



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**Evaluación del impacto del
estado sólido en el proceso de producción
de tabletas de glibenclamida**

TESIS

Que para obtener el título de
Química Farmacéutica Bióloga

PRESENTA

Laura Virginia Aragón Zaldivar

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Elizabeth Guadalupe Sánchez González

ASESOR DE TESIS

Q.F.B. Moisés Sánchez González



Cd. Mx., 2017



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.

Agradecimientos

El desarrollo de esta tesis fue financiado con recursos del proyecto PAPIIT IT200815 “Diseño de matrices híbridas de liberación modificada preparadas mediante el proceso sol-gel, con actividad hipoglucemiante, aplicables en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2”, por lo que se agradece al apoyo de la Universidad Nacional Autónoma de México, a través de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico.

Agradecimientos

Se agradece a JRS Pharma, por el suministro de excipientes y el préstamo de sus instalaciones para la producción de tabletas. Especialmente al Gerente de excipientes de alta funcionalidad, Juan Alberto Murillo Martínez y a los Químicos responsables del área de servicio técnico, Antonio Ortiz García y Jesús Haro Arellano, por su atención, amabilidad y tiempo dedicado al logro de este proyecto.

白 黒 紫



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1 ESTADO SÓLIDO DEL PRINCIPIO ACTIVO	2
2.2 POLIMORFISMO	4
2.2.1 DIFERENCIAS ENTRE POLIMORFOS	5
2.2.2 CAMBIOS EN LAS PROPIEDADES MECÁNICAS	7
2.3 GLIBENCLAMIDA (GB)	10
2.4 FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES: TABLETAS	12
2.4.1 PRODUCCIÓN DE TABLETAS	14
2.4.2 PROCESO DE TABLETEADO EN UNA TABLETEADORA ROTATORIA	16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
4. HIPÓTESIS	21
5. OBJETIVOS	22
6. MATERIAL Y MÉTODOS	23
6.1 DISEÑO EXPERIMENTAL	23
6.2 REACTIVOS Y EQUIPO	23
6.3 DIAGRAMA DE FLUJO	25
6.4 OBTENCIÓN DEL POLIMORFO	26
6.5 CARACTERIZACIÓN DE FORMAS CRISTALINAS	26
6.6 EVALUACIÓN DE PROPIEDADES REOLÓGICAS DE LOS CRISTALES	28
6.7 ESTUDIOS DE INTERACCIÓN FÁRMACO EXCIPIENTE	29
6.7.1 PRODUCCIÓN DE TABLETAS POR COMPRESIÓN DIRECTA	29
6.8 CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS	30
6.9 PERFIL DE DISOLUCIÓN	32
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	34
7.1 OBTENCIÓN DEL POLIMORFO	34
7.2 CARACTERIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS	34
7.3 PROPIEDADES REOLÓGICAS DE LOS POLVOS	41
7.4 INTERACCIÓN FÁRMACO-EXCIPIENTE	42
7.5 PRODUCCIÓN DE TABLETAS	44
7.6 PERFIL DE DISOLUCIÓN	53
8. CONCLUSIONES	55
9. REFERENCIAS	56

1. INTRODUCCIÓN

El polimorfismo en la industria farmacéutica ha tomado una gran importancia debido a las ventajas que los materiales polimórficos representan para un producto, desde mejorar las propiedades físicas y químicas de un principio activo, hasta la extensión de la propiedad industrial del fármaco.

Actualmente se sabe que más del 60% de las sulfonamidas presentan polimorfismo, entre ellas la glibenclamida. A pesar de que la glibenclamida es el fármaco más utilizado en el tratamiento de diabetes mellitus tipo II, éste presenta problemas de solubilidad. Una alternativa para solucionar este inconveniente ha sido el estudio de sus formas polimórficas.

Teniendo en cuenta que el uso de polimorfos supone una mejora en la biodisponibilidad de la glibenclamida, se debe considerar que el cambio en la estructura cristalina del fármaco, también modifica sus propiedades mecánicas y, consecuentemente, el procesado del mismo.

En este proyecto se llevó a cabo la producción de tabletas de glibenclamida utilizando una marca comercial del activo y un polimorfo generado a partir de éste, analizando los cambios en sus propiedades reológicas con la finalidad de evidenciar las diferencias en su producción y el producto terminado, dando énfasis al estudio del estado sólido para la elaboración de un medicamento.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Estado sólido del principio activo

Cuando se desarrolla un nuevo medicamento se deben tomar en consideración tres niveles de los materiales. El primer nivel es de los componentes moleculares o especies químicas, éstas definen si la sustancia presentará el efecto farmacológico deseado o si es susceptible a sufrir degradación por factores como pH o temperatura. El segundo nivel es cómo estas moléculas están arregladas de manera espacial, es decir, si presenta una forma cristalina o no. Y finalmente, el tercer nivel se refiere a la morfología y tamaño de las partículas, siendo estos dos últimos niveles los que repercuten en la formulación y el procesado de un sólido.^{1,2}

Los sólidos se definen como una colección de átomos que se atraen uno a otro, ocupando posiciones definidas de volumen en el espacio.^{3,4}

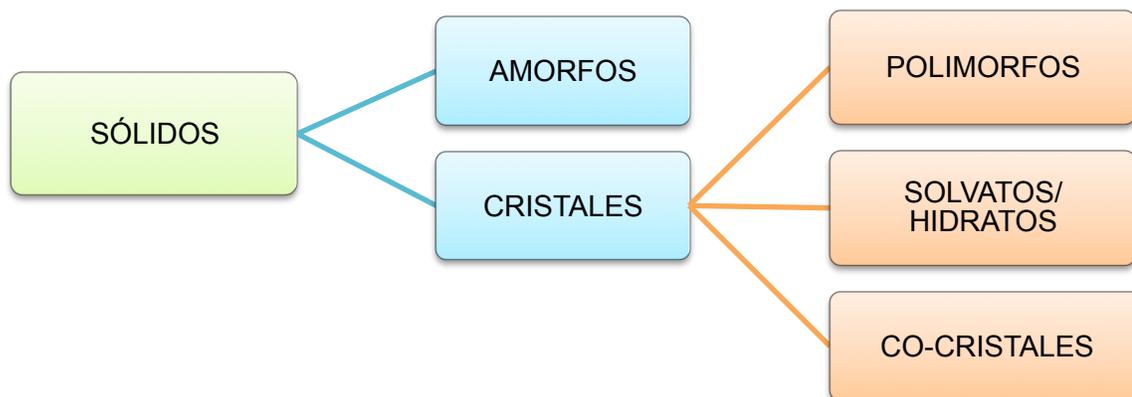


Figura 1 Clasificación de los sólidos¹

Como se muestra en la Figura 1, los sólidos pueden dividirse en amorfos y cristales. Los amorfos no poseen una forma cristalina distinguible. Por su parte, los cristales se subdividen en tres clases: (1) los polimorfos, sustancias con la capacidad de existir en dos o más fases cristalinas con diferentes arreglos y/o conformaciones moleculares. (2) Los solvatos, cuyas formas cristalinas contienen estequiométricamente o no disolventes dentro de su estructura; si el disolvente incorporado es agua, se llamará hidrato, y (3) los co-cristales que son complejos cristalinos unidos por enlaces no covalentes.²

Cada una de estas formas exhibe diferentes propiedades (Tabla 1) que influyen tanto en su manufactura como en la calidad del producto final, haciendo imprescindible la caracterización de los sólidos con que se trabaja.

Tabla 1. Propiedades que pueden modificarse de acuerdo con la forma cristalina²	
Propiedades físicas y termodinámicas	Densidad e índice de refracción, conductividad térmica y eléctrica, higroscopicidad, punto de fusión, energía libre y potencial químico, presión de vapor, solubilidad, estabilidad térmica
Propiedades espectroscópicas	Electrónica, de vibración y rotación, resonancia magnética nuclear
Propiedades cinéticas	Velocidad de disolución, cinética del estado sólido, estabilidad
Propiedades de superficie	Energía libre de la superficie, hábito cristalino, distribución de tamaño de partícula, área superficial
Propiedades mecánicas	Dureza, compresión, expansión térmica, flujo, tableteado
Propiedades químicas	Reactividad química y fotoquímica

Los sólidos cristalinos pueden variar en tamaño y forma; es decir, en su hábito cristalino. El hábito cristalino describe la forma general del cristal, por ejemplo, acicular (aguja), piramidal, tabular, prisma, en columnas, etc. Aún cuando no existan diferencias significativas en la biodisponibilidad de fármacos con distintos hábitos cristalinos, éstos son importantes desde un punto de vista tecnológico, dado que pueden afectar la compresión de un polvo y sus propiedades de flujo en estado sólido.¹

2.2 Polimorfismo

El aislamiento, identificación y caracterización de las diferentes formas cristalinas de una misma molécula representa una de las áreas más activas de la química en estado sólido, debido a que la variación en las formas cristalinas representa un cambio en las propiedades físicas y químicas, las cuales, pueden modificar el comportamiento y la aplicación de los materiales sólidos, además de ampliar la propiedad industrial de un producto; ya que la aparición de nuevas formas cristalinas pueden permitir a diferentes compañías farmacéuticas su introducción en el mercado antes de que la patente original de un producto haya expirado.^{5,6,7}

Dentro de los métodos de obtención de polimorfos se encuentra la evaporación lenta del disolvente, el enfriamiento lento o brusco de la solución saturada del compuesto y el uso de un antisolvente. Los enfriamientos bruscos generalmente ocasionan la formación de cristales en forma de agujas, que permiten la liberación

del calor de manera más eficiente. Aunque ésta técnica de enfriamiento también promueve la formación de cristales planos y delgados que suponen un problema tecnológico más adelante.^{6,8}

Cabe mencionar, que un ligero cambio en las condiciones de cristalización puede producir un acomodo diferente de las moléculas dentro de la red cristalina, debido a que en esta etapa se forman diferentes tipos de enlaces de hidrógeno y estos influyen en la estructura del cristal que se formará a partir de la solución saturada.^{7,9}

Algunos factores que pueden influir en la obtención de una forma dada del sólido son: la composición y polaridad del disolvente, grado de saturación, temperatura de calentamiento y enfriamiento, uso de aditivos, la presencia de cristales, pH (sales) y la agitación.⁹ Sin embargo, un conjunto de condiciones de cristalización puede no ser exclusivo de un polimorfo y, en consecuencia, hacer que se obtengan mezclas. Pero si se obtienen condiciones exclusivas para un polimorfo, se convierte en una ventaja a la hora de diseñar un proceso robusto de obtención de una especie polimórfica pura.¹⁰

2.2.1 Diferencias entre polimorfos

Cuando ocurre polimorfismo, las moléculas se acomodan de dos o más maneras dentro de la red cristalina o puede presentar diferencias en la orientación de las

moléculas en la red. Esto se conoce como polimorfismo de empaquetamiento y polimorfismo conformacional, respectivamente.^{1,8}

Los polimorfos exhiben diversidad en sus hábitos cristalinos, en sus tamaños de partícula y contenidos energéticos, los cuales influyen en su estabilidad, biodisponibilidad y comportamiento tecnológico. La estabilidad de un polimorfo se puede estimar a partir de su punto de fusión. El punto de fusión es la temperatura a la cual la red cristalina se rompe debido a que las moléculas ganan suficiente energía como resultado del calentamiento y sobrepasan las fuerzas de atracción que mantiene al cristal unido. Por lo tanto, las redes cristalinas con mayor simetría o con presencia de grupos donadores de hidrógeno aumentan significativamente las interacciones intermoleculares en el estado sólido, incrementando el punto de fusión. Por consiguiente, es de esperar que la forma cristalina con el punto de fusión más bajo “cederá” más fácilmente sus moléculas, tanto en la fusión como en el proceso de disolución.^{9,11} Cabe mencionar que el tamaño de partícula también afecta la velocidad de disolución de los cristales ya que, entre más grande sea la superficie expuesta al disolvente se incrementa significativamente la disolución de las partículas.¹

