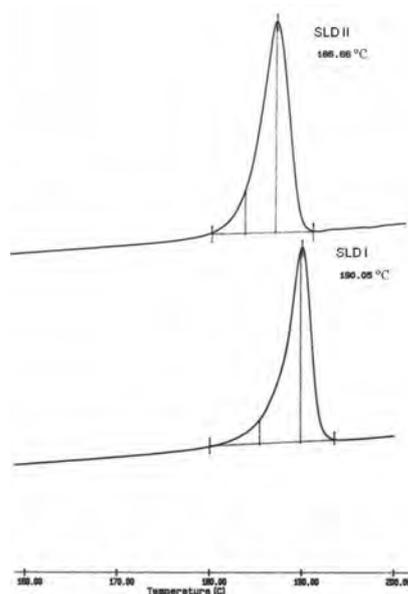


Figura 34. Termogramas de los polimorfos de Sulindaco

o Análisis por Difracción

Los datos de difracción de rayos X de SLD I fueron comparados con los datos cristalográficos que se obtuvieron del Centro de Datos de Cristalografía de Cambridge (CCDC) No 625435, estos datos se obtuvieron de manera gratuita de <http://www.ccdc.com.ac.uk/products/csd/request>.

Para SLD I se identificaron las señales características con líneas de difracción a  $2\theta=7.1, 10.8, 13.1, 18.6, 19.9$  y  $26.6$ , las señales características identificadas para SLD II a  $2\theta$  son  $9.6, 14.0, 18.5, 21.4, 24.0$  y  $24.9$ , mientras que para SLD A las líneas de difracción a  $2\theta$  fueron  $11.9, 14.8, 18.6, 21.3, 24.0$  y  $26.5$ . Los datos obtenidos de SLD I y SLD II (Figura 35) corresponden a los reportados previamente<sup>81</sup>.

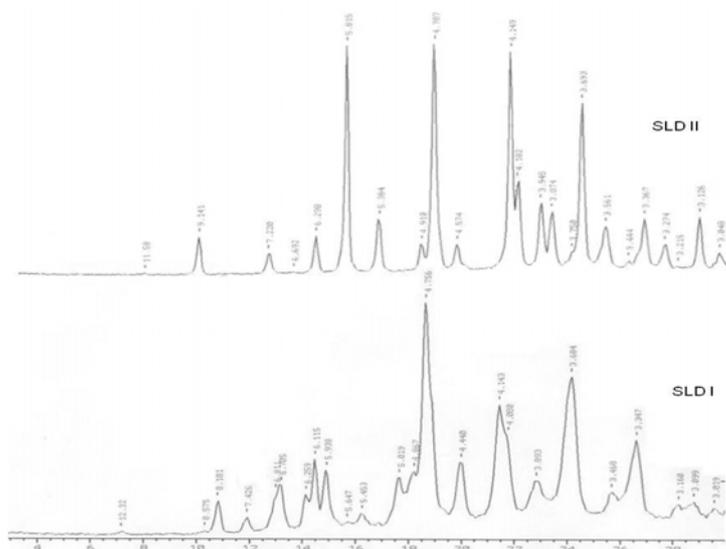


Figura 35. Difractogramas de SLDI y SLDII

o Análisis espectroscópico de IR

Los espectros de Infrarrojo de las dos formas polimórficas muestran diferencias reconocibles en la estructura fina y en la intensidad de algunas de las bandas de absorción. En la zona correspondiente a la vibración de tensión del carbonilo para SLD II se puede observar a los 1705  $\text{cm}^{-1}$  un pico doble, mientras que para SLD I se observa una señal más fina a los 1718  $\text{cm}^{-1}$ . La banda que aparece para SLD II a 1270  $\text{cm}^{-1}$ , para SLD I aparece como una banda doble a 1298 y 1251  $\text{cm}^{-1}$ , esta banda está asociada a la vibración del dímero formado por los grupos ácidos de dos moléculas de Sulindaco, La banda que se ubica entre 1008  $\text{cm}^{-1}$  y 1028  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de flexión de enlace de S-O, en la zona considerada de la huella dactilar, se muestran como una banda doble para SLD I, mientras que para SLD II se muestra a los 1007  $\text{cm}^{-1}$  como una señal fina; estas diferencias en las bandas de los espectros han sido empleadas para caracterizar cada forma polimórfica. Los espectros obtenidos se muestran en la Figura 36.

Influencia del polimorfismo en las propiedades tecnológicas y disolución *in vitro* de cápsulas de gelatina dura de Indometacina o Sulindaco.

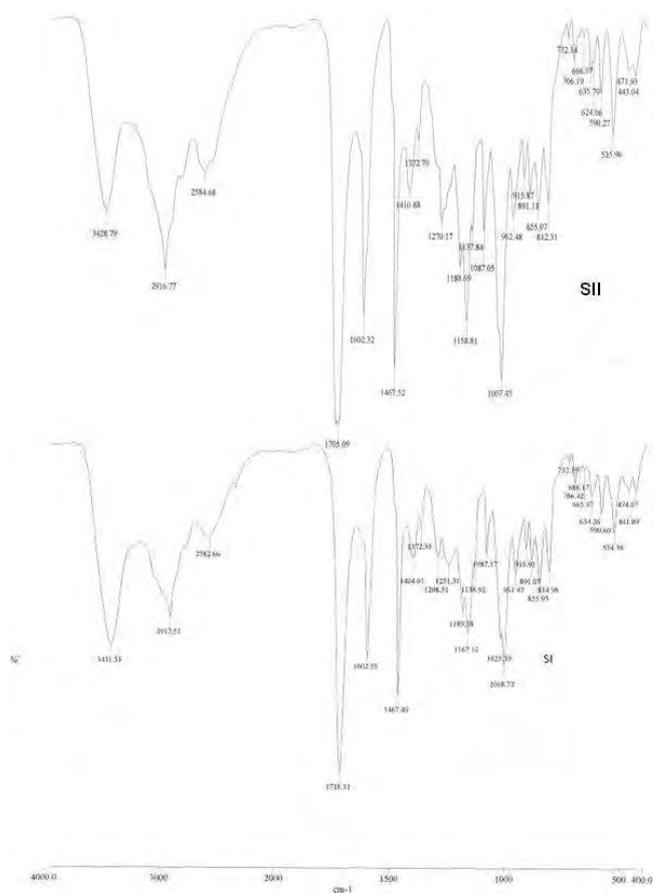


Figura 36. Espectros de IR de SLDI y SLDII

## **ANEXO 4. PUBLICACIONES**

Elizabeth Sánchez G., Helgi Jung C., Lilián Yépez M., Vicente Hernández-Abad  
Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica  
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 38, núm. 2, abril-junio, 2007, pp. 57-76,  
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.  
México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57938208>



*Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*,  
ISSN (Versión impresa): 1870-0195  
[rmcf@afmac.org.mx](mailto:rmcf@afmac.org.mx)  
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.  
México

¿Cómo citar?

| Fascículo completo

| Más información del artículo

| Página de la revista

**[www.redalyc.org](http://www.redalyc.org)**

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

## Revisión Bibliográfica

# Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica

## Polymorphism relevance in pharmaceutics

*Elizabeth Sánchez G.<sup>1,2</sup>, Helgi Jung C.<sup>2</sup>, Lilián Yépez M.<sup>3</sup>, Vicente Hernández-Abad<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup> Laboratorio de Investigación Farmacéutica, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM;

<sup>2</sup> Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM

<sup>3</sup> Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

**RESUMEN:** el polimorfismo es la capacidad que tiene un compuesto para cristalizar en más de una estructura cristalina. Por ejemplo, el carbono puede existir en forma de grafito o diamante. Los diversos polimorfos de una determinada sustancia suelen presentar comportamientos físico-químicos diferentes en propiedades de interés farmacéutico, por ejemplo: la densidad, la dureza, su tendencia higroscópica, la velocidad de solubilización, la estabilidad térmica o el comportamiento en suspensión, hecho que puede dar lugar a diferencias importantes en la eficacia de un producto farmacéutico. Además, puede resultar muy difícil producir un único polimorfo de forma selectiva, ya que las energías cristalinas varían muy poco entre polimorfos. Por esta misma razón, un polimorfo puede convertirse en otro en determinadas circunstancias. Numerosas sustancias de interés farmacéutico presentan polimorfismo, por lo que la presente revisión muestra una actualización de la información referente a las mismas, además de su efecto en algunas propiedades fisicoquímicas, farmacológicas y farmacotécnicas.

**ABSTRACT:** the polymorphism is the ability of a compound to crystallize in more than a crystalline structure. For example, carbon can exist in graphite form or in diamond form. The diverse polymorphs of a certain substance usually present different physico-chemical behaviors in certain properties of pharmaceutical interest, like density, hardness, hygroscopic tendency, speed of solubilization, thermal stability and/or the behavior in suspension, this fact that can give rise to important differences in the effectiveness of the pharmaceutical product. In addition, it can be very difficult to produce only a polymorphic state in a selective way, since crystalline energies can vary very little between polymorphs. For this reason, a polymorph can become into another one in certain circumstances. Numerous substances of pharmaceutical interest show polymorphism, for this reason the present review shows an update of the same ones, in addition to its effect in some physico-chemical, pharmacological and pharmaceutic properties.

**Palabras clave:** polimorfismo, amorfo, estructura cristalina

**Keywords:** polymorphism, cristal structure, amorphous

### Correspondencia:

Elizabeth Gpe. Sánchez González  
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM,  
Laboratorio de Investigación Farmacéutica.  
Batalla del 5 de Mayo S/N, Colonia Ejercito de Oriente.  
09860, México D.F.  
Teléfono: 56-23-07-15  
Fax: 57-73-63-30  
e-mail: elizabethsanchez\_zar@correo.unam.mx

Fecha de recepción: 15 de enero de 2006  
Fecha de aceptación: 23 de marzo de 2007

## Introducción

El polimorfismo se define como la capacidad de una sustancia de existir en dos o más fases cristalinas que tienen diferentes arreglos y/o conformación de las moléculas en el cristal, lo que repercute en sus propiedades fisicoquímicas, además de requerir diferentes condiciones y parámetros de formulación, proceso y estabilidad, tanto del fármaco como de los excipientes.

### Generalidades del polimorfismo

Los polimorfos presentan las mismas propiedades en estado líquido o gaseoso, pero se comportan de forma distinta en estado sólido. Las sustancias sólidas se pueden describir por su apariencia externa (conocida como hábito cristalino) o por su estructura interna (como cristal o amorfo). El ejemplo más conocido de polimorfismo es el del carbón, el cual puede existir en forma de grafito o como diamante. En estado sólido, los átomos de una

molécula pueden arreglarse en una de siete formas cristalinas fundamentales: triclinica, monoclinica, ortorrómbica, tetragonal, trigonal, hexagonal o cúbica. El estado amorfo es característico por “cristalizar” en desorden, en un sistema aleatorio, relacionado con el estado líquido. Existen dos tipos de polimorfismo: *enantiotrópico* y *monotrópico*; en el caso de los polimorfos *monotrópicos*, la transición exotérmica sólido-sólido de la forma metaestable a la estable sólo ocurre en una dirección y no es reversible; sin embargo en los polimorfos *enantiotrópicos* esta transición es reversible. Se presenta pseudopolimorfismo cuando, al cristalizar la sustancia, incluye de manera estequiométrica el disolvente con el que entró en contacto (llamado solvato), siendo el agua el disolvente más usado en los productos farmacéuticos, formándose normalmente hidratos. El disolvente se puede incorporar en el cristal durante el proceso de cristalización, liofilización, granulación, recubrimiento, secado o durante el almacenamiento. La incorporación de la(s) molécula(s) del disolvente en la red cristalina modifica la celda unitaria del cristal con respecto al cristal anhidro, generando un solvato con propiedades fisicoquímicas diferentes<sup>1</sup>.

En la nomenclatura de los polimorfos no existe un sistema internacional convencional, sin embargo una manera de denotar la forma polimórfica de más alto punto de fusión es utilizando el número romano I, ésta es generalmente la más estable y la menos soluble, y las diferentes formas menos estables en el orden decreciente de su temperatura de fusión se denominan con los números II, III, etc.<sup>1</sup>; otra clasificación es de acuerdo con el orden de descubrimiento de la forma cristalina empleando también letras griegas ( $\alpha$ ,  $\beta$ , etc.), denotando  $\alpha$  a la primera forma descubierta. Este último sistema se ha utilizado particularmente para ácidos grasos, alcoholes, y ésteres.

### Reseña histórica

Históricamente, Klaproth en 1788 reporta por primera vez el polimorfismo, identificando dos formas distintas para el carbonato de calcio. En 1821, se describen dos formas cristalinas para el fosfato de sodio, y en 1832 por primera vez se estudia la cristalinidad para una sustancia orgánica, la benzamida. En el año 1942, Deffet publicó datos de más de 1200 compuestos que presentaban polimorfismo<sup>2</sup>. En el área farmacéutica, la historia del polimorfismo comienza en 1967, cuando Aguiar y colaboradores inician los estudios del palmitato de cloranfenicol como una sustancia policristalina. Los autores demostraron la existencia de diferentes estructuras cristalinas que no sólo mostraban diferentes cinéticas de disolución, sino que también involucraban diferentes parámetros de biodisponibilidad, careciendo la forma I de efecto terapéutico<sup>3</sup>. Gibbs y colaboradores en 1976, al caracterizar fisicoquímicamente a la 7-cloro-5,11-dihidrodiben z[b,e][1,4]oxazepin-5-carboxamida, un antidepresivo tricíclico, formulada con un recubrimiento de lauril sulfato de sodio al 1%, encontraron que durante el proceso de formulación la forma A cristalina de la molécula cambiaba a la forma B, aumentando

la solubilidad del activo. Lo anterior se demostró al evaluar el antidepresivo con una formulación en la cual el tensoactivo era sustituido por un polímero, el poloxámero 407.<sup>4</sup>

### El polimorfismo y su impacto en el área farmacéutica

Los estudios acerca de polimorfismo permiten concluir que tanto compuestos orgánicos como inorgánicos pueden cristalizar en diferentes formas sólidas. El polimorfismo puede dotar de nuevas herramientas en el desarrollo de medicamentos (figura 1), y aún cuando no se puede predecir qué compuestos presentarán polimorfismo, se ha observado que, en algunos grupos de fármacos, este fenómeno es muy frecuente, como es el caso de los barbituratos (70% de las moléculas de este tipo presentan polimorfismo), de las sulfonamidas (60%) y de los esteroides (23 %)<sup>5,6</sup>. El polimorfismo ha contribuido significativamente en el desarrollo de nuevos productos en la industria farmacéutica, química y alimenticia, y continúa proponiendo desafíos a los investigadores en el desarrollo de fármacos y medicamentos, lo que se convierte en una herramienta única en la ingeniería de sólidos ya que, mediante la manipulación de las estructuras cristalinas y sus propiedades, se puede diseñar un “traje a la medida”, empleando las oportunidades que ofrecen al presentar distintas propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas y, de esta manera, resolviendo los desafíos en cuanto al desarrollo del producto, así como cumplimiento de las expectativas regulatorias (figura 1).