De manera general, se puede definir la estabilidad entre dos polimorfos como una relación monotrópica, si a cualquier temperatura uno es más estable, o enantiotrópica, si existe una temperatura de transición en la que la estabilidad relativa se invierte. Es importante conocer esta relación, puesto que en el caso de la monotropía, nunca será posible obtener una forma metaestable a partir de la

estable, mientras que en la enantiotropía es posible obtener cualquiera de los dos polimorfos en función de la temperatura.^{7,9}

2.2.2 Cambios en las propiedades mecánicas

El flujo de un polvo depende de las características de la partícula (tamaño y forma), condiciones ambientales (humedad, temperatura, etc.) y el estado general del polvo (aireado, tamizado, etc.). La mayoría de los polvos farmacéuticos son irregulares en sus formas y el número de contactos entre partículas es generalmente alto. Las partículas pequeñas tienden a tener más contacto y por tanto, fuerzas de cohesión más elevadas. Como regla universal, un polvo fino presenta un flujo más pobre que las partículas más grandes.^{12,13}

La cohesión y la fricción son las principales fuerzas que afectan las propiedades de flujo de los polvos. La cohesión, es la atracción mutua entre partículas y su resistencia a separarse. Dentro de una formulación, estas interacciones ocurren, no solo en el principio activo sino también entre el fármaco y los excipientes.¹⁴

Las fuerzas de cohesión entre partículas se originan como resultado de las fuerzas de Van der Waals de corta distancia, las fuerzas electrostáticas producto de la fricción durante la manipulación o las fuerzas de tensión entre las capas de líquidos absorbidos en la superficie de la partícula. Todas ellas están relacionadas con el área superficial de la partícula y aumentan conforme la partícula decrece.⁶

La presencia de humedad en los polvos farmacéuticos juega un papel importante en las propiedades de consolidación y frecuentemente produce cambios en las propiedades de flujo, particularmente después del almacenamiento. Un incremento en la fuerza de cohesión con aumento de contenido de humedad, es explicado por dos mecanismos.

1. La capa de agua puede verse como parte de la partícula, la cual reduce el área y distancia interparticular, que resulta en el incremento de las fuerzas de atracción intermoleculares, y
2. Las capas absorbidas pueden tocarse o penetrarse entre sí, lo cual aumenta las fuerzas de atracción entre las partículas adyacentes.¹⁵

De manera general, el flujo se refiere a la deformación de una cama de polvo por deslizamiento; es decir, es el reflejo de su comportamiento mecánico bajo pequeñas aplicaciones de fuerza. Por otro lado, la compactación de un polvo es la manifestación de dichas propiedades bajo la aplicación de presiones elevadas.²

La compresión y compactación son expresados en términos de compresibilidad y compactabilidad, respectivamente. La compresibilidad es la habilidad de un polvo para deformarse bajo una presión ejercida, mientras que compactabilidad es la habilidad de formar mecánicamente un comprimido. La compactación de un polvo farmacéutico involucra procesos simultáneos de compresión y consolidación de un sistema de dos fases (sólido y gas) bajo una fuerza aplicada.¹⁶

Dicho lo anterior, a nivel de partículas la compresión incrementa la formación de interacciones inter-particulares. Así mismo, el hábito cristalino también influye,

puesto que de él dependen las áreas de contacto interparticular. Por ejemplo, aquellos polimorfos con una forma de aguja pueden presentar un flujo más pobre que aquellos con forma cúbica o irregulares.⁶

A pesar de que los polimorfos representan una gran oportunidad en la industria para el mejoramiento de un medicamento (procesado, estabilidad, biodisponibilidad, etc.), los cambios que se presentan de un polimorfo a otro en estado sólido pueden repercutir en la producción y calidad del producto terminado, particularmente si se trabaja con polvos, como es el caso de la producción de sólidos orales.

2.3 Glibenclamida (GB)

Posterior al descubrimiento del efecto hipoglucemiante de las sulfonamidas en 1942, las sulfonilureas han sido el tratamiento farmacológico oral más utilizado para la diabetes mellitus tipo 2. Las sulfonilureas son fármacos estimulantes de la secreción de insulina en las células beta del páncreas. Existen sulfonilureas de primera y segunda generación. Éstas últimas presentan una mayor potencia que las primeras y son las más utilizadas en la práctica clínica; principalmente la glibenclamida (GB).¹⁷

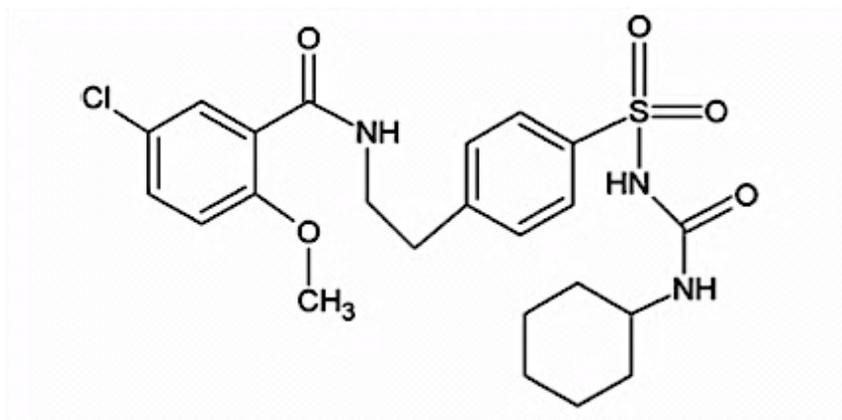


Figura 2. Estructura de la Glibenclamida¹⁸

La glibenclamida se absorbe desde el tracto gastrointestinal, uniéndose rápidamente a proteínas plasmáticas. Presenta una vida media de 10 horas y una excreción biliar y renal. La presentación comercial más común es en tabletas de 2.5mg y 5mg.^{18,19}

La glibenclamida es un ácido débil perteneciente a la clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS). La clase II, consiste en fármacos poco solubles en agua pero que presentan buena absorción a nivel gastrointestinal cuando son disueltos, siendo el tiempo de disolución el paso limitante en la biodisponibilidad de este fármaco.^{20,21} Para este tipo de compuestos, la industria farmacéutica aplica una variedad de técnicas en pro de la disminución del tiempo de disolución, tales como la formación de sales, reducción de tamaño de partícula, dispersión de sólidos, formulaciones a base de lípidos, entre otras.¹¹

Dentro de las investigaciones para mejorar la disolución se encuentran los estudios del estado sólido de la glibenclamida. En ellos, se ha reportado que la re-cristalización de este activo a partir de diferentes solventes da paso a la formación de formas polimórficas con significativas diferencias en solubilidad y puntos de fusión (Tabla 2).^{22,23}

Tabla 2. Polimorfos de Glibenclamida²³

Polimorfo	Temperatura de fusión	Estructura cristalina
IV	168.50 °C	Monoclínica centrada
III	169.30 °C	Monoclínica simple
II	171.70 °C	Ortorrómbica simple
I	172.70 °C	Triclínica simple

Aún cuando estas diferencias puedan ser utilizadas para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco, éstas también repercuten en la formulación y producción de un medicamento.²⁴

2.4 Formas farmacéuticas sólidas orales: tabletas

Las formas farmacéuticas sólidas orales son la forma de administración de medicamentos con mayor demanda en la industria farmacéutica, ya que su producción es más económica, con un notable rendimiento y mayor aceptación social; especialmente las tabletas.^{1, 25}

Las tabletas o comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas de polvos con uno o varios principios activos y diversos excipientes. Los excipientes son sustancias que carecen de actividad farmacológica y se emplean con el fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, la biodisponibilidad y la fácil administración del principio activo.^{25,26}

Dado que las tabletas para administración oral están diseñadas para desintegrarse y liberar el fármaco alcanzando las concentraciones terapéuticas en un periodo corto de tiempo, la industria se ha enfocado en la optimización de la mezcla de excipientes que permita aumentar la eficiencia en la desintegración del comprimido, facilitando la liberación y absorción del fármaco después de su administración.^{26,27}

De manera general las tabletas deben cumplir con los siguientes atributos de calidad:

- ∂ Deben disolverse o desintegrarse en el estómago en un periodo corto de tiempo
- ∂ No deben dejar residuos en la boca después de su administración
- ∂ Ser fabricadas por procesos convencionales y empaquetadas a bajos costos
- ∂ Deben enmascarar los sabores desagradables de algunos activos
- ∂ Permitir la disolución y absorción del fármaco
- ∂ Contener la dosis correcta de fármaco
- ∂ Su peso, tamaño y apariencia deben ser consistentes
- ∂ El fármaco debe ser liberado de forma controlada y reproducible
- ∂ Tener suficiente dureza para evitar la erosión o fractura durante su vida útil
- ∂ Ser física, química y microbiológicamente estables¹⁰

El que las tabletas exhiban la calidad apropiada depende de la selección del principio activo, los excipientes, sus propiedades reológicas, las operaciones unitarias a las que éstos se someten y los parámetros de procesado.

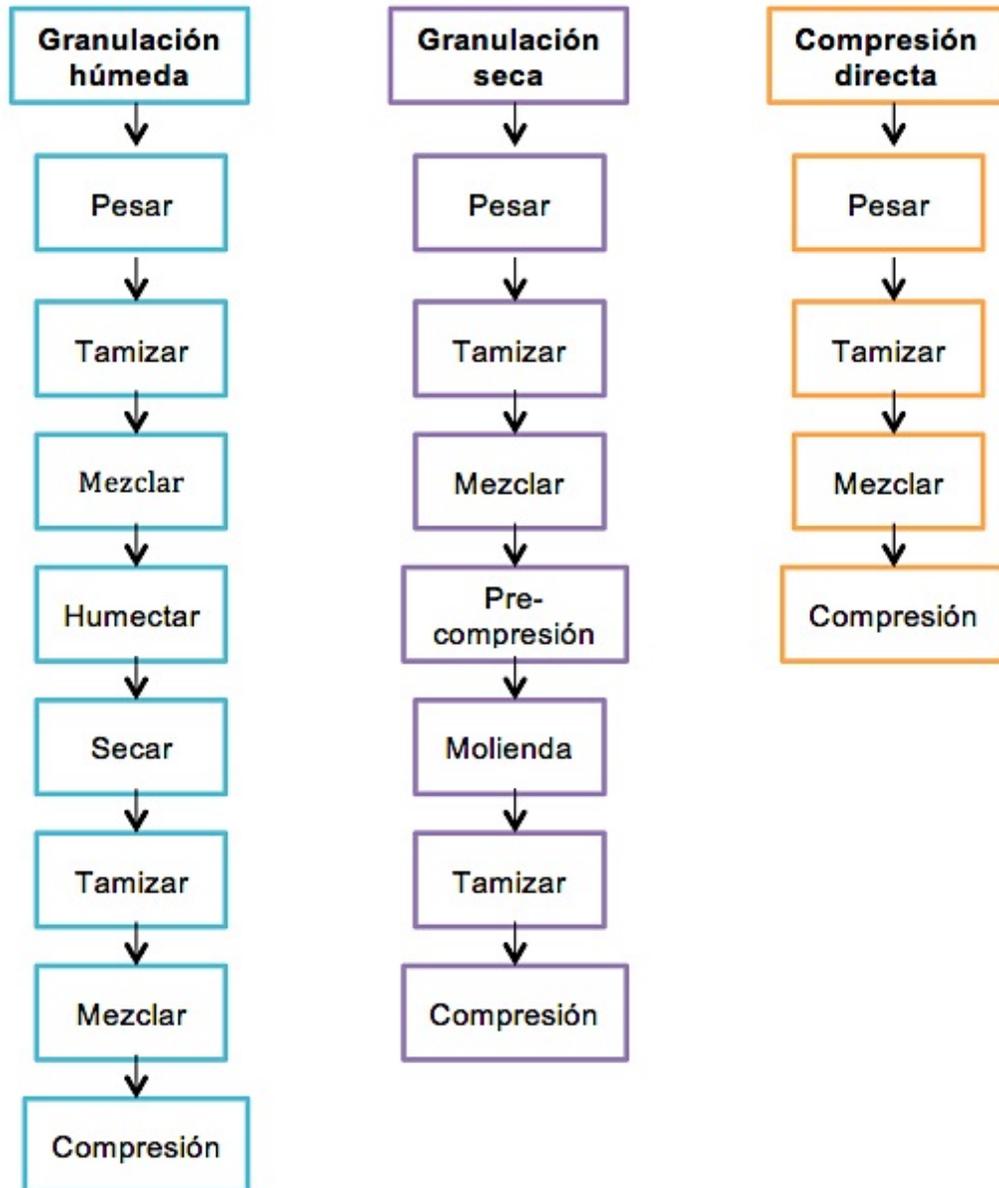
2.4.1 Producción de tabletas

Existen tres métodos de manufactura de tabletas (Figura 3); pero la selección del proceso adecuado, será determinada por las propiedades físicas, químicas y mecánicas del fármaco y la dosis.