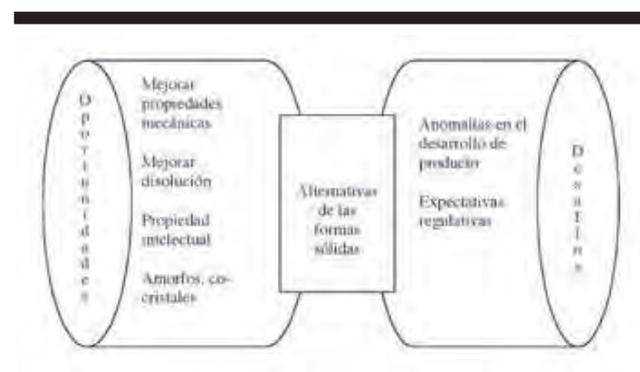


Figura 1. Varios aspectos del polimorfismo<sup>6</sup>

Las diferentes formas cristalinas de un mismo compuesto presentan propiedades fisicoquímicas y farmacotécnicas variables, que pueden afectar el desarrollo de un producto, pero que a su vez representan una alternativa para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco, ya que las formas amorfas, los polimorfos metaestables y los solvatos presentan una solubilidad significativamente mayor, por lo que representan una alternativa viable para mejorar la velocidad de disolución para fármacos de baja solubilidad que pertenecen a las clases II y IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Por ello, 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, cuántas son, cuál es la más estable y cuáles son las inestables, qué tan “estables” son las inestables y con cuál es conveniente formular, además que en la validación del proceso de fabricación se caractericen los polimorfos utilizados para solicitar al proveedor siempre que se surta el mismo tipo de cristal.

### Compuestos de interés farmacéutico que presentan polimorfismo

En 1990, Borka y Haeblian publicaron un resumen con 409 compuestos que presentaban polimorfismo<sup>1</sup>. Para 1995, Giron publica una lista con 598 compuestos. En la tabla 1, se enlistan algunos compuestos de interés farmacéutico que presentan polimorfismo o pseudopolimorfismo, en esta actualización se incluyen las referencias publicadas por Giron.

**Tabla 1. Compuestos de interés farmacéutico que presentan polimorfismo o pseudopolimorfismo**

Nombre	Referencia	Nombre	Referencia
AG-337	7	Acebutolol, clorhidrato	1
Aceclidina, clorhidrato	1	Acedapsona	1
Acemetacina	1	Acetamida	1
Acetaminofeno	1,8	Acetazolamida	2
Acetohexamida	1	21-Acetoxipregnelonona	1
β-Acetildigoxina	1	DL-O-Acetilpantolactona	1
Acetilsalicílico, ácido	9	Acetilsulisoxazol	1
Adenosina (derivados)	1	Ácidos grasos	10
Acitetrina	11	Adifenina, clorhidrato	1
Alantoína	1	Alobarbital	1
Alopregnano-3β,20α-diol	1	Alopurinol	10
5-alquil-barbitúrico, ácido	1	Alprenolol, clorhidrato	1
Amcinonida	1	Amilorida, clorhidrato	1
Aminoácidos	1	p-Amino benzóico, ácido	1
Amikacina, disulfato	1	Amiperona	1
Aminopenicilánico, ácido	1	Amiflamina	1
Amisometradino	1	Amitriptilina, clorhidrato	1
Amobarbital	1	Amoxicilina	1
Anfetamina, sulfato	1	Ampicilina	1
Ampicilina sódica	1	Amilocaína, clorhidrato	1
Amrinona	1	Androstano-diol, derivado	1
Androstona-diona, derivado	1	Androstanolona	1
Androsteno-diol, derivado	1	Androsteno-diona, derivado	1
Androsterona	1	Anilamato	1
Antranílico, ácido	1	Antraquinona	1
Apridina, clorhidrato	1	Apobarbital	1
Apronalida	1	Arecolina, clorhidrato	1
Asparaginasa	1	Aspartame	12, 13
Auranofina	1	Aspartilfenilalanina	12

Nombre	Referencia	Nombre	Referencia
Azaperona	1	Azelastina, clorhidrato	1
Azintamida	1	Aztreonam	1
Bacampicilina	1	Baclofeno	1
Bametam, sulfato	1	Bamipino, clorhidrato	1
Barbital	1	Barbituratos	1
Barbituratos, azo derivados	1	Bemactizina	1
Bendrofluometiazida	1	Bemperidol	1
Benoxaprofeno	1	Bentiromida	1
Benzamida	1	Bencílico, ésteres del ácido	1
Benzocaína	1	Benzoilbenzoxazolidinona	1
Benzopirano, derivados	1	Benzoxaetiol	1
Berberina, clorhidrato	1	Betadrenol, clorhidrato	1
Betametasona, acetato	1	Bilamida	1
Biotina	1	Biperideno	1
Bitoscanato	1	Bolandiol, dipropionato	1
Bromisoval	1	Bromoprida	1
Bromovalerilurea	1	Bromperidol	1
Bromfeniramina, maleato	1	Brotizolam	1
Brucina	1	Buclosamida	1
Bumetanida	1	Bupicomida	1
Bupivacaína, clorhidrato	1	Bupranolol, clorhidrato	1
Busulfan	1	Buspirona, clorhidrato	1
Butacaína, clorhidrato	1	Butalilona	1
Butilhidroxianisol	1	Butinolina	1
Butalital sódico	1	Butobarbital	1
Butoxicaína, clorhidrato	1	Butropipazona	1
Cafeína	1	Calcio, fosfato	1
Calcio, gluceptato	1	Calcio, lactato	1
Calcio, oxalato	1	Calcio, pantotenato	1
Canfórico, derivados del ácido	1	Captopril	1
Caramifeno, clorhidrato	1	Carazolol	1
Carbamazepina	14,15,16,17	Carbocromen, clorhidrato	1
Carbovir	7,18	Carbromal	1
Cefactor	1	Cefaclor, clorhidrato	1
Cefalexina	1	Cefaloglicina	1
Cefaloridina	1	Cefalotina sódica	1
Cefamandol, naftato	7	Cefazolina	1
Cefazolina sódica pentahidratada	19	Cefepime, diclorhidrato	7
Cefixima	1	Celecoxib	6

Nombre	Referencia	Nombre	Referencia
Celulosa	1	Centraxato, clorhidrato	1
Celiprolol, clorhidrato	1	Cibenzolina, succinato	1
Ciclandelato	1	Ciclobarbital	1
Ciclobutirol sódico	1	Ciclodextrinas	1
Ciclofosfamida	1	Ciclopentiazida	1
Cipetamida	1	Cimetidina	20
Cinámico, ácido	1	Ciproheptadina, clorhidrato	1
Clenodeoxicólico, ácido	1	Cloral, hidrato	1
Cloranfenicol, derivados	1	Cloranfenicol, palmitato	1
Clorbenzoamina, dihidroclorhidrato	1	Clordiazepoxido, clorhidrato	21
Clodronato disódico	7	Cloretil aminouracilo	1
Clormidazol, clorhidrato	1	Cloroacetamida	1
Clordiazepoxido	21	Clorfenoxamina, clorhidrato	1
Clorpropamina	1	Clorpromazina, clorhidrato	22
Clorpropamida	23	Cloroquina, difosfato	1
Cloroquinaldol	1	Clortestosterona	1
Clortetraciclina, clorhidrato	1	Clortalidona	1
Colesterol y ésteres	1	Colina, cloruro	1
Clenbuterol, clorhidrato	1	Clodantoína	1
Clofenamida	1	Clominorex	1
Clomipramina, clorhidrato	1	Clonidina, clorhidrato	1
Clorindanol	1	Clotrimazol	1
Codeína, fosfato	24	Corticosterona	1
Cortisona acetato, enantato	1	Coumafól	1
Cresol	1	Cromoglicato sódico	1
Cromoglicato disódico	1	Dantron	1
Dapsona	1	Dehidroandrosterona	1
Dehidroepiandrosterona	25	Delavirdina, mesilato	7
Deoxicorticosterona, propionato	1	Deserpídina	1
Dexametasona, acetato	1	Dexametasona, palmitato	1
Diacetilmorfina	1	Diatrizóico, ácido	1
Diazepam	1	Dialquilhidroxipiridinas	26
Dibromsalicil	1	Diclofenamida	1
Diclofenaco	1	Diclofenaco, aminosalicilato	1
Diclofenaco sódico	27	Diclonina, clorhidrato	28
Dietilestilbestrol	1	Difenoxina, clorhidrato	1
Difenhidramina, clorhidrato	1	Diffunizal	1
Digitoxina	1	Digoxina	1
Dihidroergotoxina	1	Dimetoxanato, clorhidrato	1

Nombre	Referencia	Nombre	Referencia
Diocetil sódico, sulfosuccinato	1	Difenadiona	1
Difenidol	1	Difenilamina	1
Difenilmetano disulfonamida	1	Difenilhidantoína	1
Difenilprorenamina	1	Dipiramidol	1
Disopiramida	1	Diritromicina	29
Dobutamina, clorhidrato	1	Dormovit	1
Doxilamina, succinato	1	Droloxifeno	30
Droperidol	1	DuP 747	7
E2101	31	Eflucimibe	32
Embramina, clorhidrato	1	Emedastina, difumarato	1
Emetina, clorhidrato	1	Enalapril, maleato	33
Enoxamina	1	Epiandrosterona	1
Eproxinol ,clorhidrato	1	Efedrina	1
Ergometrina, tartrato	1	Ergotamina, tartrato	1
Eritritol	1	Eritromicina, estolato	1
Escopolamina, clorhidrato	1	Esteárico, ácido	1
Esteroides, hormonas	1	Espiperona	1
Espironolactona	1	Espiramicina	1
Escadacacina	1	Estanozolol	34
Estavudina	35	Estreptomina, sulfato	1
Estiripentol	1	Estramucina	1
Estradiol, sales	1	Estradiol, ésteres	1
Estrona	1	Etacrínico, ácido	1
Etafedrina, clorhidrato	1	Etalobarbital	1
Etambutol, diclorhidrato	1	Etionamida	1
Etinilestradiol	1	Etil, biscoumacetato	1
Etilgalato	1	Etidocaína, clorhidrato	1
Etiocolano, derivados	1	Etofilina	1
Etopósido	36, 37	Famotidina	38
Felodipino	1	Falicaína, clorhidrato	39, 40
Fenbufeno	1	Fendilina, clorhidrato	1
Fenoctimina, sulfato	1	Fenoterol, bromhidrato	1
Fenproporex	1	FP1022A	41
Fenretinida	1	Fenacaína	1
Fenacetina	1	Fenadoxona, clorhidrato	1
Fenazina	1	Fenazopiridina	1
Fenelzina, dihidrogensulfato	1	Fenetilamonio, bromuro	1
Fenformina, clorhidrato	1	Fenmetrazina, sales	1
Fenobarbital	1	Fenprometamina, clorhidrato	1

Nombre	Referencia	Nombre	Referencia
Fensuccimida	1	Fentermina, clorhidrato	1
Fenilbutazona	1	Fenilpropanolamina, clorhidrato	1
Fenilefrina, oxazolidinas	42	Fenitoína	1
Fluoanisona	1	Flucabril	1
Fluconazol	7	Flucoxacilina	1
Fludrocortisona, acetato	1	Flufenámico, ácido	1
Flumetramida	1	Fluocortolona, pivalato	1
Flucocortisol, acetato	1	Fluprednisolona	1
Fluogestona, acetato	1	Fluspirileno	1
Flurbiprofeno	43	Flurpirtina, maleato	44
p-Formil-trans-cinámico, ácido	29	Fosinopril, sódico	1
Fostedil	1	Furaltadona	1
Furosemida	45	Ftalilsulfatiazol	1
Gepirona, clorhidrato	1	Glibenclamida	1
Glafenina	1	Glibornurida	1
Gliburida	7	Glibuzol	46
Glicina	1	Glimidina	1
Glucosa	1	Glutetimida	1
Glutámico, ácido	1	Gramicidina	1
Griseofulvina	1	Guaifenesina	1
GK-128	47	Guanoxifeno, sulfato	1
Halofenato	1	Haloperidol	1
Heptobarbital	1	Heptaminol, clorhidrato	1
Heptolamida	1	Heroína	1
Hexaclorofeno	1	Hexobarbital	1
Histamina	1	Histidina, sales	1
Homatropina, clorhidrato	1	Hidroclorotiazida	1
Hidrocortisona, sales	1	Hidroflumetiazida	1
Hidroxifenilretinamida	1	Hidroxiprocaína, clorhidrato	1
Hidroxipropil teofilina	1	Hioscamina, clorhidrato	1
Hioscina, n-butilbromuro	1	Hioscinamina, sulfato	1
Ibopamina	48	Ibuprofeno, lisinato	1
Ibuprofeno	1	Imidazopiridina, derivados	1
Imidolina, clorhidrato	1	Imipramina, clorhidrato	1
Indalpina	1	Indometacina	49, 50
Inositol, nicotinato	1	Iopamidol	1
Iopanóico, ácido	1	Iprindol, clorhidrato	1
Isoajmalina	1	Isometadona, clorhidrato	1
Isoniazol	1	Isoprenalina, sulfato	1

Nombre	Referencia	Nombre	Referencia
Isotiourea	1	Ketoconazol	1
Ketotifeno, fumarato	1	Ketorolaco	51
Lactosa	1	Lamibudina	52
Levofloxacino	53	Levobunol	1
Levodopa	1	Levomopremazina, clorhidrato	1
Lifibrol	54	Lidocaína, clorhidrato	1
Lisinopril	1	Loperamida	1
Lorazepam	1	Lorcanida clorhidrato	1
Losartan	1	Lufenuron	1
MK-A	1	MK-571	1
MK-679	1	Magnesio, estearato	1
Mandélico, ácido	1	Manitol	9
Maprotilina, clorhidrato	1	Mebendazol	55
Medetomidina, clorhidrato	1	Medrogestona	1
Mefenámico, ácido	56	Mefenida, clorhidrato	1
Mefenorex, clorhidrato	1	Mefrusida	1
Menadiona	1	Mentol	1
Mepacrina, clorhidrato	1	Mefernesina	1
Mefentermina, sulfato	1	Mefloquina	1
Mefloquina, clorhidrato	57	Mefesina, carbamato	1
MK 571	29	MK 679	29
Mepuvacaína, clorhidrato	1	Meprobamato	1
Mercaptopurina	1	Mestranol	1
Metahexamida	1	Metalazona	1
Metanfetamina	1	Metaraminol, bitartrato	1
Metenolona	1	Metformina, clorhidrato	1
Metalona	1	Metalenestrilo	1
Metanfetamina, clorhidrato	1	Metandriol, sales	1
Metazóica, amida	1	Metizasona	1
Metoína	1	Metoxalem	1
Metotrexato	1	Metoxifenilaco, etilosina	1
Metilandrotenadiol	1	Metilnitrovinilimidazol	1
Metildopa	1	Metilfenilbarbitúrico, ácido	1
Metilprednisolona, acetato	1	Metilsulfanilamida	1
Metiltestosterona	1	Metofenazato, clorhidrato	1
Metilestradiol	1	Metoclopramida, clorhidrato	1
Metolazona	1	Metronidazol, benzoato	1
Metilcinámico, ácido	1	Mexiletino, clorhidrato	1
Miconazol	1	Midodrina, clorhidrato	1

Nombre	Referencia	Nombre	Referencia
Minoxidil, clorhidrato	1	Miokamicina	1
Moclobemida	1	Mofebutazona	1
Moperona	1	Moricizina, clorhidrato	58
Mopidamol	1	Morfina	1
Mupirocina	1	Nabilona	1
Nabumetona	1	Nafagrel, clorhidrato	1
Nafcilina	1	Nafoxidima, clorhidrato	1
Naftifina, clorhidrato	1	Nalidíxico, ácido	1
Nedocromil magnésico	59	Neotame	1
Nicametato, dihidrogenocitrato	1	Nicardipina, clorhidrato	1
Nicocodina	1	Nicotinamida	1
Nifedipino	1	Nifenalol clorhidrato	1
Niflúmico, ácido	1	Nimodipino	60
Nitrendipino	61	Nitroflurmetano	1
Nitrofurantoína	1	Nordazepam	1
Noretisterona	1	Norfeprina, clorhidrato	1
Norfloxacino	1	Norleucina	1
Norpseudoedrina, clorhidrato	1	Nortriptilina, clorhidrato	1
Noscapina, clorhidrato	1	Novobiocina	1
Noxiptilina	1	Nistatina	1
Ouabaina	1	Oxaceprol	1
Ondancetrona	62	Oxamniquina	1
Oxacepam	1	Oxeladino, citrato	1
Oxelacina	1	Oxocilteobromina	1
Oxoprenolol, clorhidrato	1	Oxiclosanida	1
Oxipendilo, clorhidrato	1	Oxifenbutazona	1
Oxitetraciclina	63,64	Paclitaxel	65
Pantolactona	1	Paracetamol	1
Parafina	1	Paratoína	1
Parsol 1789	1	Paroxetina, clorhidrato	1
Paroxetina, maleato	66	Penbutolol, sulfato	1
D-Penicilamina	1	Penicilina G	1
Pentamidina, isotionato	1	Pentazocina	1
Pentobarbital	1	Pentoxifilina	1
Penoctona, bromuro	1	Petidina, clorhidrato	1
Picotamida	67	Piretanida	68
Pilocarpina, nitrato	1	Pimetixen	1
Pimozida	1	Pindolol	1
Pipanperona	1	Pipemídico, ácido	1

Nombre	Referencia	Nombre	Referencia
Piperazina	1	Piperilona	1
Pipobroman	1	Piribedilo	1
Piroxicam	69	Pirprofeno	1
Piroxicam, pilavato	70	Piramidona	1
Pirazinamida	1	Pirantel, tartrato	1
Piridina, derivados	1	Pirimidina, bases	1
Pirimidona, derivados	1	Piridoxal, clorhidrato	1
Piritildiona	1	Policaína, clorhidrato	1
Politiazida	1	Prazicuantel	1
Prazocina, clorhidrato	1	Precirol	71
Prednisolona, acetato	1	Prednisona	1
Prenoxidiacina, clorhidrato	1	Premafloxacino	72
Primidona	1	Proadifeno, clorhidrato	1
Probucof	1	Progesterona	1
Prolina	1	Prometazina	1
Propalilonal	1	Propantelina, bromuro	1
Propranolol, clorhidrato	1	Propipocaina, clorhidrato	1
Propilhexedrina, clorhidrato	1	Propifenazona	1
Proscar	1	Protionamida	1
Protipendilo, clorhidrato	1	Pseudoefedrina, clorhidrato	1
Proxifilina	1	Psilocina	1
Psilocibina	1	Quercetina	1
Quinina, sales	1	Racloprida, tartrato	1
Ramantidina	1	Ranitidina, clorhidrato	73
Renitoína, clorhidrato	1	Reserpina	1
Resorantel	1	Resorcinol	1
Riboflavina	1	Rifampicina	74
Ritonavir	75	RG 12525	76
Rotenona	1	Roxifiban	77
Sacarosa	1	Salbutamol	1
Salicílico, ácido	1	Salicaína	78
Salicaína, clorhidrato	78	Secbutobarbital	1
Seratrosdast	1	Sorbitol	1
Succinilsulfatiazol	1	Sulfabenzamida	1
Sulfacetamida	1	Sulfacarbamida	1
Sulfacloropiridazina	1	Sulfadiazina	1
Sulfadicramida	1	Sulfadimidina	1
Sulfaetidol	1	Sulfafurasol	1
Sulfaguanidina	1	Sulfaleno	1

Nombre	Referencia	Nombre	Referencia
Sulfamerazina	1	Sulfametizol	1
Sulfametonio, clorhidrato	1	Sulfametoxazol	1
Sulfametoxidiazina	1	Sulfametoxipiridiazina	1
Sulfametiliazol	1	Sulfametrol	1
Sulfamoxol	1	Sulfamoildiaminoazo-benceno	1
Sulfanilamida	1	Sulfanilamidometoxipirimidina	1
Sulfanilxilamida	1	Sulfapirazol	1
Sulfapiridina	1	Sulfaproxilina	1
Sulfatiazol	1	Sulfatiourea	1
Sulfatriazina	1	Sulfasamet	1
Sulfisoxazol	1	Sulfonamidas	1
Sulformetoxina	1	Sulindaco	79
Sulpirida	1	SQ_33600	29
TA-270	80	Tamoxifeno, citrato	1
Terconazol	1	Temazepan	1
Tebufelona	81	Tegafur	1
Terfenadina	82	Terpina, hidrato	1
Testosterona, sales	1	Tetracaína, clorhidrato	1
Tetraciclina	1	Tetrazolato, derivados	1
Tebacon, clorhidrato	1	Teobroma, aceite	1
Tenoxicam	1	Terazosina, clorhidrato	83, 84
Terfenadina	1	Telmisartan	85
Teofilina	1	Tiobarbital	1
Tiamina, sales	1	Tiamfenicol, sales	1
Tiopental	1	Tiosinamina	1
Tiotir	1	Tiamzida	1
Ticlopidina, clorhidrato	1	Tilidina, clorhidrato	1
Timolol, maleato	1	Tinidazol	1
Tiramina	1	Tiocarilida	1
Tobramicina	1	Tobucaína, clorhidrato	1
Tolbutamida	1	Tolpropamina, clorhidrato	1
Tramazolina, clorhidrato	1	Tranilast	1
Trazodona, clorhidrato	1	Triamcinolona, diacetato	1
Trimetoprima	1	Trimetozina	1
Triparanol	1	Troglitazona	86
Tromantadina, clorhidrato	1	Trospium, clorhidrato	1
Trovafloracino, mesilato	1	Tulobuteral, clorhidrato	1
Uracilo	1	Uradipilo	1
Zoplicona	1		

**Propiedades que puede afectar el polimorfismo**

Las propiedades que se afectan con los cambios en la cristalinidad (tabla 2) sirven como una herramienta para modificar las características físicas de las sustancias activas, lo que representa una alternativa atractiva para la investigación farmacéutica en pro de la mejora de los atributos de calidad de los medicamentos.

**Efecto del polimorfismo en las propiedades de empacamiento y tecnológicas**

Una simple regla general, propuesta hace casi 30 años por Summers *et al.*<sup>87</sup>, puede ser usada para predecir el efecto del empacamiento del cristal en su compresibilidad y fuerza de unión. El polimorfo más estable es el de mayor densidad de empacamiento, por lo que es de esperarse que tenga enlaces intraparticulares más

**Tabla 2. Propiedades que pueden diferir en los polimorfos**

Propiedades cristalinas	Propiedades tecnológicas	Propiedades termodinámicas	Propiedades espectroscópicas	Propiedades cinéticas	Propiedades de superficie
*Volumen molar y densidad	*Dureza	*Temperaturas de fusión y sublimación	*Vibracional	*Velocidad de disolución	*Tensión interfacial
*Índice de refracción	*Compactación	*Energía interna y entropía	*Rotacional	*Velocidad de reacción en estado sólido	*Hábito cristalino
*Conductividad	*Velocidad de Flujo	*Capacidad calorífica		*Estabilidad	
*Higroscopicidad		*Energía Libre			
		*Potencial químico			
		*Actividad termodinámica			
		*Presión de vapor			
		*Solubilidad			

fuerzas y sea la más difícil de deformar. Las propiedades mecánicas de polimorfos enantiotrópicos de tartrato de metoprolol confirman esta regla: el polimorfo de la forma I es metaestable, mientras que la forma II es la más estable a temperatura ambiente; se evaluaron comprimidos de fármaco puro de ambas formas, encontrando que la porosidad de la forma I es menor que para la forma II, sugiriendo que el menor espesor puede atribuirse a que esta forma presenta menor fuerza en la estructura cristalina y, por lo tanto, puede deformarse más fácilmente. La indometacina puede existir como la forma metaestable denominada con la letra griega  $\alpha$  y la termodinámicamente favorecida (forma  $\gamma$ ). La forma  $\alpha$  tiene una densidad de 1.42g/cm<sup>3</sup>, mientras que para la forma  $\gamma$  su densidad es de 1.37g/cm<sup>3</sup>, lo que sugiere un menor empacamiento para esta última. Otro ejemplo es el de la sulfamerazina, en la cual la forma I presenta planos deslizables y por esta razón tiene mayor plasticidad que la forma II. La alta plasticidad da como resultado una mejor compresibilidad.<sup>88</sup>

Las propiedades mecánicas de los amorfos pueden ser diferentes de las que presentan las sustancias cristalinas, debido a la presencia de un amplio espacio de empacamiento. Los atributos mecánicos de los amorfos son menos comprendidos en

relación con los cristalinos. Las diferencias en las propiedades de dos polimorfos o de un amorfo contra las formas cristalinas pueden o no afectar la manufactura y las características físicas de las tabletas: en el caso de tabletas de metoprolol, las diferencias mecánicas de los polimorfos no afectan las propiedades adhesivas de las mismas.<sup>89</sup>

La relevancia en cuanto a las propiedades tecnológicas de los polvos involucra características de tamaño de partícula y la estructura cristalina misma, que afectan el proceso de fabricación, porque cada tipo de estructura cristalina o polimorfo presenta diferentes características de flujo y compresibilidad. El conocimiento de cada polimorfo presente permitirá diseñar procesos de fabricación eficientes y efectivos para la forma cristalina que se esté empleando.<sup>9</sup>

Los procesos de fabricación se pueden afectar por la presencia de polimorfos. En el caso de las suspensiones, si se usan formas metaestables pueden disolverse y, con el tiempo, cambiar a la forma más estable, generando cristales de otro tamaño afectando la estabilidad y, para el caso de las soluciones, si se usan formas menos estables, que generalmente son la más solubles y la concen-

tración de la solución se encuentra cercana a la concentración de saturación, puede cristalizar con el tiempo la forma más estable. Para los supositorios, si se usan formas metaestables, estas pueden cristalizar con el tiempo, además las bases de tipo oleoso usadas en la producción de supositorios tienden a presentar también problemas de polimorfismo.<sup>13</sup>

Durante los procesos de granulación húmeda y secado, es frecuente la obtención de otras formas cristalinas (figura 2). En algunos procesos de fabricación de medicamentos se emplean métodos que involucran granulación en húmedo, este proceso puede generar las condiciones adecuadas para inducir el cambio en la estructura cristalina. Wong y Mitchell<sup>22</sup>, reportaron que en el caso del clorhidrato de clorpromazina, se da la conversión de forma II a forma I durante el proceso de granulación húmeda al realizarla con etanol.

En el caso de la cimetidina, la forma anhidra A se convierte al hidrato de la forma B cuando hay presencia de agua en un período superior a 12 meses. Una mezcla de formas anhidras A y D puede convertirse a C en agua y a forma D en una solución 50:50 metanol: agua<sup>20</sup>. Otro ejemplo es el de SQ33600, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, que al ser tratado por granulación húmeda presenta un cambio de la forma cristalina al amorfo, cuando el amorfo es expuesto a condiciones de 33% y 75% de humedad relativa, el material regresa a la forma cristalina original.<sup>90-92</sup>

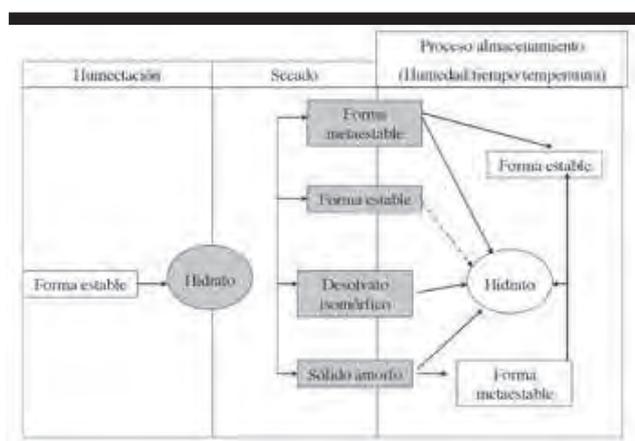


Figura 2. Posibles cambios de forma durante el proceso de granulación húmeda<sup>90</sup>

### Anticipación y prevención de las transformaciones en el desarrollo de proceso

Para anticipar y para prevenir transiciones de la fase sólida durante la fabricación, es crítico tener una comprensión cuidadosa de las formas cristalinas, la fase amorfa del fármaco, de los excipientes, así como de los mecanismos de la interconversión y las opciones del proceso. Este conocimiento integrado es esencial para la selección racional de la forma física del fármaco, los

excipientes, el proceso de fabricación, y para la selección de las condiciones apropiadas de almacenaje. En ciertos casos incluso después de definir la forma sólida y el proceso preferido, es recomendable supervisar la forma cristalina de todas las materias primas entrantes y de las formas físicas presentes en la unidad final de dosificación. La supervisión de estos pasos y factores es especialmente importante en casos donde sea muy sensible la disolución o la estabilidad del producto a los cambios de la fase sólida. El rigor usado en la supervisión dependerá del activo, de la formulación, del proceso y del método analítico. Para un fármaco altamente soluble, estable y biodisponible, el riesgo del cambio inducido por el proceso puede ser relativamente bajo. Sin embargo, los cambios inducidos por los excipientes y/o el activo pueden afectar la manufacturabilidad o la desintegración de la forma de dosificación. En algunos casos, puede ser necesario seleccionar una forma cristalina alternativa para eliminar modificaciones de la estabilidad, diferencias en el porcentaje liberado en la disolución, o transiciones debidas al proceso. Es deseable elegir la forma cristalina que es menos susceptible, ya sea a las transformaciones inducidas por el calor o humedad, así como las tensiones mecánicas, a fin de proporcionar las mejores características biofarmacéuticas. En ocasiones, sería conveniente elegir una sal alterna que tenga pocas formas cristalinas para reducir al mínimo transiciones inducidas por el proceso.<sup>93,94</sup>

Las transiciones de los excipientes cristalinos y su impacto en el funcionamiento del producto también han sido considerados. Zhang y colaboradores<sup>95</sup> mencionan el caso del almacenaje de una formulación que contenía manitol, que es un excipiente que está bien reportado como polimórfico, el cual favorecía el endurecimiento de las tabletas y con ello una disminución en el porcentaje liberado durante la disolución; para lograr disminuir este efecto se adicionaron a la formulación superdesintegrantes, otra alternativa era la selección de un excipiente diferente al manitol.