- 1) Granulación húmeda: consiste en la humectación de polvos para la formación de gránulos, otorgándoles propiedades de flujo y cohesividad que faciliten su compresión.
- 2) Granulación seca: se utiliza cuando los componentes poseen suficientes propiedades cohesivas y/o son sensibles a temperaturas altas y el empleo de disolventes y consiste en la formación de gránulos mediante pre-compresión.
- 3) Compresión directa: en este proceso se procede a comprimir la mezcla de polvos sin modificar su índole física.²⁸

La producción de tabletas por compresión directa ofrece varias ventajas sobre una granulación por el menor número de operaciones y la eliminación del uso de disolventes y calor. No obstante, el éxito del tableteado por compresión directa y el resultado de las propiedades mecánicas de la tableta son fuertemente afectadas por la calidad de los cristales utilizados en el proceso.^{28,29}

Figura 3. Diagramas de flujo de los métodos de producción de tabletas



2.4.2 Proceso de tableteado en una tableteadora rotatoria

De manera general el mecanismo de una tableteadora rotatoria obedece el siguiente orden:¹²

1. Introducción del polvo en la matriz
2. Pre-compresión y compresión, y
3. Expulsión de la tableta.

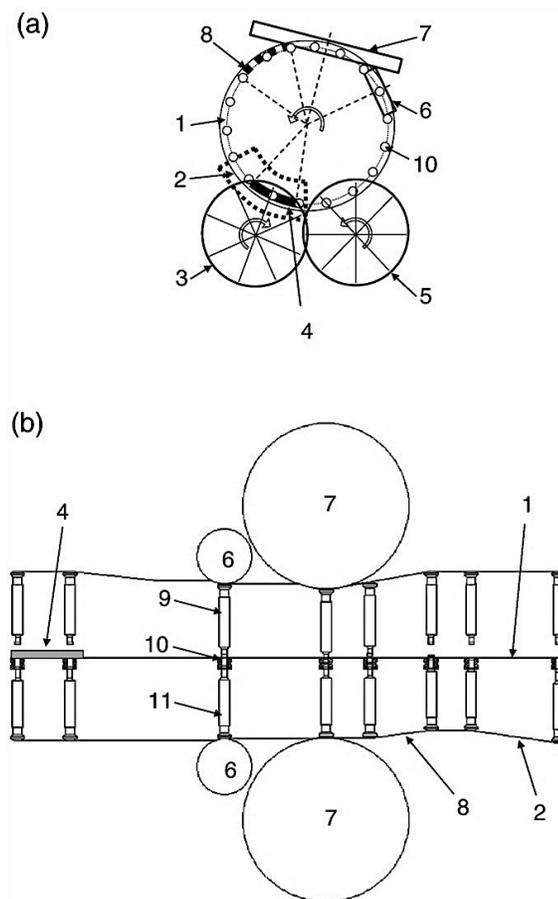


Fig. 4. Tableteadora rotatoria a) vista superior, b) vista expandida; 1 — matriz de tableta 2 — leva de llenado, 3 — paletas de entrada 4— área de llenado de la matriz, 5 — paletas de salida, 6 — cilindro de pre-compresión, 7 — cilindro de compresión, 8 — leva de expulsión, 9 — punzón superior, 10 — matriz, 11 — punzón inferior. Figura adaptada de I.C. Sinka et al.

Una compresión directa requiere que el polvo tenga buenas propiedades reológicas, la habilidad de consolidar enlaces bajo presión y mantenerlos durante la expulsión de la tableta. Sobre todo, cuando el contenido de fármaco es menor al 25% y las propiedades mecánicas de los excipientes y su compresibilidad se vuelven un factor importante de controlar.²⁸

Durante el tableteado, un polvo que presenta un buen flujo puede llenar homogéneamente la matriz y lograr un empaquetamiento uniforme de las partículas. De esta manera, se tendrá un peso uniforme en las tabletas; pero si el flujo es desigual puede ocasionar la fractura o capeado de las tabletas.²⁹

En la compresión, se suele asumir que el estado sólido del fármaco permanece inmutable bajo esa presión y que los excipientes al ser más suaves se deformarán con mayor facilidad que el cristal del principio activo. No obstante, mientras que los punzones aplican una presión axial, la presión radial dada por la pared de la matriz provoca una deformación de la partícula.¹³

Existen tres tipos de deformación de la materia: la deformación elástica, la deformación plástica y la fractura (Figura 5). La deformación elástica es reversible, por lo tanto no es deseable, por que el comprimido es propenso a expandirse a su volumen original, produciendo un laminado. La deformación plástica es irreversible y ocurre cuando se sobrepasa la deformación elástica, en ella los materiales se comprimen tanto que forman un enlace entre ellos. La fractura ocurre con materiales duros y quebradizos, como la lactosa, estos materiales se fragmentan

en pequeños pedazos al ser sometidos a una fuerza muy grande; dicha fragmentación provee una gran superficie de contacto que propicia la formación de enlaces entre partículas.^{2,11}

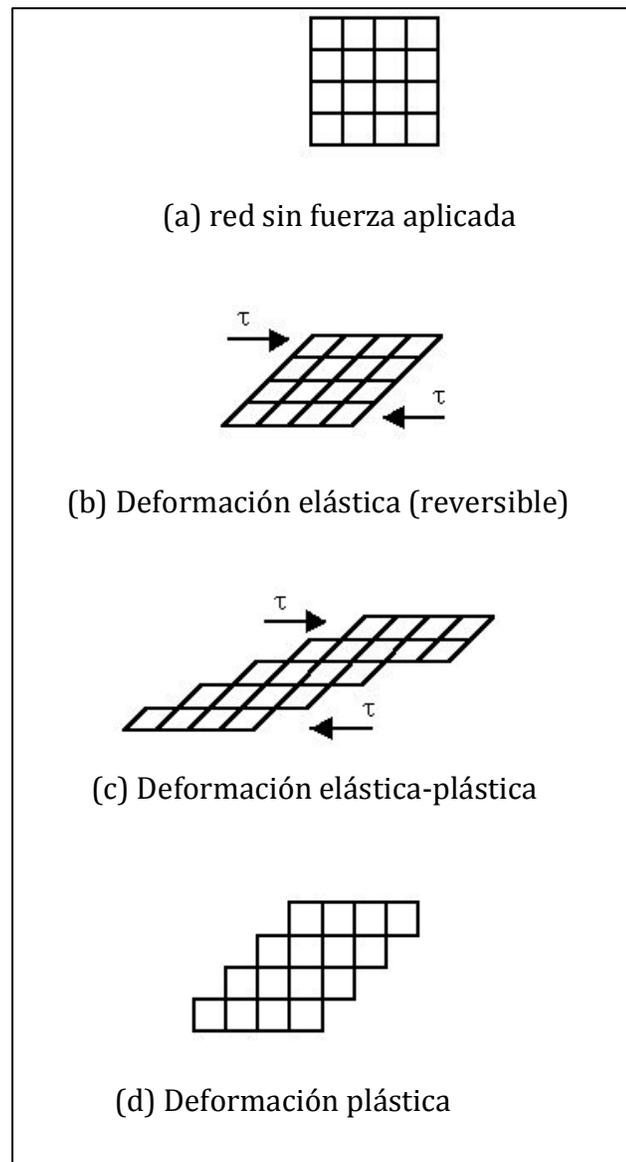


Figura 5. Deformación elástica y plástica³⁰

Todos los materiales varían en su comportamiento mecánico durante la compresión. Todos poseen componentes elásticos y plásticos. El mecanismo de reducción que domina en cada material depende de factores como la temperatura, grado de compactación y tamaño de partícula. Por ejemplo: a bajas temperaturas con una rápida compresión se facilita la consolidación por fragmentación.³¹

Lo dicho hasta aquí, supone que la obtención de un compacto resistente y mecánicamente fuerte depende de las propiedades de compresión de los polvos y la presión ejercida. En otras palabras, conforme aumentan los enlaces en el área superficial debidos a la deformación de las partículas, se tiene un mayor impacto en la dureza de las tabletas. En consecuencia, el polimorfo más estable cuyos enlaces inter-particulares son más fuertes, puede proveer tabletas más suaves.⁶

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente las tabletas de glibenclamida son uno de los medicamentos más utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, debido a que este fármaco posee una gran potencia a bajas concentraciones. No obstante, el que presente una baja solubilidad repercute en su biodisponibilidad (clase II en el sistema de clasificación biofarmacéutica).

Con el propósito de mejorar el tiempo de disolución de este fármaco, la industria farmacéutica se ha dado a la tarea de desarrollar diferentes estrategias que mejoren sus propiedades físicas y químicas. Parte de estas investigaciones se han encaminado a la evaluación del estado sólido de este principio activo, descubriendo la formación de polimorfos a partir de su re-cristalización en distintos disolventes.

Si bien se conocen los efectos tecnológicos que las diferencias en la estructura cristalina de los polimorfos pueden ocasionar, son pocos los estudios enfocados a los cambios que la producción de un medicamento experimenta. Por tanto, en este proyecto se llevó a cabo la producción de tabletas de glibenclamida utilizando una marca comercial del activo y un polimorfo generado a partir de su re-cristalización en acetona, analizando los cambios en sus propiedades reológicas con la finalidad de evidenciar las variaciones que se presentan en su producción y en el producto terminado, dando énfasis al estudio del estado sólido de los fármacos para la elaboración de un medicamento.

4. HIPÓTESIS

El polimorfo mostrará un comportamiento reológico diferente al activo original, lo que repercutirá en la fabricación y calidad del producto terminado.

5. OBJETIVOS

Objetivo General:

- ✧ Evaluar el impacto del estado sólido de la glibenclamida en el proceso de fabricación de tabletas.