Al diseñar los procesos de fabricación para las formas de dosificación sólidas, las transformaciones inducidas por los procesos se pueden anticipar basándose en los estudios de pre-formulación. Estas transformaciones pueden ser controladas y evitadas seleccionando el proceso apropiado. Si un fármaco es sensible a la humedad o al disolvente, una granulación seca puede ser utilizada; si experimenta una transición indeseable durante la molienda o la compresión, la granulación por fusión con el excipiente (monoestearato de glicerilo) puede estabilizar aún más la formulación. Puede ser posible evitar moler el activo si el tamaño y la forma de partícula pueden ser controlados durante la cristalización.

Una cápsula se puede utilizar como forma de dosificación en lugar de la tableta si la compresión se juzga indeseable. La conversión polimórfica durante el proceso de secado de un polimorfo enantiotrópico puede ser evitada manteniendo la temperatura de secado por debajo de la temperatura de la transición. Éstos

son algunos ejemplos que ilustran cómo el conocimiento de las características de estado sólido del fármaco y de los excipientes se puede aplicar en el diseño de la formulación y del proceso. La formulación racional y el diseño de procesos pueden reducir el riesgo de las “sorpresas desagradables” en las últimas etapas del desarrollo y aumentar la eficacia del producto nuevo.<sup>93</sup>

### Efecto del polimorfismo en las propiedades termodinámicas

Los cambios en la estructura interna del cristal generan diferencias en las propiedades fisicoquímicas del compuesto en estado sólido, afectando su solubilidad, temperatura de fusión, dureza, reactividad química, eléctrica y óptica. Estos cambios pueden ser ventajosos en las formulaciones farmacéuticas, al poder seleccionar el fármaco que presenta mejores propiedades tecnológicas. A este respecto, algunos autores indican que el amorfo presenta mejores valores de solubilidad que la forma cristalina, tal es el caso de novobiocina, tetraciclina y cefalexina<sup>94</sup>. Así mismo, los polimorfos presentan diferentes propiedades térmicas y espectroscópicas, tal como se reporta para la carbamazepina, cuyas diferentes formas cristalinas al ser evaluadas por calorimetría diferencial de barrido (CDB), presentaron diferentes temperaturas de fusión; el polimorfo IV mostraba una endoterma a los 185°C mientras que el polimorfo I a los 190 °C (figura 3).<sup>8</sup>

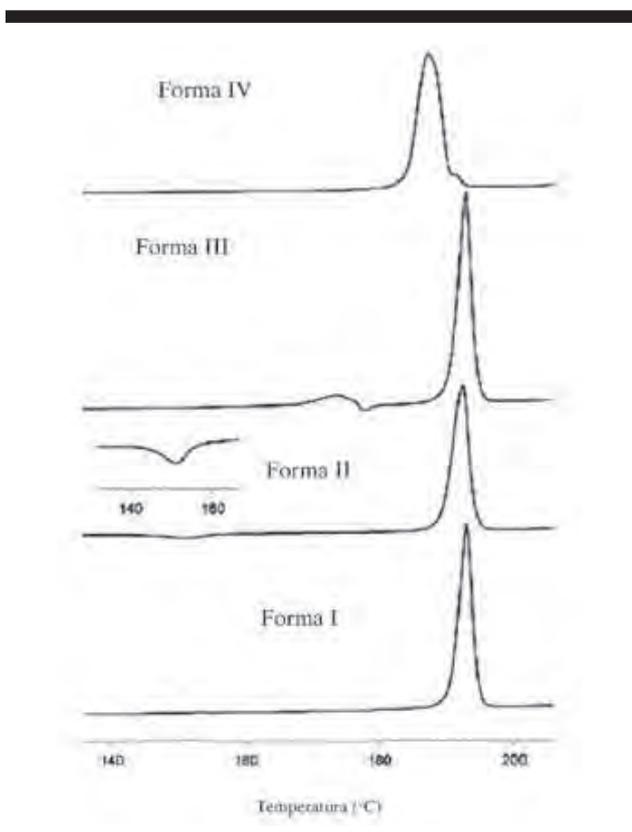


Figura 3. Determinación por CDB de polimorfos de carbamazepina<sup>8</sup>

La solubilidad entre las distintas estructuras cristalinas puede diferir en una taza hasta de 10 veces, mientras que para los amorfos puede ser un rango de hasta cientos de veces mayor, esto debido a las diferencia de energías de las formas físicas<sup>95</sup>. El caso más conocido en las últimas fechas es el del ritonavir; una nueva forma termodinámicamente estable; la forma II, fue descubierta dos años después de que se lanzó el producto usando la forma I. Las dos formas cristalinas difieren substancialmente tanto en sus propiedades físicas como en la solubilidad y la velocidad de disolución. En la tabla 3, se muestran las diferencias de solubilidad de estas dos formas.

La formulación que se comercializó en un inicio, un semi-sólido, contenía una solución saturada de la forma I. La forma II es menos soluble en los disolventes que se emplearon, esto significaba que en la fabricación del producto empleando la forma II, se obtenía una solución sobresaturada. Esto finalmente forzó al productor a recuperar el producto del mercado que contenía la forma II.<sup>95</sup>

Las propiedades termodinámicas de los polimorfos pueden explicarse con las reglas de Burguer y Ramberg y los diagramas de de temperatura-cambio de energía libre, los cuáles permiten diferenciar entre un sistema monotrópico de un enantiotrópico.

### Efecto del polimorfismo en la estabilidad

La estabilidad química en formas de dosificación es también una preocupación, y los estudios iniciales de la compatibilidad del excipiente se realizan generalmente durante el desarrollo de la forma de dosificación. Debe ser reconocido que diversas formas pueden tener diversas estabilidades químicas; a menudo el amorfo no solamente es menos estable físicamente (propenso a cristalización), además es menos estable químicamente. La temperatura de transición del cristal y cómo cambia con el contenido de agua, es un factor importante para la estabilidad y la formulación de los materiales amorfos. La formulación puede acelerar la degradación química como resultado de: (1) interacción con los excipientes, (2) efectos del proceso e, (3) inducción por los excipientes (pero no implicando reacciones químicas con los excipientes). Varias reacciones, tales como oxidación, ciclización e hidrólisis, son caminos comunes de la degradación y las interacciones con excipientes, tales como rutas ácidas y del Maillard, también necesitan ser consideradas durante el desarrollo de la formulación.<sup>89</sup>

Los polimorfos o pseudopolimorfos de algunos fármacos presentan diferente estabilidad química, entre ellos la carbamazepina, el maleato de paroxetina, la indometacina, la metilprednisolona, y el maleato de enalapril. La forma II de la carbamazepina presenta una fotodegradación de cinco a dos veces mayor que las formas I y III<sup>15</sup>. En general, se ha observado que el polimorfo estable termodinámicamente es el más estable químicamente,

Tabla 3. Perfil de solubilidad de ritonavir en varios sistemas hidroalcohólicos a 5°C

Etanol/agua	Solubilidad (mg/mL)					
	100/1	95/5	90/10	85/15	80/20	75/25
Forma I	90	188	234	294	236	170
Forma II	19	41	60	61	45	30

esto se había atribuido a la alta densidad de empacamiento del cristal, pero recientemente se ha sugerido que existen otros factores como la optimización de la orientación de las moléculas, en donde los enlaces de hidrógeno juegan un papel fundamental en la estructura cristalina. En comparación con los polimorfos cristalinos, el amorfo de un fármaco es menos estable, esto fue demostrado para la penicilina en 1965, al comparar la estabilidad de la penicilina G amorfa con sus sales sódica y potásica. La estabilidad de los polimorfos también puede afectar la disolución de los mismos. La fenilbutazona presenta tres polimorfos, de los cuales se sabe que el polimorfo C tiene 1.5 veces mejor disolución que B, y la forma A 1.2 veces mejor que B; se evaluó la estabilidad de los polimorfos en presentación de tabletas, las cuales se almacenaron por un período de 12 semanas a 40 °C, encontrando que en las tabletas con la forma C disminuía el porcentaje de activo liberado, esto explicado porque el 60% se había convertido a la forma A.<sup>89</sup>

Las condiciones de almacenamiento pueden tener un papel crucial en la estabilidad de la forma cristalina. Los efectos de la humedad y de la temperatura pueden causar fácilmente la transformación entre la especie hidratada y anhidra, pero la temperatura puede también inducir transformaciones sólidas en las formas polimórficas no solvatadas.

Se pueden mencionar además algunas formas farmacéuticas que prestan riesgo de favorecer las transformaciones cristalinas, como lo son las suspensiones, debido a los posibles fenómenos de la disolución y de la recristalización, especialmente en condiciones de temperatura elevadas.

Para la teofilina, se ha encontrado que la presión del proceso de tableteo afectó perceptiblemente la cinética de la hidratación en la tableta. La hidratación fue disminuida significativamente con un aumento en la presión del tableteo. Los datos sugirieron que la hidratación de las tabletas no dependía del mecanismo de la hidratación del polvo a granel sino de la estructura de la forma de dosificación. En otro estudio, una disminución significativa del porcentaje liberado de teofilina se observó en las tabletas que contenían agujas del monohidrato.<sup>89</sup>

#### Efecto del polimorfismo en la cinética de disolución

Este efecto ha sido evaluado en el caso del mebendazol, que es un fármaco que se obtiene por recristalización y presenta tres polimorfos (A, B, C). Swanepoel *et al.*, evaluaron los perfiles de

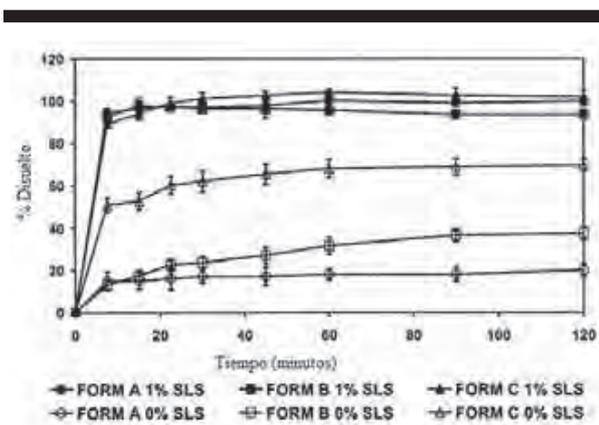


Figura 4. Perfiles de disolución de polimorfos de polvo de mebendazol en 0.1 M HCl (símbolos claros) y 0.1 M HCl conteniendo lauril sulfato de sodio (SLS) 1% (símbolos oscuros)<sup>55</sup>

disolución para estos tres polimorfos para determinar el efecto del polimorfismo en la liberación del activo (figura 4).<sup>55</sup>

Las pruebas de disolución se realizaron empleando el medio indicado por la USP, observándose que bajo estas condiciones en el porcentaje liberado para cada polimorfo no existían diferencias, por lo que se realizó la evaluación con lauril sulfato de sodio al 1%, encontrándose un porcentaje liberado para la forma C=100%, para la forma A=98% y para la forma B=94%. La relevancia de este estudio radica en que los datos de solubilidad no se correlacionan con los datos de disolución, quedando claro que la forma C es la que presenta mejores características de disolución y precisamente ésta es la que tiene efectividad *in vivo*.

Lo anterior sugiere que la velocidad de disolución de los polimorfos depende tanto de la solubilidad de los mismos como del grado de dispersión del fármaco en el medio en el cual está siendo disuelto. Es trascendente mencionar que, en el caso de fármacos para los cuales se ha demostrado que uno de los polimorfos es el terapéuticamente activo, se pueden considerar los cambios en el medio de disolución para poder determinar la diferencia en los perfiles de disolución.

Recientemente, Liebenberg *et al.*, compararon muestras de oxitetraciclina proveniente de seis cuñetes diferentes, encontrando que cuatro de ellos contenían la forma B y dos la forma A. Pre-

pararon tabletas con ambos polimorfos y se evaluó la disolución; las tabletas con la forma A tenían menos del 55% disueltas a los 30 minutos, mientras que las otras mostraban aproximadamente el 95% a los 30 minutos.<sup>64</sup>

### Efecto del polimorfismo en las propiedades farmacodinámicas

Aguiar reporta por primera vez el efecto del polimorfismo en las propiedades farmacodinámicas de palmitato de cloranfenicol. El polimorfo A, al ser administrado, no presentaba el efecto terapéutico, mientras que al administrar el polimorfo B sí había efecto. En el caso de la novobiocina, se reporta que el amorfo es el que presenta la acción terapéutica al ser comparado con el metaestable<sup>89</sup>. Para el caso del mebendazol, se ha reportado que la forma C es la terapéuticamente favorable.<sup>55</sup>

Kachi y colaboradores, realizaron un estudio en el cual se evaluó la actividad nematocida de un nuevo fármaco, FP1022A. En este estudio, se observó que el amorfo es el que mejor efecto presentaba, lo que estaba estrechamente relacionado con la solubilidad, ya que este amorfo es más soluble que los polimorfos, lo que repercutía en la biodisponibilidad al ser administrado por vía oral; esta conclusión de los autores está dada sólo por la relación que existe entre la solubilidad y la biodisponibilidad.<sup>41</sup>

### Efecto del polimorfismo en la absorción por vía oral

Glazko *et al.*<sup>3</sup>, demostraron que el palmitato de cloramfenicol era hidrolizado por esterasas intestinales antes de ser absorbido, hecho en el cual se basaron Aguiar *et al.*<sup>3</sup>, para realizar el estudio de la hidrólisis *in vitro* con pancreatina, demostrando que ésta es polimorfo-dependiente, ya que el polimorfo B era hidrolizado totalmente mientras que el polimorfo A era ligeramente hidrolizado, esto se relaciona directamente con su solubilidad, ya que la forma B es más soluble que la forma A, y es por ello que, al ser hidrolizado, este fármaco se absorbe y presenta mejor actividad *in vivo*. Desafortunadamente, estos datos no se pueden generalizar para todos los polimorfos, ya que existen fármacos en los que, a pesar de las diferencias de solubilidad, los datos de concentración plasmática revelan que no hay diferencias significativas en la absorción, y esto se ve reflejado en el efecto terapéutico. Tal es el caso del ácido mefenámico, el cual tiene dos polimorfos con distintos valores de solubilidad pero datos idénticos de concentración plasmática<sup>56</sup>. Brice y Hammer (1969)<sup>63</sup> evaluaron 16 lotes de cápsulas de oxitetraciclina obtenidos de 13 proveedores diferentes y comparados con el innovador. Siete de los lotes evaluados mostraron que los datos de concentración plasmática se encontraban por abajo de la concentración mínima aceptada, lo cual coincidía con las diferencias encontradas *in vitro*. Al realizar la evaluación del fármaco en los distintos productos se demostró la presencia de polimorfos de oxitetraciclina, a los cuales se atribuyeron estas diferencias.

En 1976, Gibbs y colaboradores evaluaron la biodisponibilidad, en perros y en humanos, de los polimorfos de la 7-cloro-5,11-dihidrobenz[b,e] [1,4] oxazepin-5-carboxamida. Demostraron que la forma A del fármaco tenía mejor biodisponibilidad (ABC 132 µg/mL\*h), tanto en humanos como en perros, aunque la forma B (ABC 43.6 µg/mL\*h) podría mejorar su biodisponibilidad si la formulación administrada contenía poloxámero 407 o lauril sulfato de sodio, lo que favorecía su solubilidad y, por lo tanto, su biodisponibilidad (ABC 81.2 µg/mL\*h).<sup>4</sup>

## Conclusiones

El polimorfismo representa una gran oportunidad en el área farmacéutica para el desarrollo de productos genéricos, así como en la modificación de propiedades biofarmacéuticas tanto de fármacos como de excipientes, lo que conlleva numerosas opciones en la farmacotecnia.

Debido a las distintas propiedades que se modifican de acuerdo con los cambios en la estructura cristalina, es aconsejable un estudio del polimorfismo de un producto farmacéutico, antes que sea registrado, ya que desde el punto de vista de las patentes, cada polimorfo se considera un fármaco distinto. La calidad y el desarrollo de una forma farmacéutica sólida depende tanto de la formulación diseñada como de las características del fármaco en estado sólido, ya que ambas pueden contribuir a transformaciones cristalinas durante el proceso de fabricación, por ello los procesos deben diseñarse de tal forma que se conozcan a fondo las posibles interconversiones cristalinas, sobre todo para poder anticiparlas, controlarlas o prevenirlas.

## Referencias bibliográficas

1. Giron D. 1995. Thermal-analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. *Thermochimica Acta*, 248: 1-59.
2. Ulrich J., Griesser A., Burger M., Mereiter K. 1997. The Polymorphic Drug Substances of the Europoeia. Part 9. Physicochemical Properties and Crystal Structure of Acetazolamide Crystal Forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86: 352-358.
3. Aguiar A.J., Kroc J., Kinkel A.W., Samyn J.C. 1967. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56: 847-853.
4. Gibbs I., Heald A., Jacobson H., Wadke D., Weliky I. 1976. Physical characterization and activity *In Vivo* of polymorphic Forms of 7-Chloro-5,11-dihydrodibenz(b,e)(1,4) oxazepine-5-carboxamide, a Potencial Tricyclic Antidepressant. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65 (9): 1380-1385.

5. Reffner J.A., Ferrillo G. 1988. Thermal Analysis of Polymorphism. *Journal of Thermal Analysis*, 34: 19-36.
6. Chawla G., Bansal A.K. 2004. Effect of processing on Celecoxib and its solvates. *Pharmaceutical Development Technology*, 9(4): 419-33.
7. Bugay D.E. 2001. Characterization of solid state: spectroscopic techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48: 43-65.
8. Rodríguez-Spong B., Price C., Jayasankar A., Matzger A., Rodríguez-Hornedo N. 2004. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56: 241-274.
9. Torrado S., Torrado S. 2002. Characterization of Physical State of Mannitol after Freeze-Drying: Effect of Acetylsalicylic Acid as a Second Crystalline Cosolute. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 50(5): 567-570.
10. Price S. 2004. The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56:301-309.
11. Malpezzi L., Magnone G.A., Masciocchi N., Sironi A. 2005. Single crystal and powder diffraction characterization of three polymorphic forms of acitretin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94: 1067-78.
12. Leung S., Grant D. 1997. Solid State Stability Studies of Model Dipeptide: Aspartame and Aspartylphenylalanine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86: 64-71.
13. Leung S., Padden B., Munson E., Grant D. 1998. Solid State Characterization of Two Polymorphs of Aspartame Hemihydrate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87: 501-507.
14. Matsuda Y., Akazawa R., Teraoka R., Otsuka M. 1993. Pharmaceutical evaluation of carbamazepine modifications: comparative study of photostability for carbamazepine polymorphs by using Fourier-transformed reflection-absorption infrared spectroscopy and calorimetric measurement. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 46: 162-167.
15. Ham J. 1997. Applications of Pressure Differential Scanning Calorimetry in the Study of Pharmaceutical Hydrates. 1. Carbamazepine Dihydrate. *International Journal of Pharmaceutics*, 157: 209-218
16. Kobayashi Y. 2000. Physicochemical Properties and Bioavailability of Carbamazepine Polymorphs and Dihydrate. *International Journal of Pharmaceutics*, 193: 137-146.
17. McMahon L. 1996. Characterization of Dihydrates Prepared from Carbamazepine Polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85:1064-1069
18. Nguyen N., Ghosh S., Gatlin L., Grant D. 1994. Physicochemical Characterization of the Various Solid Forms of Carbovir, an Antiviral Nucleoside. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83: 1116-1123.
19. Mimura H., Gato K., Kitagawa T., Kohda S. 2002. Effect of Water Content on the Solid-State stability in two isomorphous clathrates of cephalosporine: Cefazolin Sodium Pentahydrate ( $\alpha$  Form) and FK041 Hydrate. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 50(6): 766-770.
20. Bauer A., Brand L. 1996. Polymorphic Transition of Cimetidine during Manufacture of Solid Dosage Forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 140: 195-206.
21. Singh D., Marshall P., Shields L., York P. 1998. Solid-State Characterization of Chlordiazepoxide Polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87: 655-662.
22. Wong M., Mitchell A. 1992. Physicochemical characterization of a phase change produced during the wet granulation of chlorpromazine hydrochloride and its effects on tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, 88: 261-273.
23. Otsuka M. 1989. Effects of mechanical energy of multi-tableting compression the polymorphic transformations of chlorpropamide. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 41: 665-669.
24. Yang L., Yin H., Zhu W., Niu S. 1995. Determination of Codeine Phosphate in Thermal Characterization by Scanning Calorimetry. *Journal of Thermal Analysis*, 45: 207-210.
25. Chang L., Caira M., Guillory J. 1995. Solid Characterization of Dehydroepiandrosterone. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84: 1169-1179.
26. Ghosh S. 1995. Relationships between crystal structures, thermal properties, and solvate stability of Dialkylhydroxypyridines and their formic acid solvates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84: 1392-1399.
27. Mark T., Ledwidge M. 1996. Physicochemical Characterization of Diclofenac N-(2-Hydroxyethyl) pyrrolidine: Anhydrate and Dihydrate Crystalline Forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85: 16-21.
28. Schmidt A.C. 2005. Solid State characterization of folic acid hydrochloride and isomorphous dicyclonine hydrochloride. Part IV.

- Crystal polymorphism of local anaesthetic drug. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25: 407-416.
29. Bugay D.E. 2001. Listing of different polymorphic system studied by solid state spectroscopy techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48: 41-65.
  30. Burger A., Lettenbichler A. 1993. Preformulation Studies on Droloxifene Citrate: Pseudopolymorphism and Hygroscopicity. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 39: 64-69.
  31. Kushida I., Ashizawa J. 2002. Solid state characterization of E 2101, a novel antispastic drug. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91: 2193-2202.
  32. Ribet JP, Pena R., Chawet A., Patoiseau J.F., Austin J.M., Segonds R., Basquin M., Autret J.M. 2002. Crystalline polymorphism of eflocimibe. *Annales pharmaceutiques francaises*, 60: 177-186.
  33. Eyjolfsson R. 2002. Enalapril maleate polymorphs: instability of form II in a tablet formulation. *Pharmazie*, 57:347- 348.
  34. Rocco W. 1994. Solid State Characterization of Stanozolol. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20: 1831-1849.
  35. Gandhi R B. 2000. Pharmaceutical Relationships of Three Solid State Forms Stavudine. *International Journal of Pharmaceutics*, 201: 221-237.
  36. Shah J., Chen J., Chow D. 1999. Metastable Polymorph of Etoposide with higher Dissolution Rate. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25: 63-67.
  37. Jasti R. 1995. Characterization of thermal behavior of etoposide. *International Journal of Pharmaceutics*, 118: 161-167.
  38. Hassan M. 1997. Characterization of famotidine polymorphic forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 149: 227-232.
  39. Perez S.C., Cerioni L., Wolfenson A.E., Faudone S., Cuffini S.L. 2005. Utilization of pure nuclear quadrupole resonance spectroscopy for the study of pharmaceutical crystal forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 298(1): 143-152
  40. Schmidt A.C. 2005. Solid-state characterization of falicaine hydrochloride and isomorphous dyclonine hydrochloride Part IV. Crystal polymorphism of local anaesthetic drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 25(4-5): 407-416.
  41. Kachi S., Terada M., Hashimoto H. 1998. Effects of amorphous and polymorph of FP1022A, a New Antinematode Drug, on *Angiostrongylus costaricensis* in Mice. *Japanese Journal of Pharmacology*, 77: 235-245.
  42. Qiu Y., Schoenwald R., Guillory J. 1993. Physicochemical Characterization of High- and low-melting Phenylephrine Oxazolidines. *Pharmaceutical Research*, 10: 1507-1515.
  43. Henk J., Kuhnert-Bradstatter M. 1999. Demotration of the Enantiotropy and Monotropy in Polymorphism Reserch Exemplified by Flurbiprofen. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88: 103-107.
  44. Landgraf K., Olbrich A., Pauluhn S., Emig P., Kutscher B., Stange H. 1998. Polymorphism and Desolvation of Flurpiratine Maleate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 46: 329-337.
  45. De Villiers M.M., van der Watt J.G., Lotter A.P. 1992. Kinetic study of the solid-state photolytic degradation of two polymorphic forms of furosemide. *International Journal of Pharmaceutics*, 88: 275-283.
  46. Otsuka M., Ofusa T., Matsuda Y. 1999. Physicochemical Characterization of Glybuzole Polymorphs and their Pharmaceutical Properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25: 197-203.
  47. Ito S., Nishimura M., Kobayashi Y., Itai S., Yamamoto K. 1997. Characterization of Polymorphs and Hydrates of GK-128, a Serotonin Receptor Antagonist. *International Journal of Pharmaceutics*, 151: 133-143.
  48. Laine E., Pirttimäki J., Rajala R. 1995. Thermal Studies on Polimorphic Structures of Ibopamin. *Thermochimica Acta*, 248: 205-216.
  49. Chen X., Morris K.R., Griesser U.J., Byrn S.R., Stowell J.G. 2002. Reactivity differences of indomethacin solid forms with ammonia gas. *Journal of the American Chemical Society*, 124: 15012- 15019.
  50. Del Río L. 2002. Estudio de preformulación para el desarrollo de comprimidos de indometacina como substancia policristalina. *Ars Pharmaceutica*, 43:(1-2):147-171.
  51. Sohn Y.T., Seo H.O. 2004. Crystal forms of Ketorolac. *Archives of Pharmaceutical Research*, 27(3): 357-60.
  52. Jozwliyiakowski M., Nguyen N., Sisco J., Spancake W. 1996. Solubility Behavior of Lamivudine Crystal Forms in Recrystallization Solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85: 193-199.
  53. Kitahoka H. 1995. Effect of Dehydration on the Formation of Levofloxacin Pseudopolymorphs. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 43: 649-653.

54. Burger A. 2000. Polymorphism and Preformulation Studies of Lifibrol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 49: 65-72.
55. Swanepoel E., Liebenberg W., de Villiers M. 2003. Quality evaluation of generic drugs by dissolution test: changing the USP dissolution medium to distinguish between active and non-active mebendazole polymorphs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 55: 345-349.
56. Romero S., Escalera B., Bustamante P. 1999. Solubility of Polymorphs I and II of Mefenamic Acid in Solvent Mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 178: 193-202.
57. Kitamura S., Chang L., Guillory J. 1994. Polymorphism of Mefloquine Hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutics*, 101: 127-144.
58. Wu L.S., Torosian G., Sigvardson K., Gerard C., Hussain M.A. 1994. Investigation of moricizine hydrochloride polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83(10):1404-1406.
59. Zhu H. 1996. Physicochemical Characterization of Nedocromil Bivalent Metal Salt Hydrates. 1. Nedocromil Magnesium. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85: 1026-1034.
60. Grunenberg A., Keil B., Henck J. 1995. Polymorphism in Binary Mixtures, as Exemplified by Nimodipine. *International Journal of Pharmaceutics*, 118: 11-21.
61. Burger A., Rollinger J., Brüggeller P. 1997. Binary System of (R)- and (S)-Nitrendipine-Polymorphism and Structure. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86: 674-679.
62. Llácer J.M., Gallardo V., Parera A., Ruiz M.A. 1999. Formation of Ondancetron Polymorphs. *International Journal of Pharmaceutics*, 177: 221-229.
63. Brice G., Hammer H. 1969. Therapeutic nonequivalence of oxytetracycline capsules, *Journal of the American Medical Association*, 208: 1189-1190.
64. Liebenberg W., de Villiers M., Wurster D., Swanepoel E., Dekker T., Lotter A. 1999. The effect of polymorphism on powder compaction and dissolution properties of chemically equivalent oxytetracycline hydrochloride powders, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25: 1027-1033.
65. Liggins R.T., Hunter W.L., Burt H.M. 1997. Solid State Characterization of Paclitaxel. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86: 1458-1463.
66. Stampa Diaz del Corral A., Bosch J., Molins E., Onrubia M. 2000. Paroxetine maleate polymorph and pharmaceutical compositions containing it, PCT Patent WO 00/ 01693.
67. Bettinetti G., Mura P., Sorrenti M., Faucci M.T., Negri A. 1999. Physical Characterization of Picotamide Monohydrate and Anhydrous Picotamide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88: 1133-1137.
68. Chikaraishi Y., Sano A., Tsujiyama T., Otsuka M., Matsuda Y. 1994. Preparation of Piretanide Polymorphs and their Physicochemical Properties and Dissolution Behaviors. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 42: 1123-1128.
69. Csóka G., Balogh E., Marton S., Farkas E., Rácz I. 1999. Examination of the Polymorphism of Piroxicam in Connection with the Preparation of a New Soft-Patch Type Pharmaceutical Dosage Forms. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25: 813-816.
70. Giordano F., Gazzaniga A., Moyano J.R., Ventura P., Zanol M., Peveri T., Carima L. 1998. Crystal Forms of Piroxicam Pivalate: Preparation and Characterization of two Polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87: 333-337.
71. Hamdani J., Moes A.J., Amighi K. 2003. Physical and thermal characterisation of Precirol and Compritol as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, 260(1): 47-57.
72. Schinzer W.C., Bergren M.S., Aldrich D.S., Chao R.S., Dunn M.J., Jenathan A., Madden L.M. 1997. Characterization and Interconversion of Polymorphs of Premafloxacina, a New Quinolone Antibiotic. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86: 1426-1431.
73. Mirmehrabi M., Rohani S., Murthy K.S., Radatus B. 2004. Solubility, dissolution rate and phase transition studies of ranitidine hydrochloride tautomeric forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 282(1-2): 73-85.
74. Agrawal S., Ashokra Y., Bharatam P., Pillai O., Panchagnula R. 2004. Solid-state characterization of rifampicin samples and its biopharmaceutic relevance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22: 127-144.
75. Bauer J., Spanton S., Henry R., Quick J., Dziki W., Porter W., Morris J. 2001. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharmaceutical Research*, 18: 859-866.
76. Carlton R.A., Difeo T.J., Powner T.H., Santos I., Thompson M.D. 1996. Preparation and characterization of polymorphs for an LTD4 antagonist, RG12525. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85: 461-467.
77. Maurin M.B., Vickery R.D., Rabel s.R., Rowe S.M., Everlof J.G., Nemeth G.A., Campbell G.C., Foris C.M. 2002. Poly-