Objetivos Específicos:

- ✧ Generar un polimorfo de glibenclamida modificando factores físicos para su generación
- ✧ Caracterizar dicho polimorfo mediante un análisis óptico, térmico vibracional (IR) y su disolución intrínseca.
- ✧ Evaluar las propiedades reológicas del polimorfo y del principio activo original.
- ✧ Comparar los efectos del polimorfo y el principio activo original en la fabricación y desempeño de las tabletas

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño experimental

Tipo de estudio:

- * Experimental
- * Prospectivo
- * Transversal

6.2 Reactivos y equipo

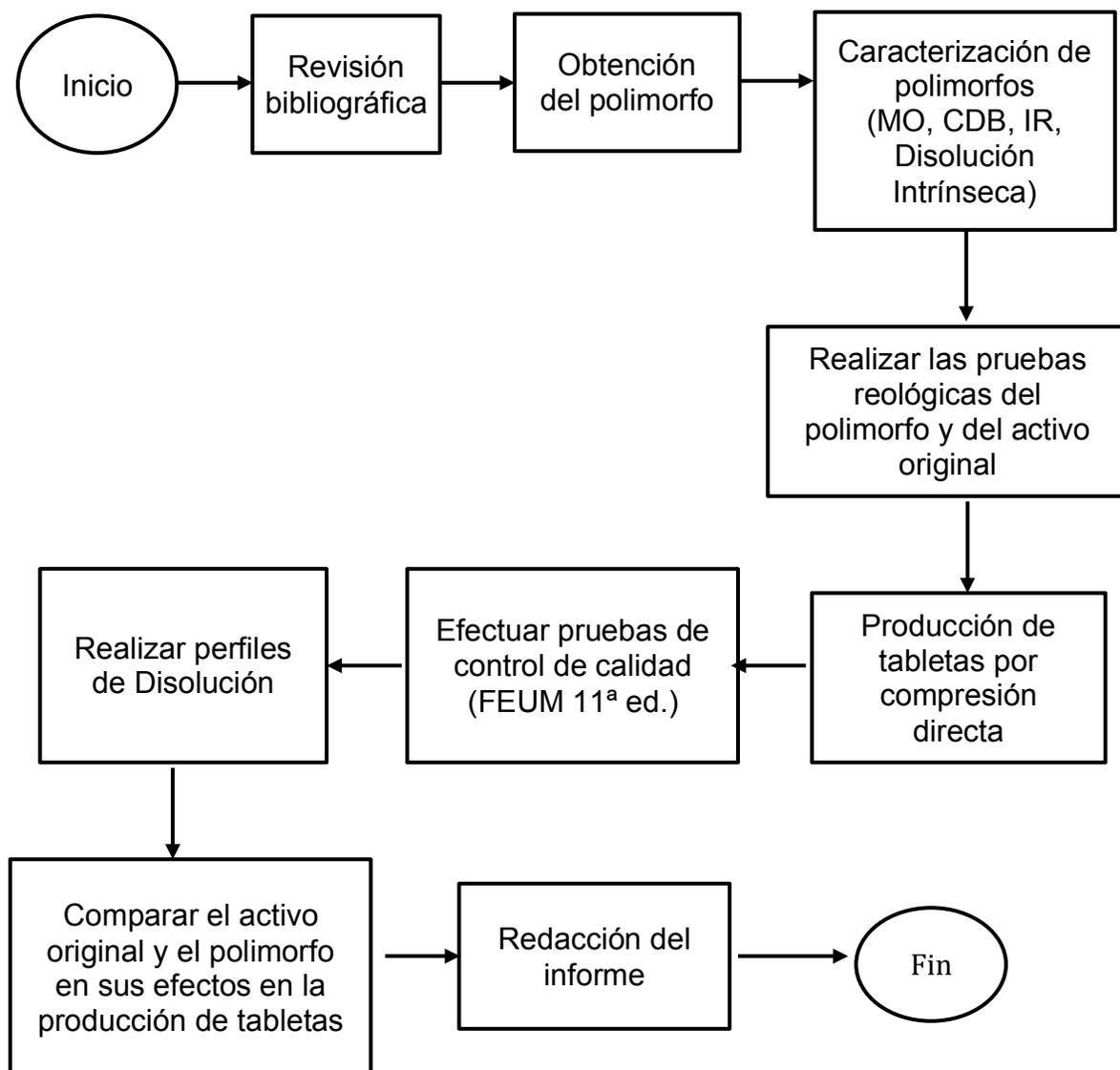
Tabla 3. Lista de reactivos

Reactivos	Grado	Marca
Acetonitrilo	HPLC	Tecsiquim
Acetona	Analítico	J.T. Baker
Agua desionizada		
Fosfato monobásico de potasio	Analítico	J.T. Baker
Fosfato dibásico de potasio	Analítico	J.T. Baker
Glibenclamida	Principio activo	Química Alkano
Metanol	HPLC	Tecsiquim
Prosolv EASYtab SP®	Materia prima	JRS Pharma

Tabla 4. Lista de equipos e instrumentos

Equipo/ Instrumento	Marca	Modelo
Balanza analítica	OHAUS	EP214C
Balanza granataria	OHAUS	Triple beam balance
Calorímetro	Perkin Elmer	7DX
Compactador	Erweka	SVM
Disolutor	Vankel	VK700
Durómetro	Vanderkamp	VK200
Estereoscopio	Iroscope	ES-24
Estufa	Quincy Lab	30E
Friabilizador	Mayasa	1379618
HPLC	Hitachi Primaide	
Microbalanza	Mettler	MT5
Mezclador doble coraza	Erweka	AR 400
Potenciómetro	Hanna	HI2210
Tableteadora rotativa	PICCOLA	Classica
Tamizador	LIF	LIF

6.3 Diagrama de flujo



6.4 Obtención del polimorfo

El polimorfo se obtuvo mediante la preparación de una solución saturada del principio activo, adquirido del proveedor Química Alkano S.A. de C.V, en acetona. Esta solución se mantuvo en ebullición durante 5 minutos, posteriormente se sometió a enfriamiento en una solución frigorífica a -27°C durante 24 horas.

A continuación, el sólido obtenido se filtró por vacío y se secó durante 1 hora a 100°C en una estufa de convección, para finalmente ser colocado en un desecador para su posterior análisis.

El polimorfo obtenido fue comparado en todo momento con el polvo comercialmente obtenido de Química Alkano S.A. de C.V. (glibenclamida original)

6.5 Caracterización de formas cristalinas

6.5.1 Óptica

Se realizó una comparación física de los cristales obtenidos contra los originales, utilizando un estereoscopio a 4X y se fotografiaron ambos sólidos (el polimorfo y el original).

6.5.2 Térmica

Los análisis se efectuaron en un calorímetro Perkin Elmer DSC7 (Perkin Elmer, Conneticut, USA) usando un software de análisis de Perkin Elmer (PYRIS) en un rango de 100 a 200°C con una velocidad de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Previamente calibrado con Indio. Se tomaron de 3-5mg de muestra en crisoles de aluminio.

6.5.3 Espectroscopía de infrarrojo

Los sólidos fueron comprimidos en una tableta de bromuro de potasio y se les realizó un barrido de 4000 a 400 cm^{-1} . Los espectros obtenidos se compararon entre sí, identificando las absorbancias obtenidas de los principales grupos funcionales.

6.5.4 Determinación del tamaño de partículas por tamizado

Se pesaron 15g del principio activo y se tamizaron durante 30 minutos en un tamizador mecánico. Posteriormente se separó y pesó el contenido de cada malla para obtener la distribución del tamaño de partícula, de acuerdo a la FEUM 11^a ed.

6.5.5 Disolución intrínseca

Se comprimieron aproximadamente 100mg de fármaco en la matriz de un aparato de Wood; asegurando un compacto no desintegrable con una superficie expuesta de 0.5cm^2 . Los estudios se trabajaron en un disolutor (VANKEL VK700) con 500mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 9.5, de acuerdo a la FEUM 11^a Ed., a $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ y velocidad de agitación de 50rpm. Se tomaron alícuotas de 5 mL a los 0, 1, 2, 3, 5, 8, 10, 15, 20, 40 y 60 minutos; las cuales, se cuantificaron en un HPLC Hitachi, bajo las siguientes condiciones:

- Columna: 25 x 4.6 mm de diámetro
- Detector: lámpara UV
- Longitud de onda: 215 nm
- Fase móvil: Acetonitrilo y agua acidificada (1:1)
- Velocidad de flujo: 2 mL/min
- Volumen de inyección de las muestras: 50 μL .

-
- Tiempo de corrida: 5 minutos

6.5.6 Determinación de solubilidad

Las pruebas de solubilidad se hicieron en una solución amortiguadora (SA) pH 9.5. Se adicionaron 5mg de cada sólido en 250mL de la SA y se sonicaron durante 30 minutos, a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Pasado este tiempo se tomó una alícuota y se cuantificó bajo las mismas condiciones de la disolución intrínseca.

6.6 Evaluación de propiedades reológicas de los cristales

Se efectuaron las pruebas de densidad relativa, densidad compactada, ángulo de reposo y velocidad de flujo, de acuerdo con la FEUM 11^a Ed.

6.6.1 Densidad relativa y densidad compactada

Para la densidad aparente, se llenó una probeta con tapón esmerilado con 20g de polvo y se registró el volumen inicial. Se tapó la probeta y se colocó en el compactador Erweka SVM; este se operó a 10, 500 y 1250 golpes, registrando el volumen cada vez para obtener la densidad compactada. (MGA 1031 FEUM 11^a ed.)

6.6.2 Velocidad de flujo y ángulo de reposo

La velocidad de flujo y el ángulo de reposo se determinaron con un embudo de acero inoxidable, empleando 20g de muestra. Se cronometró el tiempo de caída y

se midió la altura y diámetro del cono resultante sobre la placa de vidrio. (MGA 1061 FEUM 11^a ed.)

6.7 Estudios de interacción fármaco excipiente

Con la finalidad de descartar cualquier cambio en la forma cristalina del fármaco debida a reacciones fármaco-excipiente, se efectuaron análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) de las distintas formas cristalinas con el co-procesado PROSOLV EASYtab SP® de JRS Pharma. Los análisis se realizaron en un calorímetro Perkin Elmer DSC7 (Perkin Elmer, Conneticut, USA) utilizando el software de análisis Perkin Elmer (PYRIS). Los principios activos se mezclaron en proporción 1:1 de glibenclamida y el co-procesado, posteriormente se tomaron de 3-5mg de cada mezcla en crisoles de aluminio y se hicieron barridos en un rango de 100-300°C con una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto.

6.7.1 Producción de tabletas por compresión directa

Una vez establecido que las propiedades reológicas de los principios activos eran óptimas, se procedió a pesar las cantidades correspondientes, de los fármacos y los excipientes para la obtención de lotes de 4,000 tabletas de 160mg. Se utilizó un mezclador en V, a una velocidad de 40rpm durante 15 minutos y finalmente la mezcla pasó a ser comprimida en una tableteadora Piccola Clásica de 10 estaciones, utilizando punzones de 7mm, cóncavo liso.

6.7.2 Variación de peso (control de producción)

Se tomaron muestras en distintos tiempos de la producción de las tabletas y se pesaron de manera individual en una balanza analítica; como control de la producción.

6.7.3 Evaluación de las formas cristalinas en las tabletas

Los análisis de cada lote se realizaron en un calorímetro Perkin Elmer DSC7 (Perkin Elmer, Conneticut, USA) en un rango de 100-200°C con una velocidad de calentamiento de 10°C/min. Previamente calibrado con Indio. Para las muestras se pulverizó una tableta de cada lote y tomaron de 3-5mg en crisoles de aluminio.

6.8 Control de calidad de las tabletas

6.8.1 Apariencia

Las tabletas obtenidas se observaron y compararon en forma, color, homogeneidad de la superficie y textura.

6.8.2 Determinación de humedad

Se pesaron aproximadamente 0.8g de cada muestra (fármacos solos, co-procesado y tabletas pulverizadas) y se hizo la determinación del porcentaje de humedad a 50°C durante 10 minutos.

6.8.3 Friabilidad

Se tomaron 10 tabletas aleatoriamente, se les retiró el polvo superficial y se pesaron. A continuación se colocaron en un Fragilizador MAYASA, a 5rpm durante 10 minutos. Pasado el tiempo se retiraron del equipo, se quitó el polvo, se volvieron a pesar y se calculó la cantidad de masa perdida. (MGA 1041 FEUM 11^a ed.)

6.8.4 Dureza

Se tomaron 10 tabletas al azar; durante y al final de la producción, y se colocaron individualmente, de manera diametral, en un durómetro Pharmatron. (MGA 1051 FEUM 11^a ed.)

6.8.5 Desintegración

En un Desintegrador Pharmatron T20 se colocó una tableta por cilindro y un disco. El agua de inmersión se mantuvo a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y se midió el tiempo que éstas tardaron en desintegrarse. (MGA 0261 FEUM 11^a ed.)

6.8.6 Uniformidad de dosis

Se valoraron individualmente 10 tabletas de cada producción (MGA 0299, FEUM 11^a ed.)

6.8.7 Valoración

Para conocer el contenido de fármaco se realizó un valoración por adición de estándar; para la cual, se pesaron y trituraron 20 tabletas. Del polvo obtenido, se tomó por triplicado el equivalente a 20mg de glibenclamida, se añadió una cantidad conocida de estándar y se realizaron las diluciones necesarias para obtener una solución de 4µg/mL. Cada dilución se realizó con fase móvil.