- morphism of roxifiban. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91: 2599-2604.
78. Schmidt A.C., Swarcz I., Mereiter K. 2006. Polymorphism of salicaine and salicaine hydrochloride crystal of local anaesthetic drugs. Part V. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91: 1197-1203.
79. Tros De Ilarduya M., Martín X., Goñi M., Martínez-Ohárriz M. 1997. Polymorphism of Sulindac: Isolation and Characterization of a New Polymorph and Three New Solvates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86(2): 248-251.
80. Nobuyuki K., Hiroyuki F., Takagaki H., Etsuo Y., Katsuhide T. 2001. Characterization of Polymorphs of a novel Quinolinone Derivate, TA-270 (4-Hydroxy-1-methyl-3-octyloxy-7-sinapoylamino-2(1H)-quinolinone). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 49 (10) 1321-1325.
81. Kelm G.R., Sakr A.A. 1993. Tebufelone, a Novel Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19: 809-826.
82. Hakanen A., Laine E. 1995. Characterization of Two Terfenadine Polimorphs and a Methanol Solute: Kinetic Study of the Thermal Rearrangement of Terfenadine from the Methanol Solute to the Lower Melting Polymorph. *Thermochimica Acta*, 248: 217-227.
83. Heitman W., Mannino A., Quick J., Dzick W. 2006. Identification, preparation and characterization of several polymorphs and solvates of terazosin Hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95: 2257-2261.
84. Baver J., Marley J., Spamtun S., Leusen F., Henry R., Hollis S., Heitman W., Mannino A., Quick J., Dzick W. 1995. Identification, preparation and characterization of several polymorphs and solvates of terazosin hydrochloride. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57: 273-285.
85. Pinnebier R.E., Sieger P., Nar H., Shankland K., David W.I. 2006. Structural characterization of three crystalline modifications of telmisartan by single crystal and high resolution X-ray powder diffraction. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89: 1465-1479.
86. Katsuhiko K., Hiroshi F., Tadashi H., Akiko S., Hidehiro U., Yuji O. 2003. Physicochemical and Crystal Structure Analyses of the Antidiabetic Agent Troglitazone. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 51(7): 807-814.
87. Summers M.P., Enever R.P., Carless J.E. 1976. The influence of crystal form radial stress transition characteristics of pharmaceutical materials. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*, 28:89-99.
88. Singhal D., Curatolo W. 2004. Drug polymorphism and dosage form design. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56: 335- 347.
89. Newman A., Byrn S. 2003. Solid state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. *Drug Discovery Today*, 8(19), 898-905.
90. Davis T., Peck G., Stowell J., Morris K., Byrn S. 2004. Modeling and Monitoring of Polymorphic Transformations during the Drying Phase of Wet Granulation. *Pharmaceutical Research*, 21(5): 860-866.
91. Yu L., Lionbergera A., Rawa A., D'Costaa R., Wub H., Hus-sainb A. 2004. Applications of process analytical technology to crystallization processes. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56: 349-369.
92. Hancock B., Parks M. 2000. What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals? *Pharmaceutical Research*, 17: 397-404.
93. Huang L.F., Tong W.Q. 2004. Impact of solid state properties on developability assessment of drugs candidates. *Advanced Drug Delivery Review*, 56: 321-334.
94. Macek T.J. 1965. The physical and chemical problems inherent in the formulation of dosage forms for new pharmaceuticals, *American Journal of Pharmaceutics*, 137: 217- 238.
95. Zhang G., Law D., Schmitt E., Qiu Y. 2004. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56:371-390.

RESEARCH ARTICLE

## The influence of polymorphism on the manufacturability and *in vitro* dissolution of sulindac-containing hard gelatin capsules

Elizabeth Guadalupe Sánchez-González<sup>1</sup>, Lilian Yépez-Mulia<sup>2</sup>, Vicente Jesús Hernández-Abad<sup>3</sup>, and Helgi Jung Cook<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Mexico City, Mexico, <sup>2</sup>Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, UIMEIP-Pediatría, Col. Doctores, Mexico City, Mexico, and <sup>3</sup>Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, Laboratorio de Investigación Farmacéutica, Batalla de 5 de mayo s/n, Col. Ejército de Oriente, Mexico City, Mexico

### Abstract

**Context:** Drug polymorphism could affect drug product dissolution, manufacturability, stability and bioavailability/bioequivalence. The impact of polymorphism on the manufacturability and *in vitro* dissolution profiles of sulindac capsules has not been studied yet.

**Objective:** To evaluate the impact of polymorphism on the manufacturability and *in vitro* dissolution of sulindac hard gelatin capsules.

**Materials and methods:** Sulindac crystal forms I and II (SLDI and SLDII, respectively) were prepared and characterized. Powder formulations containing one of the polymorphs, lactose and magnesium stearate (at three different levels) were prepared and their flow properties determined. Hard gelatin capsules were filled with the formulations and tested for fill-weight variations. Drug dissolution for SLDI- and SLDII-containing hard gelatin capsules was determined.

**Results:** Differences in flow properties for each polymorph were observed, as well as for their formulations, which in turn affected capsule weight homogeneity. Statistically significant differences in the rate and extent of drug release were observed between SLDI- and SLDII-containing capsules.

**Discussion:** Formulations containing SLDI showed a better manufacturability and a better dissolution profile than those with SLDII.

**Conclusion:** Sulindac crystalline form I was the best candidate for hard gelatin capsule formulation because of its technological and *in vitro* dissolution properties.

### Keywords

Formulation, manufacturability, mechanical properties, physical characterization, polymorphs

### History

Received 31 July 2013  
Revised 23 September 2013  
Accepted 28 October 2013  
Published online 13 January 2014

### Introduction

Drug substance polymorphism is a critical factor for drug product development, due to the potential effect that it may have upon solubilization, hygroscopicity, shape, density, flowability, compactability and reactivity of the drug particles. Alterations in these characteristics could affect drug product dissolution, manufacturability, stability and bioavailability/bioequivalence<sup>1</sup>. Different physical or biopharmaceutical properties of polymorphs of the same substance could arise from differences in unit crystal cell structure, differences in crystal habit or both<sup>2</sup>. Thus, control of the polymorphism and the crystal habit are important features for the preparation of drug products from pharmaceutical solids<sup>3</sup>.

Sulindac is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of bursitis, tendinitis, osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Recently, chemopreventive properties for sulindac and other NSAIDs have been discovered, which, in turn, has increased the interest in this drug and the products containing the drug<sup>4,5</sup>.

Four crystalline forms and three pseudopolymorphs which differ in their physicochemical properties have been reported for sulindac<sup>6–8</sup>. Two polymorphs (forms I and II) are the most commonly encountered. Although form I has the highest melting point and is thermodynamically stable at higher temperatures, sulindac crystal form II is preferred for the manufacturing process of tablets – perhaps as a result of its better stability at room temperature<sup>6,7</sup>.

A recent paper describing the bioavailability of sulindac capsules showed that sulindac absorption depends on the administered pharmaceutical form, and plasma levels of sulindac from capsules were higher than those observed for sulindac tablets<sup>9</sup>. Although sulindac polymorphism has been studied from the physicochemical and crystallographic points of view, the impact of the polymorphs on the manufacturability and *in vitro* dissolution profiles of sulindac drug products has not been studied yet. The aim of this study was to evaluate if sulindac polymorphism has an impact on the manufacturability and the *in vitro* dissolution of sulindac powder formulations filled in hard gelatin capsules.

### Methods

#### Materials

Sulindac was purchased from Retecma S.A. de C.V. (Mexico City, Mexico). Translucent number 2 hard gelatin capsules were kindly

Address for correspondence: Elizabeth Guadalupe Sánchez-González, MSci, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Ciudad Universitaria, Mexico City, 04510, Mexico. E-mail: lissiesanchez@hotmail.com

donated by Capsugel (Mexico City, Mexico). Reagents used during the study were acquired from JT Baker (Mexico) and Tecsiqum (Mexico). Nylon filters were purchased from Millipore (Bedford, MA). Excipients were kindly donated by Nutrer (México).

### Preparation of polymorphs

Sulindac crystal form I (SLDI) was prepared according to the Tros de Ilarduya method<sup>6</sup>. Briefly, sulindac was dissolved in chloroform (1 g/mL) at 25 °C with continuous stirring for 10 min. Non-dissolved drug was filtered out, and the resulting solution was placed in a crystal flask and cooled at 5 °C for 10 min. The resulting crystals were then filtered through nylon filters (0.4 µm pore, Millipore, Bedford, MA) and vacuum-dried at room-temperature overnight in a desiccator with P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Sulindac crystal form II (SLDII) was prepared by mixing sulindac with ethanol (15 mg/mL) at 25 °C with continuous stirring. Non-dissolved drug was filtered out, and the resulting solution was cooled at 5 °C until a solid was formed. Sulindac crystals were filtered and dried as described for SLDI.

### Crystal form characterization

#### Scanning electron microscopy (SEM)

After a 24-h vacuum degassing and metalizing with gold, which was produced by cathodic evaporation, the crystal structures of SLDI and SLDII were studied using a Jeol JSM t200 scanning electron microscope (Tokyo, Japan).

#### Differential scanning calorimetry

Differential scanning calorimetric (DSC) determinations were carried out on 3–5 mg samples of SLDI or SLDII placed in Perkin Elmer aluminum pans for non-volatile samples (Branford, CT). The temperature was increased at a rate of 15 °C/min over the range of 120–210 °C using a Perkin Elmer DSC7 apparatus with calorimetric software (Branford, CT) in a 20 mL/min nitrogen inert atmosphere.

#### X-ray diffractometry (XRD)

SLDI and SLDII diffractograms were obtained with a D5000 Siemens diffractometer (Munich, Germany) using Cu Ka radiation over a  $2^\circ < 2\theta < 30^\circ$  interval ( $\lambda = 1.504 \text{ \AA}$ ) at 35 kV. The detection rate was 50 s/2 U, with a scanning rate of 1°/min at room temperature. X-ray diffractometric data for SLD were compared with those obtained by Tros de Ilarduya<sup>7</sup>.

#### Infrared spectroscopy

Two milligram samples of SLDI or SLDII were mixed with 200 mg of KBr, and the mixture was compressed at 15 000 kg/cm<sup>2</sup>. Infrared spectroscopic analyses of the compacts were performed using a Perkin Elmer FTIR apparatus (Branford, CT) at a 400–4000 cm<sup>-1</sup> interval.

### Solubility determinations

Particle size selection for SLDI and SLDII solubility determinations was performed using a Ro-Tap shaker with a stack of stainless steel mesh. The selected particle size was under 250 µm for all experiments. Solubility determinations were carried out according to the FDA guidance for industry ‘‘Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System’’<sup>10</sup>, and pH-solubility drug profiles were obtained in aqueous buffers at  $37 \pm 0.5$  °C at different pH values (1.4, 3.7, 4.7, 5.7 and 7.2). Standard buffer solutions described in the USP 36 were used for the solubility study<sup>11</sup>. The highest dose of sulindac (200 mg) was added to 250 mL of aqueous media with continuous stirring (75 rpm). The tests were performed over 24 h. After equilibrium was reached, 5 mL samples were withdrawn from the solution, filtered through 0.4 µm nylon membrane filters (Millipore, Bedford, MA) and analyzed by UV spectrophotometry at 285 nm in a Cary 50 Bio Varian Spectrophotometer (Palo Alto, CA). This analytical method has been previously validated. Six identical tests were carried out for each condition.

### Powder formulations for sulindac capsule preparation

In order to improve technological properties of sulindac polymorphs and, as a consequence, the manufacturability of hard gelatin capsules containing sulindac, six formulations consisting of the drug (particle size under 250 µm for each polymorph), lactose (filler) and magnesium stearate (lubricant) were prepared (Table 1). The formulations with the best flow properties were used for capsule manufacturing in a Macofar CD 40 (Romaco Pharmatechnik GmbH, Karlsruhe, Germany) encapsulator. In total, 500 capsules were manufactured for each lot. The coefficient of variation for fill-weight (weight homogeneity) for 20 capsules of each formulation was evaluated as a control for the encapsulation process. The weight variation test was performed according the methodology described in USP 36<sup>11</sup>.

### Powder flow analysis

Rheologic determinations for SLDI or SLDII and the six formulations described in Table 1 were performed. Bulk density was calculated by filling a previously weighed 25 mL graduated glass cylinder with the powder, weighing the filled cylinder and obtaining by the difference the mass of the powder. Tap density was measured by placing the filled cylinder in an Erweka SMT tap density analyzer (Heusenstamm, Germany), which was operated at 200 strokes, and recording the corresponding volume. Hausner ratio calculations were carried out as described elsewhere, by dividing the tap density by the bulk density of the powder<sup>12</sup>. Angle of repose ( $\alpha$ ) was measured with 10 g samples of the powders in an Erweka flow meter (Heusenstamm, Germany). All determinations were carried out in triplicate.

Table 1. Proposed formulations for sulindac-containing capsules.

Formulation name	SLDI		SLDII		Lactose		Magnesium stearate		Total weight (mg)
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	
SLDC11	200	66.67	0	0	97.00	32.33	3.00	1	300
SLDC12	200	66.67	0	0	97.75	32.58	2.25	0.75	
SLDC13	200	66.67	0	0	98.50	32.83	1.50	0.5	
SLDC21	0	0	200	66.67	97.00	32.33	3.00	1	
SLDC22	0	0	200	66.67	97.75	32.58	2.25	0.75	
SLDC23	0	0	200	66.67	98.50	32.83	1.50	0.5	

### Moisture content

Moisture content was assayed by triplicate for SLDI, SLDII and the six aforementioned SLD formulations, in 2.5 g samples using an Ohaus MB 45 moisture balance (Pine Brook, NJ) at 100 °C for 10 min.

### In vitro drug dissolution profiles for sulindac hard gelatin capsules

Drug dissolution profiles for hard gelatin capsules filled with SLDC11 or SLDC21 formulations (12 units for each formulation) were carried out in a Vankel VK 700 USP dissolution apparatus 1 (Palo Alto, CA) using 900 mL of 0.01 M phosphate buffer (pH 7.2) as the dissolution medium at 37 °C with an agitation speed of 100 rpm. Samples (5 mL) were withdrawn from the dissolution vessel at 5 min intervals for 50 min total, filtered through nylon membranes (0.4 µm pore diameter), and diluted with the dissolution medium (1:25). Samples were then analyzed for sulindac by means of a previously validated UV spectrophotometric analytical method at a wavelength of 330 nm in a Varian Cary Bio 50 Spectrophotometer (Palo Alto, CA). Similarity factor ( $f_2$ ) was calculated in order to look for drug dissolution profile differences<sup>13</sup>.

## Results

### Crystal form characterization

The two polymorphs obtained by crystallization are shown in Figure 1. At macroscopic level, the difference in both color and morphology of the obtained powders is clear. SLDI is light yellow

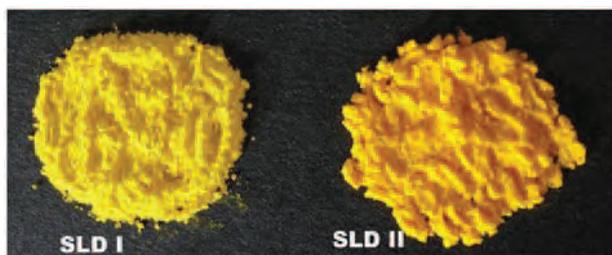


Figure 1. SLDI and SLDII powders.