Estas soluciones se inyectaron en un HPLC Hitachi, bajo las siguientes condiciones:

- Columna: 25 x 4.6 mm de diámetro.
- Detector: lámpara UV.
- Longitud de onda: 254 nm
- Fase móvil: SA de fosfatos (0.05M, pH 5.25): Acetonitrilo (45:55)
- Velocidad de flujo: 2 mL/min.
- Volumen de inyección de las muestras: 50 µL.
- Tiempo de corrida: 3.5 minutos

6.9 Perfil de disolución

Para evaluar el impacto de la forma cristalina, se realizaron perfiles de disolución en el aparato 2, en un disolutor VANKEL VK 700. Se colocaron 600 mL del medio de disolución en cada vaso (SA de fosfatos pH 9.5), se mantuvo una temperatura de 37°C ± 0.5°C y una velocidad de agitación de 75rpm. Se tomaron alícuotas de 5mL a los 15, 20, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos; sin remplazo de medio. Las muestras se cuantificaron en un HPLC Hitachi, bajo las siguientes condiciones:

-
- Columna: 25 x 4.6 mm de diámetro.
 - Detector: lámpara UV.
 - Longitud de onda: 215 nm
 - Fase móvil: Acetonitrilo y agua acidificada (1:1)
 - Velocidad de flujo: 2 mL/min.
 - Volumen de inyección de las muestras: 50 μ L.
 - Tiempo de corrida: 5 minutos

Se cálculo el tiempo medio de disolución(TMD) y f_2

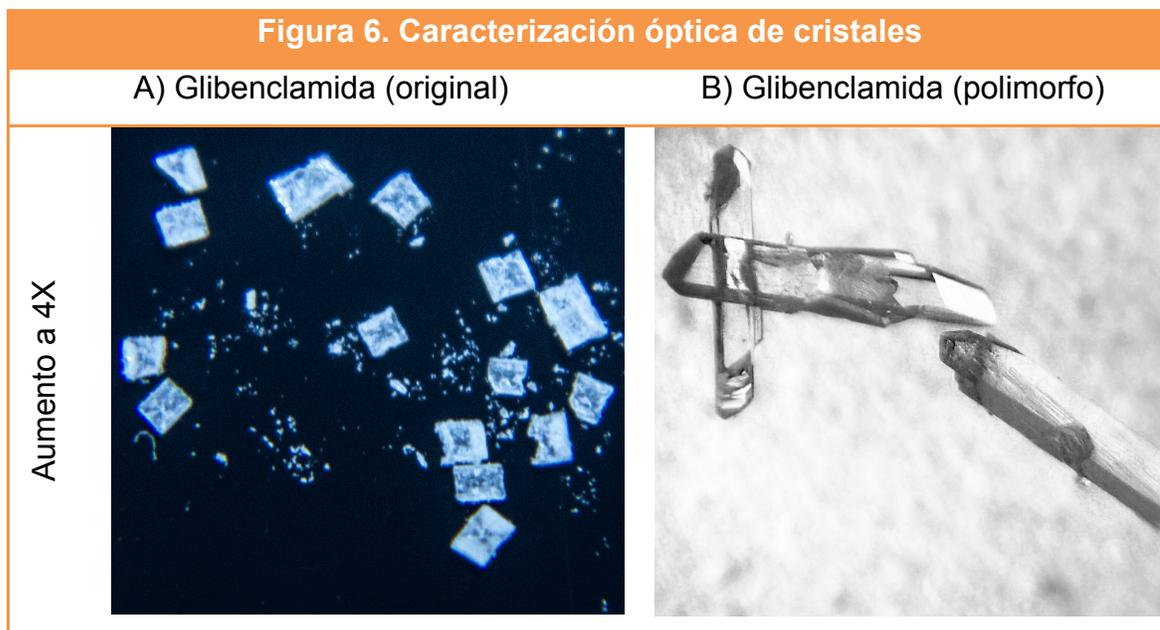
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 Obtención del polimorfo

El cristal obtenido a partir de la re-cristalización de la glibenclamida comercial, tuvo un rendimiento de 86%. El producto está formado por pequeños cristales blancos, transparentes. Que se caracterizaron por las técnicas óptica, térmica y espectroscópica (IR).

7.2 Caracterización de los fármacos

7.2.1 Óptica



La Figura 6 (A) corresponde a la glibenclamida original, en ella se distinguen cristales blanquecinos con una forma tabular con una superficie rugosa. Por otro lado el polimorfo presenta una forma columnar y una superficie lisa (Figura 6. B). Las diferencias en el hábito cristalino señalan métodos de obtención distintos y consecuentemente un empaquetamiento particular que deberá verse reflejado en las propiedades termodinámicas y espectroscópicas del polimorfo.

7.2.2 Térmica

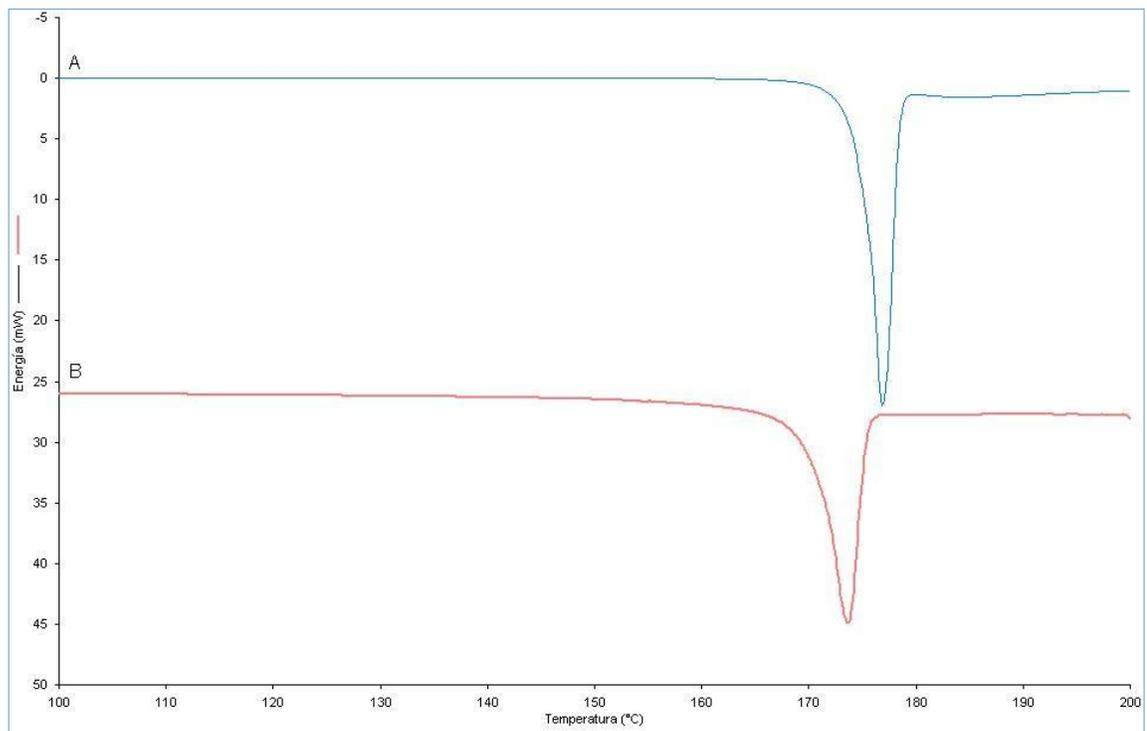


Figura 7. CDB de los principios activos, A) glibenclamida original y B) Polimorfo

Los termogramas obtenidos por CDB de la glibenclamida original (Figura 7 A), muestra una sola señal endotérmica a los 176.5 °C y un energía de fusión de 83.40 J/g. Mientras que el polimorfo (Figura 7 B) presenta un punto de fusión a los 175 °C con energía de fusión de 88.00 J/g.

Cada sólido muestra un punto de fusión definido y característico; sin embargo, el polimorfo presenta una energía de fusión más elevada que el activo original a pesar de mantener una temperatura de fusión menor, esto indica que se requiere una mayor cantidad de energía para separar los enlaces formados en el polimorfo. Durante todo el proceso se tomaron muestras de los principios activos para verificar que los puntos de fusión fueran consistentes y prever una transición de estado.

7.2.3 Espectrofotometría de infrarrojo (IR)

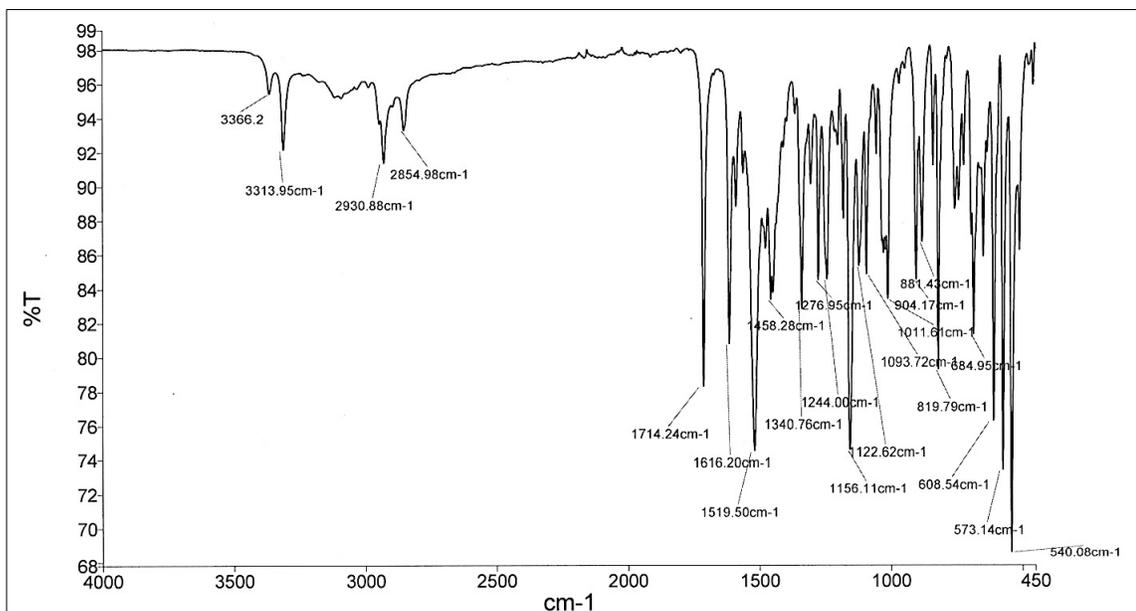


Figura 8. Espectro (IR) de infrarrojo de glibenclamida original

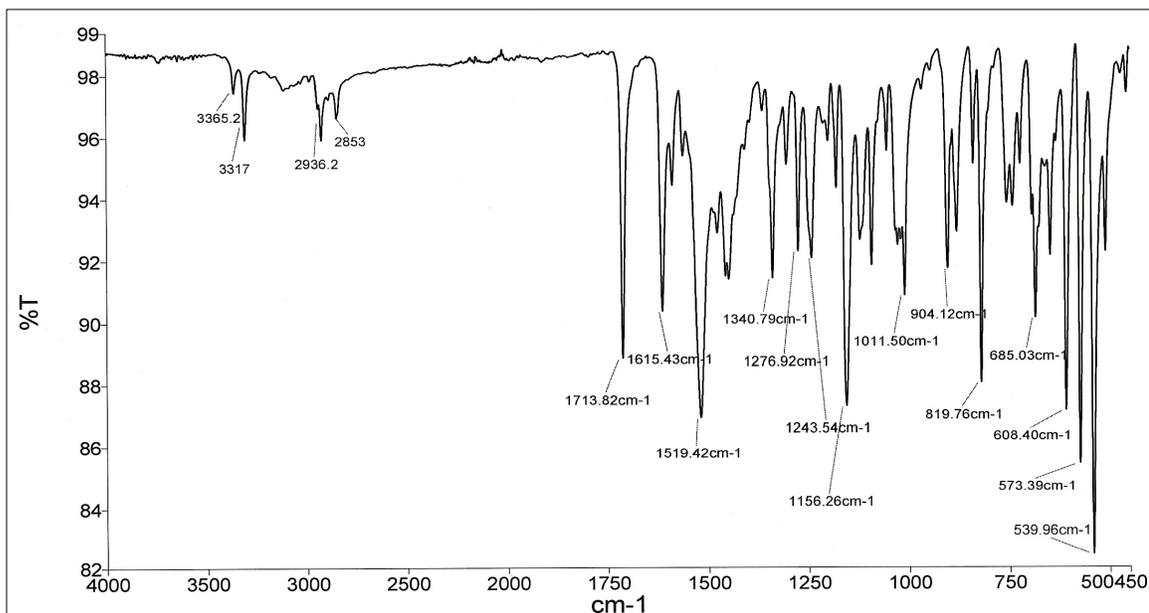


Figura 9. Espectro (IR) de infrarrojo del polimorfo de glibenclamida

Tabla 5. Datos de Espectrometría de Infrarrojo (IR) de glibenclamida (cm^{-1})

<i>Material</i>	NH (ν) Urea	NH (δ) amida 2 ^a	C=O (ν) Urea	S=O (ν) Sulfonamidas
<i>GB_Original</i>	3313	1519	1616	1156, 1340
<i>GB_Polomorfo</i>	3317	1519	1615	1156, 1340

(ν) Stretching: Vibraciones de alargamiento

(δ) Bending: Vibraciones de deformación

Los espectros IR son casi idénticos (Figura 8 y 9), la ligera variación en el enlace N-H de la urea, no es significativa (Tabla 5). No obstante, los cambios en las intensidades de los picos indican una mayor exposición de los grupos polares en la glibenclamida original, lo que supone mayor facilidad para formar puentes de hidrógeno y por consiguiente una mejor solubilidad.^{8,32,33}

7.2.4 Distribución de tamaño de partícula

El estudio de la distribución de tamaño de partícula se llevó a cabo mecánicamente por tamizado. La distribución obtenida se presenta en la Figura 10. La glibenclamida original se retuvo en mayor porcentaje (79.1%) en la malla 60 (D, 0.250mm), lo que la clasifica como un sólido semigrueso²⁵, aunque se puede apreciar una variedad de tamaños en su contenido. Esta variedad puede darle una ventaja a las propiedades flujo y compresión ya que, las partículas más pequeñas ayudan a promover las interacciones inter-particulares de las más grandes originando una cohesividad adecuada y la fractura de las partículas más grandes puede originar un comprimido más estable.

Mientras que el polimorfo, al retenerse en su mayoría en la malla 200 (G, 0.074mm), es catalogado como un sólido muy fino que no presenta tanta diversidad en la distribución de tamaño.²⁵ Las partículas tan pequeñas suelen presentar mayores fuerzas de cohesión lo que limita el deslizamiento de la cama de polvo, dificultando el mezclado y requiriendo mayor presión para la formación de comprimidos.

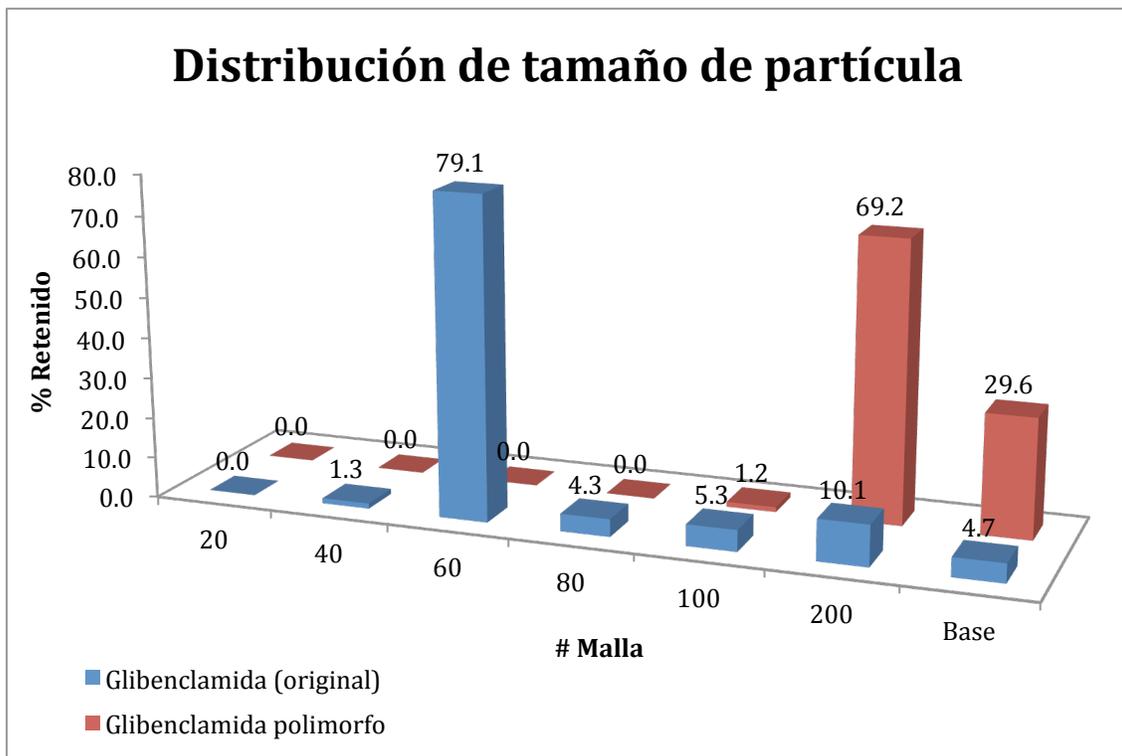


Figura 10. Distribución de tamaño de partícula de los activos por tamizado

7.2.5 Disolución intrínseca y solubilidad

Tanto la disolución intrínseca como la solubilidad se determinaron en una solución amortiguadora de fosfatos pH 9.5. Los valores obtenidos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Solubilidad y Disolución Intrínseca de los activos		
	Solubilidad ($\mu\text{g/mL}$)	IDR ($\text{mg/cm}^2/\text{min}$)
Glibenclamida (original)	11.69	0.1185
Glibenclamida (polimorfo)	8.54	0.2054

La solubilidad implica la disolución de las partículas en un medio; es decir, que cada partícula en contacto con el medio presenta su propia capa de difusión y esta depende del tamaño y forma de partícula para saturar el medio. La glibenclamida original presenta una mayor solubilidad como consecuencia de la diversidad en la distribución de tamaño de partícula y la menor cantidad de energía (83.4 J/g) requerida para “ceder” las moléculas superficiales al medio. Mientras que el polimorfo, a pesar de tener un tamaño de partícula menor, requiere mayor energía para la disolución de sus moléculas (88 J/g) lo que obstaculiza la saturación del medio en un tiempo dado.³⁴

Ahora bien, en la prueba de disolución intrínseca la superficie y agitación son constantes y el aparato de Wood genera una capa de difusión debajo de la base del disco y el líquido adquiere un movimiento rotativo que le permite extenderla en el medio de disolución. Bajo estas condiciones, el polimorfo presenta una velocidad de disolución mayor a la del activo original.³⁴

7.3 Propiedades reológicas de los polvos

Tabla 7. Propiedades reológicas de los activos y su formulación						
	AR	VF	Criterio	IC	IH	Criterio
Glibenclamida (original)	0	0	No fluye	23	1.29	Aceptable
Glibenclamida (polimorfo)	0	0	No fluye	12	1.14	Bueno
PROSOLV EASYtab SP® + Glibenclamida	22	4.38	Excelente	16	1.19	Bueno
PROSOLV EASYtab SP® + Glibenclamida (polimorfo)	24	4.14	Excelente	18	1.22	Aceptable

AR: Ángulo de reposo (°), VF: Velocidad de Flujo (g/seg)

IC: Índice de Carr (%), IH: Índice de Hausner (%)

En la Tabla 7 Se muestran los valores obtenidos para las propiedades de flujo de los principios activos y sus mezclas con el co-procesado PROSOLV EASYtab SP®. Ambos fármacos presentaron problemas en su manipulación debido a la adhesión de partículas muy finas en las superficies, pero las pruebas realizadas confirman que éstas por si solas no fluyen.

Los índices de compresibilidad y compactabilidad (IH, IC), reflejan la distribución espacial entre las partículas y sus interacciones. Inicialmente el polimorfo exhibe una mayor reducción en el espacio interparticular, ya que su menor tamaño y su forma columnar le permite un mejor acomodo de las partículas en los espacios

vacíos durante la prueba de densidad compactada. Mientras que la glibenclamida comercial conserva ciertos vacíos por las variantes en sus tamaños. Sin embargo, al realizar el mezclado con las partículas finas del co-procesado, estos espacios son aprovechados proporcionándole mejores propiedades de compactabilidad al reducir las distancias para la interacción entre sus partículas.

Las mezclas de los fármacos con el co-procesado para compresión directa, se realizaron en proporción 1:3, respectivamente. La mezcla con glibenclamida comercial favorece sus propiedades de compresibilidad y su velocidad de flujo. Mientras que la mezcla con el polimorfo disminuye la compresibilidad y el ángulo de reposo. Esto se explica por el tamaño de partícula tan pequeño que presenta el polimorfo; ya que entre más pequeña sea la partícula existirá mayor cantidad de interacciones inter-particulares lo que dificulta su movilidad.² Sin embargo, las propiedades resultantes de las mezclas favorecen su uso para la compresión directa.

7.4 Interacción fármaco-excipiente

En la Figura 11 se muestran los termogramas correspondientes a las mezclas de las distintas formas de glibenclamida con el co-procesado PROSOLV EASYtab SP®. Los valores correspondientes a los puntos de fusión y sus entalpías de fusión se presentan en la Tabla 6 en forma comparativa.

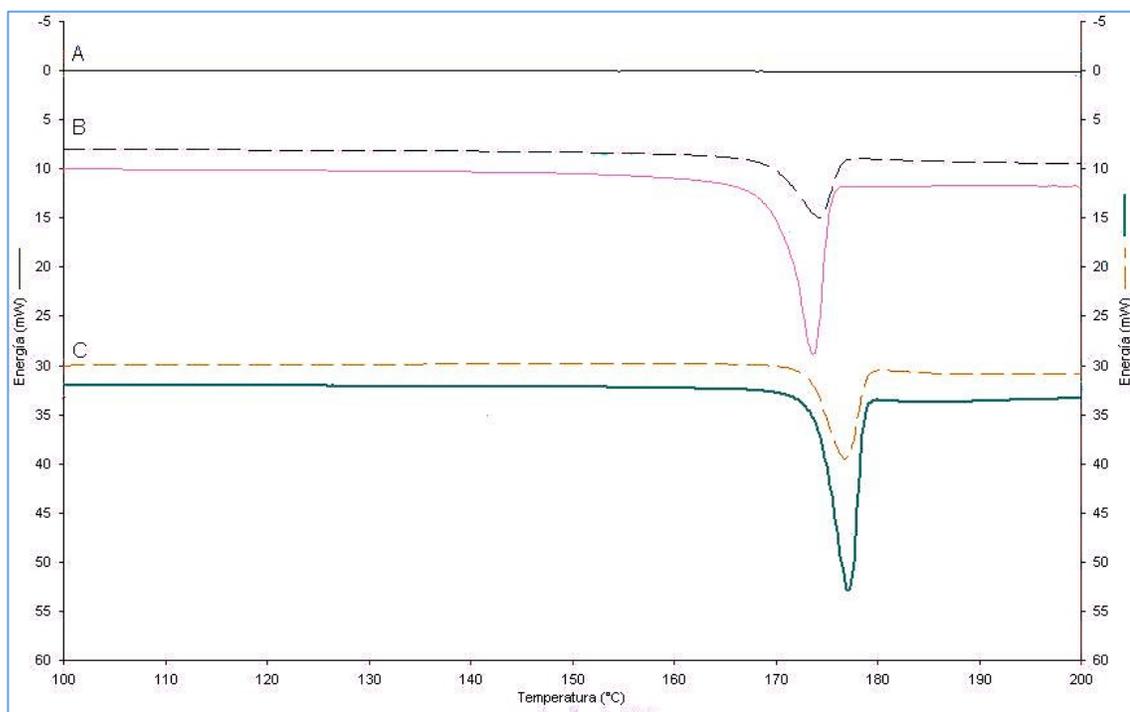


Figura 11. CDB, termogramas de los principios activos, el co-procesado y sus mezclas (___) Cristales solos, (----)Mezclas (1:3). A-PROSOLV EASYtab SP®, B-Polimorfo, C-Glibenclamida (original)

La primera endoterma, corresponde al barrido realizado únicamente al co-procesado, éste no posee ninguna señal intensa que pudiera intervenir con la determinación del fármaco. En las siguientes curvas térmicas se muestran con líneas sólidas los termogramas correspondientes a los principios activos sin mezclar y en líneas punteadas sus mezclas con el PROSOLV EASYtab SP®. Se puede observar que la temperatura de fusión de los fármacos se mantiene en todos los casos y no presentan deformación que implique una interacción entre estos con el co-procesado. La endoterma del polimorfo exhibe un desplazamiento del pico, como se muestra en la Tabla 8, pero al no ser mayor a 10 °C se considera que no hay interacción y que este movimiento puede deberse a variaciones en el mezclado manual de las muestras.