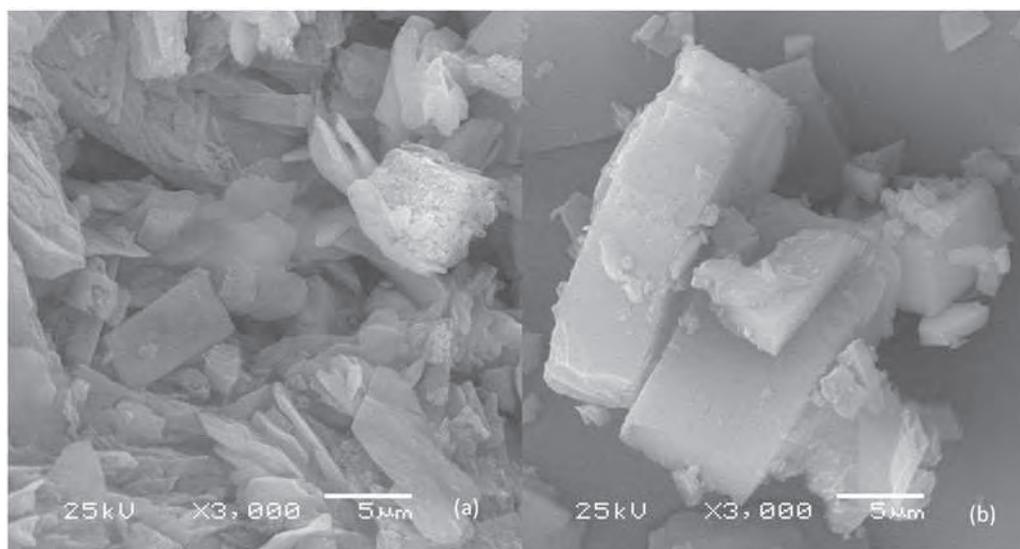


Figure 2. Scanning electron microscopy images for (a) SLDI (3000×) and (b) SLDII (3000×).

in color, while SLDII is a dark yellow solid. Scanning electron microscopy revealed two different crystal habits for sulindac polymorphs (Figure 2), corresponding to SLDI and SLDII. SLDI showed an irregular polyhedral form with microcrystalline aggregates and a smaller particle size than SLDII. The SLDII sample showed an ordered crystal structure, corresponding to a tabular crystal habit, with a larger particle size and a clear crystal separation.

Figure 3 shows DSC characterization for sulindac crystal forms I and II. Peak onsets of 190.05 °C and 186.66 °C for SLDI and SLDII, as well as heats of fusion of 70.82 and 82.53 J/g, respectively, were obtained. Diffraction patterns are reported in Table 2, and raw crystallographic data are depicted in Figure 4.

Clear differences in fine structure and intensity for certain peaks allowed to the identification of the sulindac crystal forms I and II by means of FTIR spectroscopy (Figure 5). A fine peak at 1718  $\text{cm}^{-1}$  for SLDI and a broadened signal at 1705–1702  $\text{cm}^{-1}$  for SLDII indicated the differences in the tension region for the C–O bond vibration. A broad band for SLDII was also observed at 1270  $\text{cm}^{-1}$ , and the same signal was observed as a double peak for SLDI at 1298 and 1251  $\text{cm}^{-1}$ , which indicated the existence of a dimer bridged at two acyl groups of adjacent sulindac molecules. The S–O bending signal confirmed the presence of sulindac polymorph I (SLDI) as a double peak (1008 and 1028  $\text{cm}^{-1}$ ), which differed from SLDII, because the same signal was observed as a single broad peak at 1007  $\text{cm}^{-1}$ . This signal was previously used to characterize the two polymorphs<sup>6</sup>.

Statistically significant differences (Student's *t*-test,  $p < 0.05$ ) were observed for SLDI and SLDII solubilities along the entire pH interval (Figure 6). Since no solid precipitation was observed, we assumed no transitions between the crystal forms during solubility studies.

### Drug product formulations

Flow properties and moisture content for SLDI and SLDII, as well as for sulindac powder formulations for hard gelatin capsules, are shown in Table 3. Weight homogeneity data for capsule filling for each formulation are reported in Table 3 as well. Despite SLDC 11, 12, 13, 21 and 22 formulations showed limited flow, these could be encapsulated. Problems were encountered during the filling process for SLDC23, with no encapsulation for this formulation.

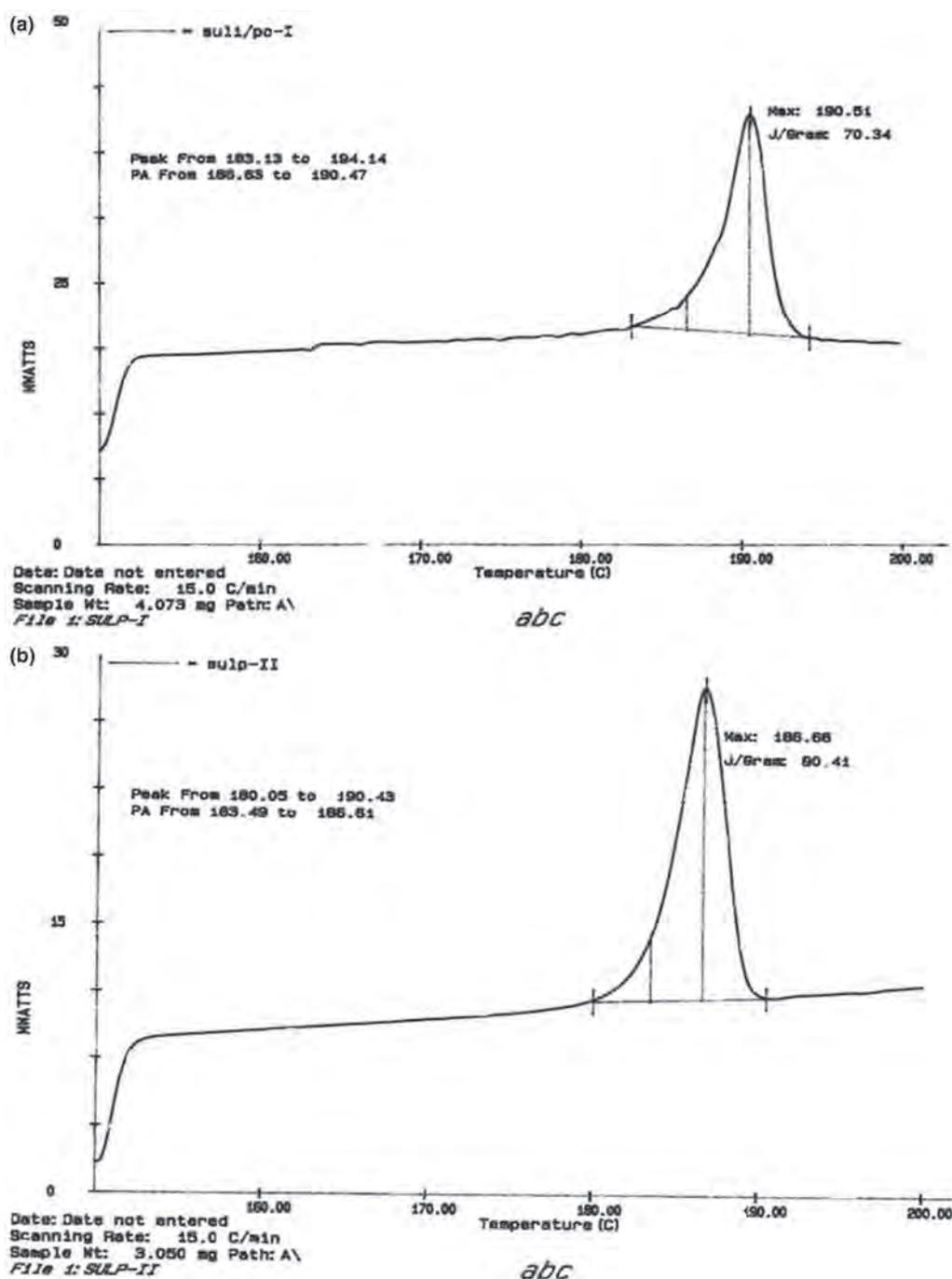


Figure 3. DSC thermograms for SLDI (a) and SLDII (b).

### *In vitro* drug dissolution for hard gelatin capsules containing sulindac formulations

The calculated value of  $f_2$  was 35.71. According to this, statistically significant differences were observed for sulindac released from SLDC11 and SLDC21 formulations at all the sampling times (Figure 7). As observed for solubility tests, no transitions were assumed for the crystal forms during dissolution studies.

### Discussion

Characterization of the solids obtained by the two different crystallization methods clearly revealed the existence of forms I and II of sulindac polymorphs. Our results were consistent with those reported elsewhere<sup>6–8,14</sup>. Clear differences in crystal habit for SLDI and SLDII were observed.

We observed that, for sulindac, solubility of the drug substance is influenced by its crystal form, which will subsequently affect the dissolution of the drug from the drug product. As observed in previous studies, SLDII is less soluble than SLDI. When polymorph solubilities and thermodynamic properties for the solids were compared, we clearly observed that an increased heat of fusion corresponded with a lower solubility, which can be explained as a consequence of the proportionality observed between the enthalpy of fusion and the enthalpy of dissolution of the crystal forms, which is mainly dependant on the unit cell structure<sup>15</sup>.

A factor of seven between the intrinsic solubilities was previously reported for sulindac polymorphs<sup>14</sup>. It is important to note that the pH-solubility results obtained in our study for sulindac polymorphs I and II revealed that solubility differences between polymorphs are pH-dependent, as detailed in Table 4.

This observation could be explained as a result of the previously reported differences in the acyl group surface exposition in the unit-cell<sup>8,14</sup>, which could modify the solvation pattern of the drug in the crystal solid surface.

Table 2. X-ray diffractometric analysis for SLDI and SLDII.

SLDI		SLDII	
2 $\theta$	I/I0	2 $\theta$	I/I0
7.1	3.13	9.53	34.59
10.8	16.20	12.17	15.35
11.9	9.33	13.98	16.26
13.1	22.8	15.14	95.27
14.47	33.8	16.36	19.76
17.6	26.1	18.41	63.69
18.6	100.0	21.31	100
19.9	32.8	21.66	22.78
21.4	57.1	22.45	18.65
22.8	24.9	22.86	17.63
24.1	68.9	24.06	38.38
25.6	20.23	24.99	13.24
26.6	42.2	26.39	13.51
29.5	13.5	28.47	27.5

### Flow properties of the powders

The crystal habit of a drug is a relevant variable in pharmaceutical manufacturing. Different crystal forms of a particular drug possess different planes and, thus, differ in their specific surface areas as well as in their free surface energies. Therefore, they may exhibit different physicochemical properties. SLDI and SLDII showed poor flow properties, but SLDI exhibited a slightly better Hausner ratio and angle of repose than SLDII (Table 3). The differences observed in sulindac crystal form flow rate and angle of repose may be explained as a function of the differences in crystal habit encountered in our study for each polymorph. It has been reported that the low compressibility of certain solid substances can be attributed to their markedly different crystal habits, which offer different faces that affect the contact points, adhesion and cohesiveness between particles. These factors affect the sliding of the particles against each other, leading to different packing geometry and, thus, different bulk densities, which subsequently affects flow properties<sup>16,17</sup>. We observed that both SLDI and SLDII crystal forms tended to be cohesive powders, which were not affected in our study by moisture content differences (Table 3). Irregular polyhedral SLDI showed a certain tendency to form powder aggregates (Figure 1), independent of

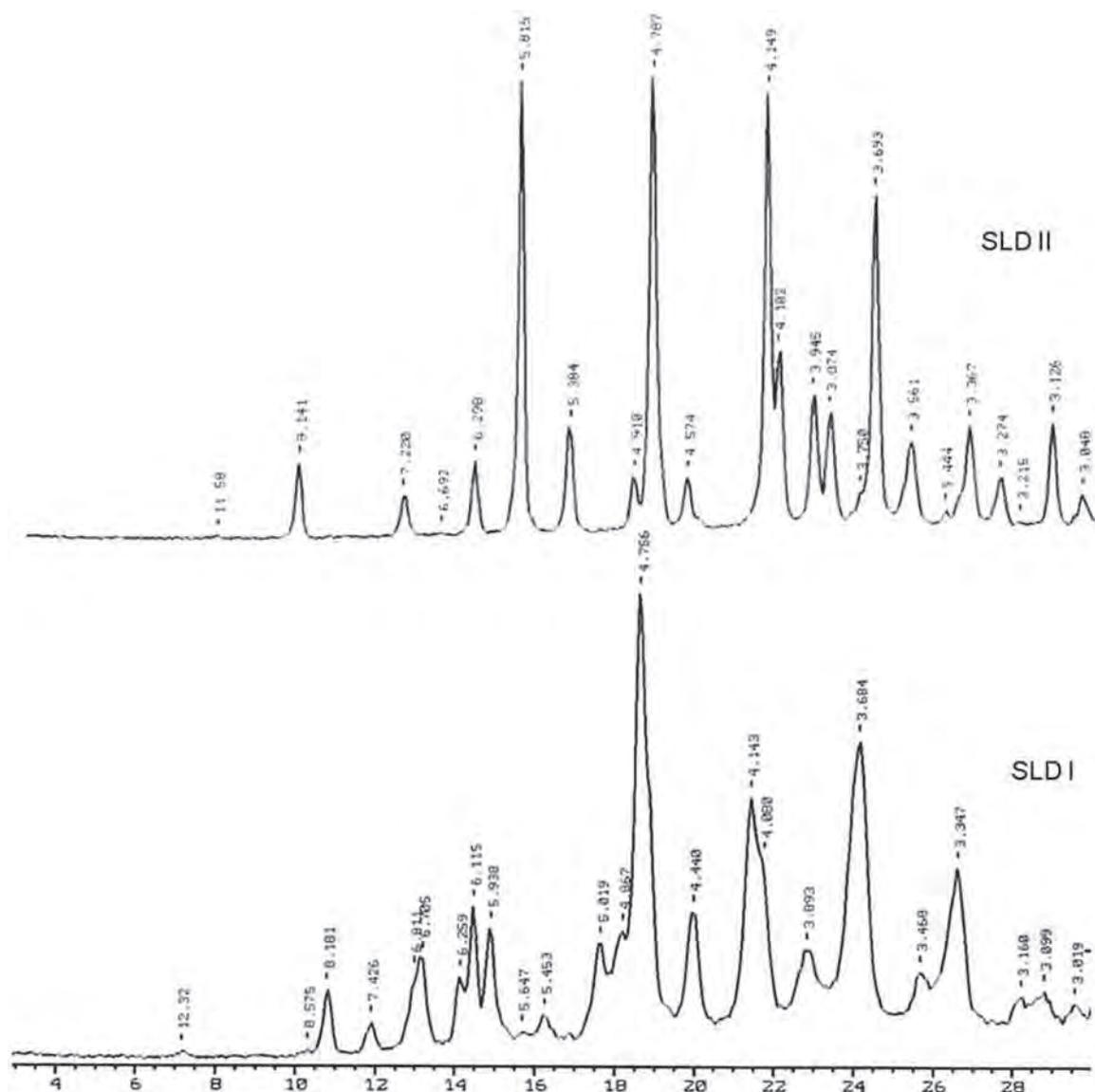


Figure 4. X-ray diffractograms for SLDI and SLDII.

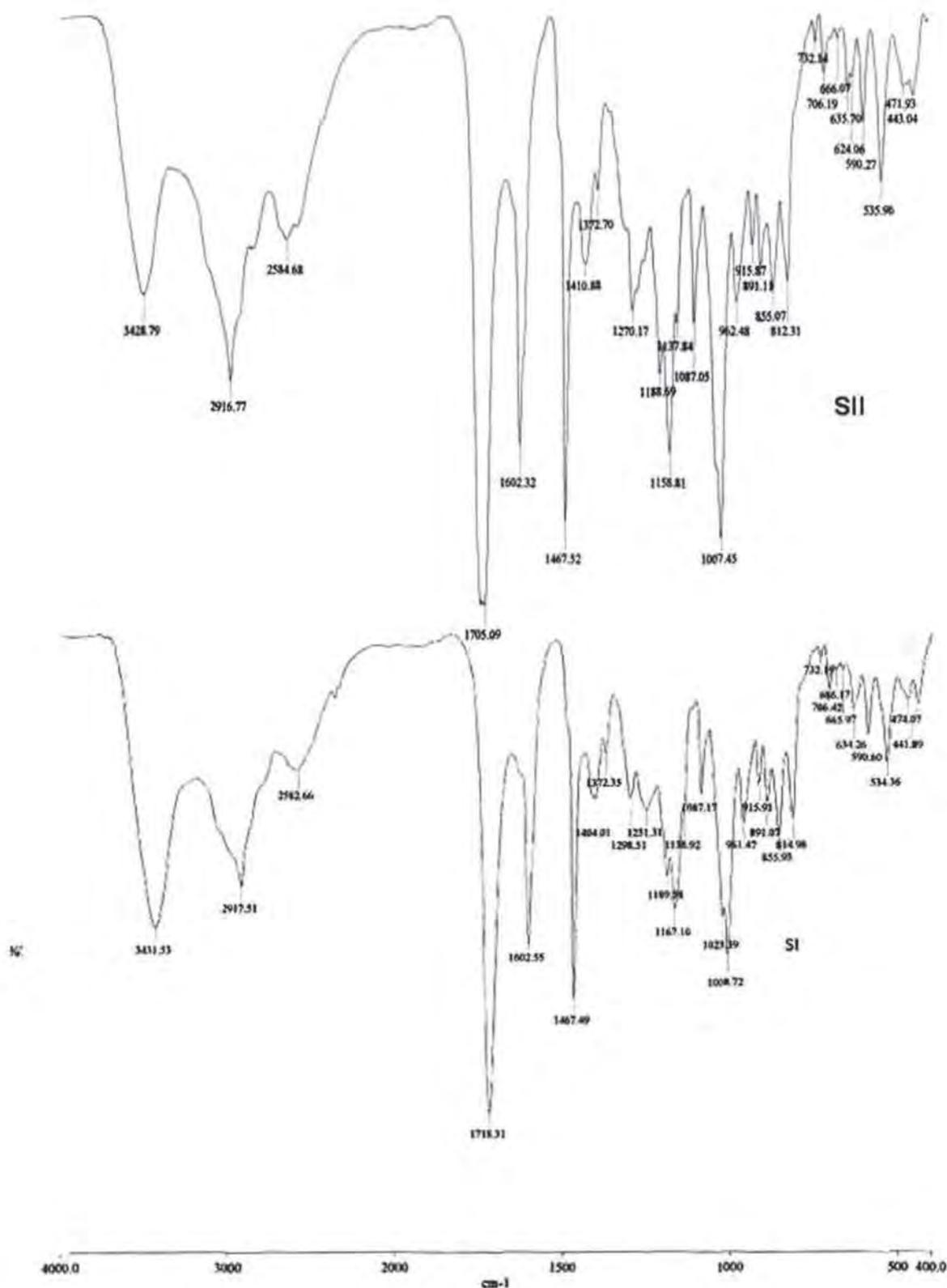


Figure 5. Infrared spectra for sulindac I (SI) and sulindac II (SII).

the humidity content of the solid; those aggregates could behave as soft granulates with slightly better flow properties, as observed from true flowability data. SLDII, on the other hand, showed a larger, regular crystal habit, with flat surfaces, and thus could have more contact points between crystals, increasing the friction between particles. Moreover, it has been reported that tabular or acicular crystal habits were less plastic and showed a lesser

degree of deformation than the solids with polyhedral crystal habits, thus contributing to the explanation for a slightly better flowability for the irregular shaped SLDI than for the regular tabular habit of SLDII<sup>16–19</sup>.

Frictional forces between crystals seemed to be greater for SLDII with respect to SLDI. According to previous studies, the molecular arrangements of the crystal forms of SLDI and SLDII

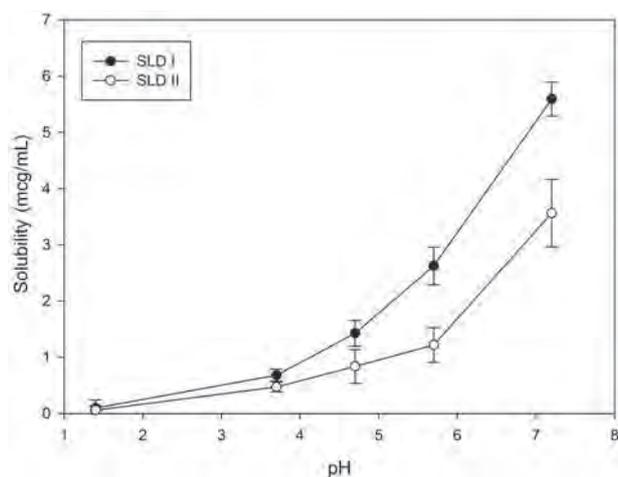


Figure 6. pH-solubility profiles for SLDI (black circles) and SLDII (white circles).

Table 3. Properties of studied powders.

Form	Angle of repose (degrees) <sup>a</sup>	Hausner ratio <sup>a</sup>	Moisture content (%) <sup>a</sup>	Weight variation during encapsulation (mg) <sup>b</sup>
SLD I	38.3 (2.1)	1.32 (0.1)	1.2 (0.3)	ND <sup>c</sup>
SLD II	53.2 (6.1)	2.20 (0.3)	1.8 (0.4)	ND <sup>c</sup>
SLDC11	36.0 (3.2)	1.45 (0.5)	2.1 (0.4)	297 ± 8
SLDC12	37.2 (4.1)	1.45 (0.7)	2.3 (0.3)	305 ± 16
SLDC13	40.8 (5.7)	1.46 (0.6)	2.4 (0.3)	301 ± 15
SLDC21	46.0 (7.2)	1.54 (0.7)	2.8 (0.3)	300 ± 23
SLDC22	47.2 (7.1)	1.56 (0.7)	2.7 (0.2)	300 ± 35
SLDC23	55.8 (9.4)	1.62 (0.8)	3.0 (0.3)	ND <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Mean (coefficient of variation) for three determinations.

<sup>b</sup>Mean ± standard deviation for 20 determinations.

<sup>c</sup>Not determined.

differ in the acyl and sulfoxide locations in the solid structure<sup>8</sup>. The molecular arrangement within the crystal unit cell and the presence of large flat surfaces could explain the increased frictional forces in the SLDII crystal form compared with the SLDI form, which allows for better flow properties of the polyhedral irregular form.

Even though the capsule-filling process involves many variables, it has received less attention than tableting process<sup>19</sup>. Some authors have pointed out the fallacy of the belief that powder-filled capsules are very simple product form that does not require much skill to prepare<sup>20</sup>. The requirements of formulations to be filled into hard shells can be quite complex, and depend mainly on powder flowability properties.

In order to overcome the mechanical deficits of sulindac for capsule manufacturing, we used lactose and magnesium stearate in order to improve the manufacturability properties of the powders. As can be observed in Table 3, the addition of excipients to sulindac improved the flow properties of SLDI and SLDII. Since lactose acts as a filler with poor flow properties, the improvement in powder flowability is attributable mainly to the lubricant properties of magnesium stearate<sup>21</sup>. Flow properties for the drug product formulations containing SLDI remain better than those for the formulations containing SLDII. As previously mentioned, for automatic filling machines, the angle of repose of the powder formulation directly affects the filling process and its variation results<sup>22,23</sup>. In our study, the results of angle of repose for powder formulations containing SLDI readily predict the

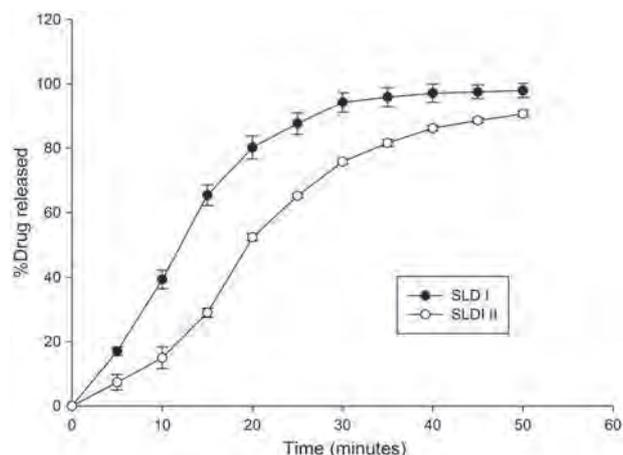


Figure 7. Sulindac dissolution profiles for SLDI (black circles) and SLDII (white circles).

Table 4. Solubility differences for SLDI and SLDII at the studied pH interval.

pH	Ratio of SLDI/SLD solubilities
1.4	1.62
3.7	1.44
4.7	1.71
5.7	2.16
7.2	1.57

possibility of a fair encapsulation process, as demonstrated by the relationship observed between angle of repose and capsule weight variation. The high values for coefficient of variation for fill-weight observed for the SLDII-containing formulations are attributable to flowability problems due to the cohesive nature of this sulindac polymorph.

Despite the possibility for a modification in formulation characteristics which may lead to better flow properties for SLDI- or SLDII-containing formulations (e.g. by increasing the magnesium stearate level), *in vitro/in vivo* behavior of the drug product will be considerably affected as a result of those changes; therefore, the lubricant concentration was maintained as low as possible for drug product dissolution studies. For SLDII-containing powder formulations, no substantial improvements in flow or manufacturability could be attained by using a greater amount of magnesium stearate.

#### ***In vitro* drug dissolution for hard gelatin capsules containing sulindac formulations**

Sulindac dissolution profiles obtained from hard gelatin capsules containing SLDI (SLDC11) or SLDII (SLDC21) demonstrated statistically significant differences<sup>13</sup>. This observation was mainly attributable to the solubility differences between sulindac polymorphs. The SLDII-containing formulation failed to comply with the commonly stated requirement for 80% drug release in less than 30 min, which could affect *in vivo* drug dissolution and absorption patterns for this class II BCS drug.

#### **Conclusions**

Polymorphism and crystal habit affected the manufacturability and *in vitro* dissolution of sulindac powder formulations filled into hard gelatin capsules. Solubility depended on the polymorph, and its contribution to dissolution profile was clearly observed for pharmaceutical formulations containing SLDI and SLDII.

Although SLDII is commonly used for the manufacturing of oral solid dosage forms, our results suggest that SLDI is the best candidate for formulation into hard gelatin capsules, due to its superior technological and *in vitro* dissolution properties.

### Declaration of interest

This study was partially financed by Universidad Nacional Autónoma de México, grant PAPIIT IT-119211. The authors report no conflicts of interest.

### References

1. Raw A, Furness M, Gill D, et al. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:397–414.
2. Bernstein J. Polymorphism in molecular crystals. In: International Union of crystallography. Monographs on crystallography. New York: Oxford University Press; 2002:17–54.
3. Hlinak A, Kuriyan Y, Morris K, et al. Understanding critical material properties for solid dosage form design. *J Pharm Innov* 2006;1:12–17.
4. Baek S, Wilson L, Lee C, Eling T. Dual function of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Inhibition of cyclooxygenase and induction of NSAID-activated gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:1126–1131.
5. Iizaka M, Furukawa Y, Tsunoda T, et al. Expression profile analysis of colon cancer cells in response to sulindac or aspirin. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;292:498–512.
6. Plakogiannis F, McCauley J. Sulindac. In: Florey K, ed. Analytical profiles of drug substances. London: Academic Press; 1984:573–596.
7. Tros de Ilarduya M, Martín C, Goñi M, Martínez-Ohárriz M. Polymorphism of sulindac: isolation and characterization of a new polymorph and three new solvates. *J Pharm Sci* 1997;86:248–251.
8. Grzesiak A, Matzger A. New form discovery for the analgesics flurbiprofen and sulindac facilitated by polymer-induced heteronucleation. *J Pharm Sci* 2007;96:2978–2986.
9. Reid J, Mandrekar S, Carlson E, et al. Comparative bioavailability of sulindac in capsule and tablet formulations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:674–679.
10. Center for Drug Evaluation and Research. Waiver of *in-vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 2000:3–11.
11. United States Pharmacopeial Convention Inc. United States Pharmacopeia 36. Rockville: United States Pharmacopeia; 2012:100–125.
12. Swarbrick J, Boylan J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. New York: Marcel Dekker Inc.; 1996:34–56.
13. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Food and Drug Administration. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 2001:3–8.
14. Llinas A, Box K, Burley J, et al. A new method for the reproducible generation of polymorphs: two forms of sulindac with very different solubilities. *J Appl Cryst* 2007;40:379–381.
15. Terada K, Kitano H, Yoshihashi Y, Yonemochi E. Quantitative correlation between initial dissolution rate and heat of solution of drug. *Pharm Res* 2000;17:920–924.
16. Garekani H, Sadeghi F, Badiie A, et al. Crystal habit modifications of ibuprofen and their physicochemical characteristics. *Drug Dev Ind Pharm* 2001;27:803–809.
17. Garekani H, Ford J, Rubinstein M, Rajabi-Siahboomi A. Formation and compression characteristics of prismatic polyhedral and thin plate-like crystals of paracetamol. *Int J Pharm* 1999;187:77–89.
18. Liebenberg W, de Villiers M, Wurster D, et al. The effect of polymorphism on powder compaction and dissolution properties of chemically equivalent oxytetracycline hydrochloride powders. *Drug Dev Ind Pharm* 1999;25:1027–1033.
19. Podczeczek F. Dry filling of hard capsules. In: Podczeczek F, Jones B, eds. Pharmaceutical capsules. London: Pharmaceutical Press; 2004:119–138.
20. Jones B. The filling of powders into two-piece hard capsules. *Int J Pharm* 2001;227:5–26.
21. Patel P, Telange D, Sharma N. Comparison of different granulation techniques for lactose monohydrate. *Int J Pharm Sci Drug Res* 2011;3:222–225.
22. Jolliffe I, Newton J, Walters J. Theoretical considerations of the filling of pharmaceutical hard gelatin capsules. *Powder Technol* 1980;27:189–195.
23. Heda P, Muteba K, Augsburger L. Comparison of the formulation requirements of dosator and dosing disc automatic capsule filling machines. *AAPS PharmSci* 2002;4:E17.