Tabla 8. Parámetros térmicos de los activos y sus mezclas con PROSOLV EASYtab SP®

Activo	Temp pico (°C)		Temp inicio (°C)		ΔHf (kJ/mol)	
	Solo	Mezcla	Solo	Mezcla	Solo	Mezcla
GB_original	176.5	176.8	173.7	173.3	0.083	0.05
GB_Polimorfo	175.0	175.5	172.1	172.8	0.088	0.1

7.5 Producción de tabletas

Tabletas de glibenclamida (original)

Inicialmente se pesaron los polvos (principio activo y co-pocesado) y se colocaron en un mezclador de corazas gemelas durante 20 minutos a 40 rpm. Después se traspasó la mezcla obtenida a la tolva de la tableteadora PICCOLA y se ajustó para un peso de 160mg por tableta y una dureza entre 7 y 8 kp. Durante el tableteado se tomaron muestras aleatoriamente para realizar la variación de peso y se mantuvo vigilado el flujo del polvo; el cual, no mostró problemas de aglomeración. Finalmente, se obtuvo un rendimiento de 92.03% de producción (3658 tabletas).

Tabletas de glibenclamida (polimorfo)

Para la producción de este lote, se utilizaron los mismos ajustes de la producción anterior. Se le dio un mezclado de 20 min a 40 rpm y se procedió a la producción de las tabletas. El polvo no presentó problemas de flujo; sin embargo, en esta ocasión el ajuste en el peso y dureza de las tabletas se realizó en varias ocasiones durante el proceso de tableteado, esto pudo deberse al cambio de

activo, ya que un menor tamaño de partícula requiere mayor presión para producir una deformación plástica. Finalmente se tuvieron que hacer ajustes de dureza más precisos y una velocidad de producción más lenta. Obteniendo un rendimiento final del 83.90% (3356 tabletas).

7.5.1 Evaluación de las formas cristalinas en las tabletas

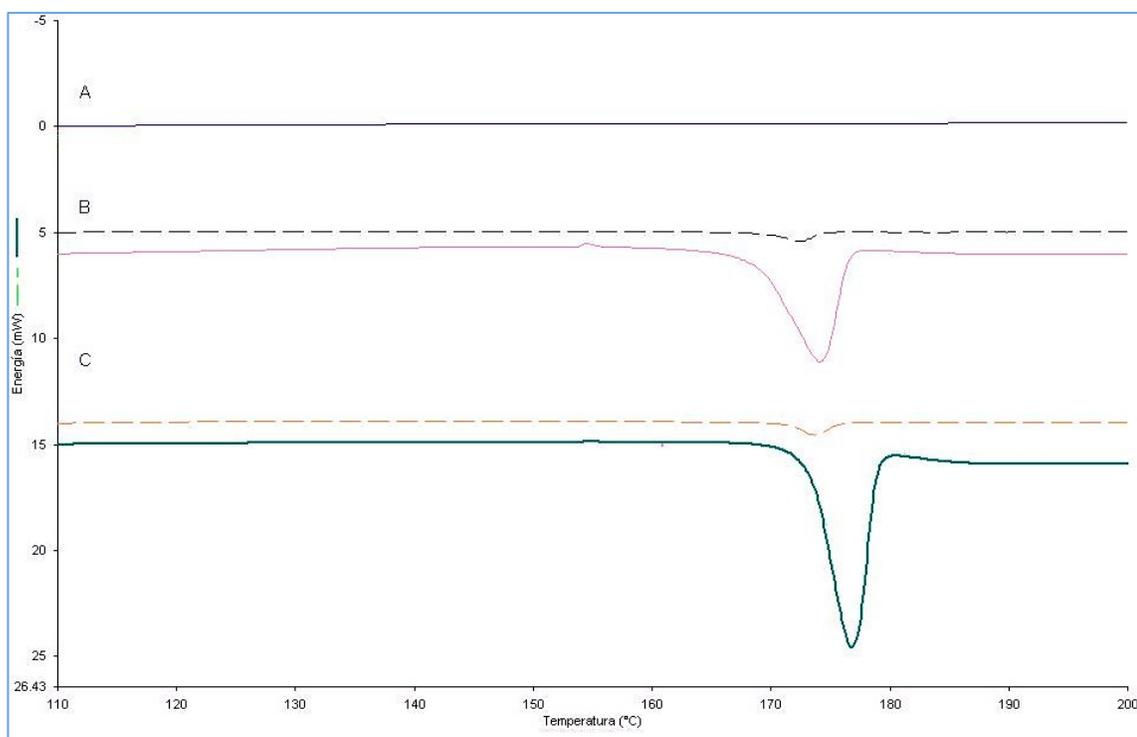


Figura 12. CDB. Termogramas comparativos de los principios activos solos (___) y en tableta (---). A-PROSOLV EASYtap SP®, B-Polimorfo, C-Glibenclamida (original)

Con el propósito de confirmar la presencia del polimorfo y que no existieran cambios de estado durante la producción de las tabletas, se realizaron barridos por CDN de los principios activos solos y las tabletas correspondientes. En la Figura 12 se presentan los termogramas obtenidos. Las líneas punteadas

corresponden a las tabletas, en ellas la señal del principio activo es muy débil, debido a la mezcla y proporción en la que se encuentran.

7.5.2 Apariencia

Tabletas de Glibenclamida (original)

Las siguientes imágenes fueron tomadas con un estereoscopio a 2x y 4x para observar la superficie de las tabletas obtenidas (Figura 13. A, B). En ellas, se advierte una porosidad general y se aprecian brillantes. También se puede notar que la orilla de la tableta presenta un picado pero de manera general tienen una superficie sólida y uniforme.

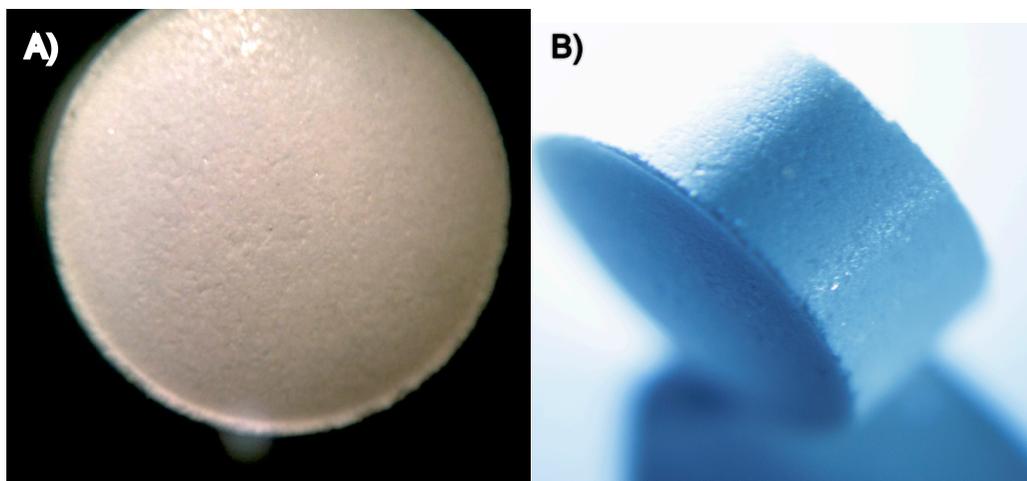


Figura 13. Tableta de Glibenclamida (original) a 2x: A) cara frontal, B) cara lateral.

Tabletas del polimorfo de glibenclamida

Las tabletas obtenidas del polimorfo manifiestan una falta de solidez en sus bordes, lo que les confiere un aspecto de deterioro, como se observa en la Figura

14. En ella, se distingue una porosidad irregular y mayor que en las tabletas de glibenclamida (original).

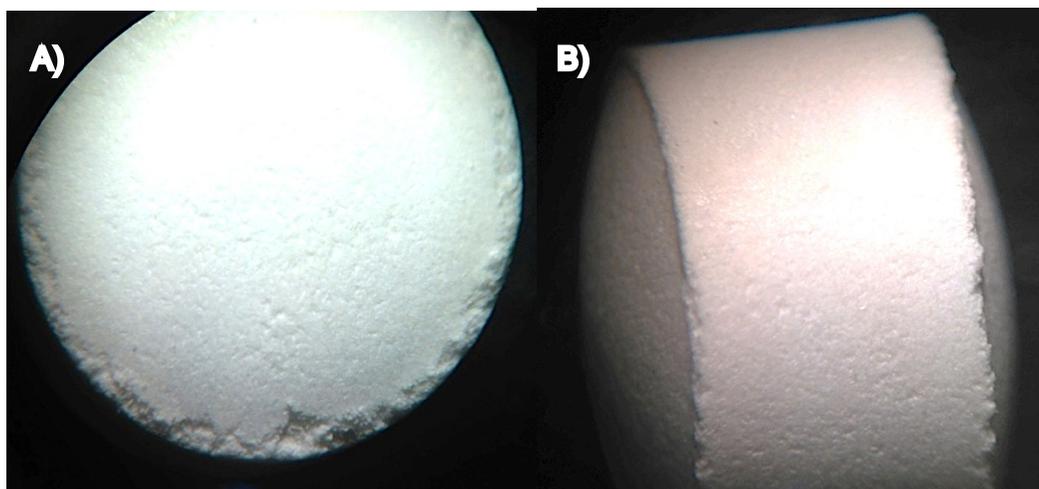


Figura 14. Tableta de Glibenclamida (polimorfo) a 2x: A) cara frontal, B) cara lateral.

7.5.3 Control de calidad de las tabletas

Tabla 9. Pruebas de control de calidad en tabletas

Pruebas	Glibenclamida (original)	Glibenclamida (polimorfo)	Especificación FEUM 11 ^a ed.
Variación de peso (mg)	161.0 ± 1.1	160.2 ± 1.7	160 ± 8
Valoración (%)	77.8 ± 6.9	79.6 ± 5.6	90% - 110%
Friabilidad (%)	0.092	0.099	< 1.0
Desintegración (seg)	11 ± 1	11 ± 1	< 5min
Dureza (kp)	7.56 ± 0.36	7.07 ± 0.50	7 - 8
Disolución 45min (%)	78	72	70
Uniformidad de dosis (%)	25.11	26.63	< 15

La primera diferencia observada entre los lotes fue su producción es la pérdida de materia superficial en las tabletas, que se conoce como “picado o picking”, este tipo de apariencia se considera un defecto mayor en la industria. Los defectos mayores no producen consecuencias a la salud, pero afecta la eficiencia del producto. Las principales causas del picado en las tabletas son el alto contenido de humedad en el polvo, una lubricación pobre, exceso de aglutinante o punzones dañados.³⁵

Así mismo, se debe recordar que el tamaño de partícula juega un papel importante durante todo el proceso. Desde las pruebas reológicas, pese a no tener una diferencia muy grande entre los polvos, el índice de compresibilidad de la mezcla con el polimorfo era más bajo. Aún cuando el tamaño de partícula más pequeño presenta mayor oportunidad de formar interacciones bajo presión, también exige una presión mayor para su compresión. El aumento de presión reduce la porosidad de la tableta, pero también incrementa la deformación plástica de las partículas y cuando la tableta es expulsada de la matriz, estas energías elásticas generan un “rebote” que debilita los enlaces formados durante la compresión; reduciendo la dureza del comprimido.^{13,36}

Ahora bien, durante la compresión las paredes de los punzones también ejercen presiones radiales sobre el polvo y generan zonas de mayor densidad. Usualmente la zona con menor densidad es el centro del comprimido, pero en este caso la apariencia de las tabletas nos indican que el borde también carece de cohesión, lo que podría adjudicarse al diseño del punzón o a que el tamaño de

partícula tan fino no llena la matriz de manera homogénea ocasionando que las orillas queden vacías durante la compresión. La principal consecuencia de estas zonas con menor densidad es la pérdida en la calidad de imagen de las tabletas durante su acondicionamiento.³⁶

Tabla 10. Contenido de humedad (%)

Muestra	%H
GB Polimorfo	0.25
GB (original)	0.32
GB Polimorfo Tableta	3.67
GB (original) Tableta	3.72

Por otra parte, la humedad dentro de una formulación juega un papel importante, ya se ha mencionado que ésta puede favorecer la formación de enlaces entre partículas de los polvos y al mismo tiempo incrementar la dureza de un comprimido. No obstante, la cantidad de humedad presente durante la compresión (mayor a 2.5%) puede reducir la dureza de las tabletas obtenidas por la formación de varias capas de agua en la superficie de las partículas, debido a que el aumento de capas reduce las fuerza de atracción de las mismas al aumentar la energía elástica.¹⁵ Las tabletas de glibenclamida (original) presentaron mayor contenido de humedad (Tabla 10); sin embargo, la superficie de los cristales del polimorfo tienen un apariencia lisa (Figura 6. B), fomentando la creación de capas de agua. En tanto que la glibenclamida (original) es de superficie más porosa (Figura 6. A); lo que ayuda a que el agua entre capilarmente en contacto con las moléculas fortaleciendo los enlaces formados entre partículas.

Los controles de calidad presentados en la Tabla 9 no presentan gran diversidad. El peso de las tabletas en cada lote se muestra en la Figura16 en la que se aprecia que las tabletas que contienen el polimorfo mantienen un peso menor al promedio y que la variabilidad de sus pesos es mucho mayor que las tabletas de glibenclamida (original). Pese a esto, ambos lotes se mantienen dentro de los límites y su promedio es aceptable. No obstante, tratándose de un fármaco con dosis bajas y considerando que la cantidad de excipiente es mayor en la composición de la tableta, la variación de peso no guarda relación con el contenido del activo. Para ello, se valoraron 10 unidades de cada lote, de manera independiente.

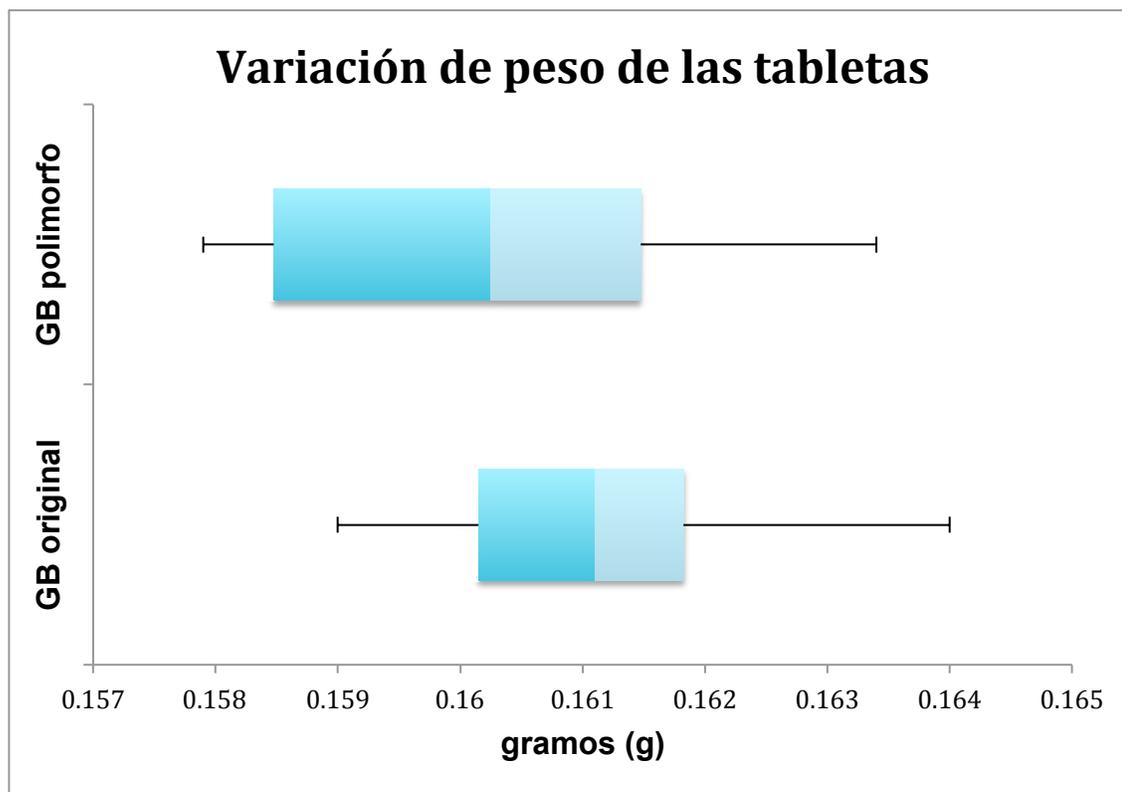


Figura16. Variación de peso de los lotes producidos

La valoración de tabletas se realizó por adición de estandar. La FEUM 11° ed. indica que el contenido de las tabletas de glibenclamida debe ser no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad indicada en el marbete. Ambos lotes se encuentran por debajo del 80% del contenido, posiblemente esto se deba a problemas en la homogeneidad del mezclado.

Las tabletas no presentaron problemas de decapamiento o fractura durante las pruebas de friabilidad, esto indica que las partículas de la formulación presentan buena cohesividad y resistencia para su manipulación post-producción. A pesar de que las tabletas de ambos lotes resisten la abración, en la Figura 17 se aprecian las diferencias en la dureza presentada en cada lote.

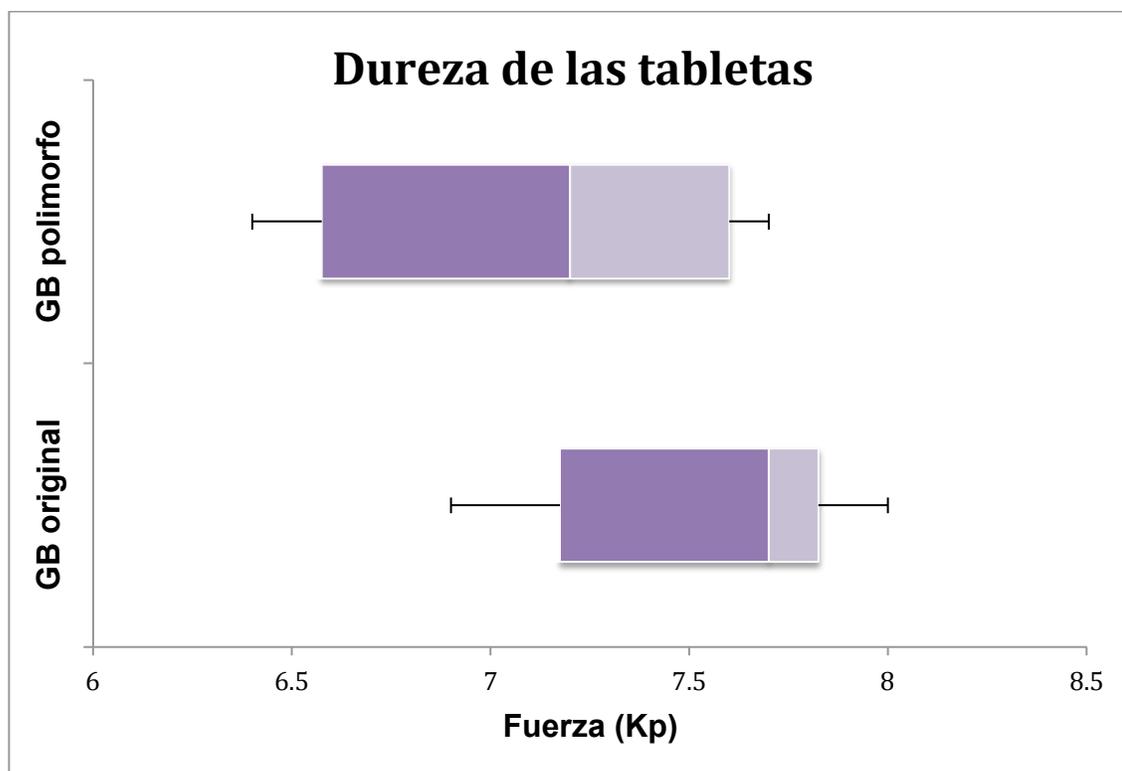


Figura 17. Distribución de la dureza de las tabletas de ambos lotes

Las tabletas del polimorfo tienen mayor variación en sus durezas y su distribución es más grande, con cierta tendencia a una dureza de 6.5 a 7 kp. En el caso de las tabletas de glibenclamida (original), éstas exhiben una variación menor en sus durezas con tendencia menor a la media, de 7 a 7.5 kp. Es factible que las disimilitudes entre la dureza de los lotes se deban al contenido de humedad, ya discutido anteriormente, a la presencia de planos de deslizamiento o “slip planes”. Los planos de deslizamiento son líneas que se encuentran a lo largo de un cristal y que influyen en la dureza y la deformación plástica que éste presentará. La deformación plástica, en presencia de planos de deslizamiento, altera la forma de un cuerpo sin modificar su volumen; de esta manera, la presión requerida para generar una fractura o la misma deformación plástica, cambia. Como resultado, se tiene una gran diversidad en las durezas del polimorfo durante su producción.^{37,38}

La formulación de un medicamento ha tomado importancia para la optimización del producto, ya sea para mejorar sus características de compresión o la liberación del principio activo. Actualmente, en el mercado se encuentran varios productos con la mezcla de excipientes que más se adecuen a las necesidades de cada producto. En este proyecto se trabajó con PROSOLV EASYtab Nutra®, que es un agente de compresión directa que utiliza un superdesintegrante para ayudar a mejorar los tiempos de disolución de las tabletas. Dado que las formulaciones finales contienen en mayor proporción al co-procesado los tiempos de desintegración y disolución son similares. La diferencia en el porcentaje disuelto en la prueba de disolución se debe a la solubilidad que presenta la glibenclamida re-cristalizada de acetona en el medio de disolución.

7.6 Perfil de disolución

La disolución se basa en el hecho de que un fármaco debe estar disuelto para ser absorbido y los estudios de disolución evalúan el efecto de la formulación y las variables del proceso en la biodisponibilidad del fármaco.³⁹

Como se muestra en la Figura 18 la relación que guardan los perfiles de ambos lotes es parecida. El tiempo medio de disolución (TMD) obtenido para los lotes son de 17.7 minutos para las tabletas de glibenclamida (original) y 14.3 minutos para las tabletas del polimorfo. No obstante, el valor de $f_2=63.56$ concluye que los perfiles son similares.⁴⁰

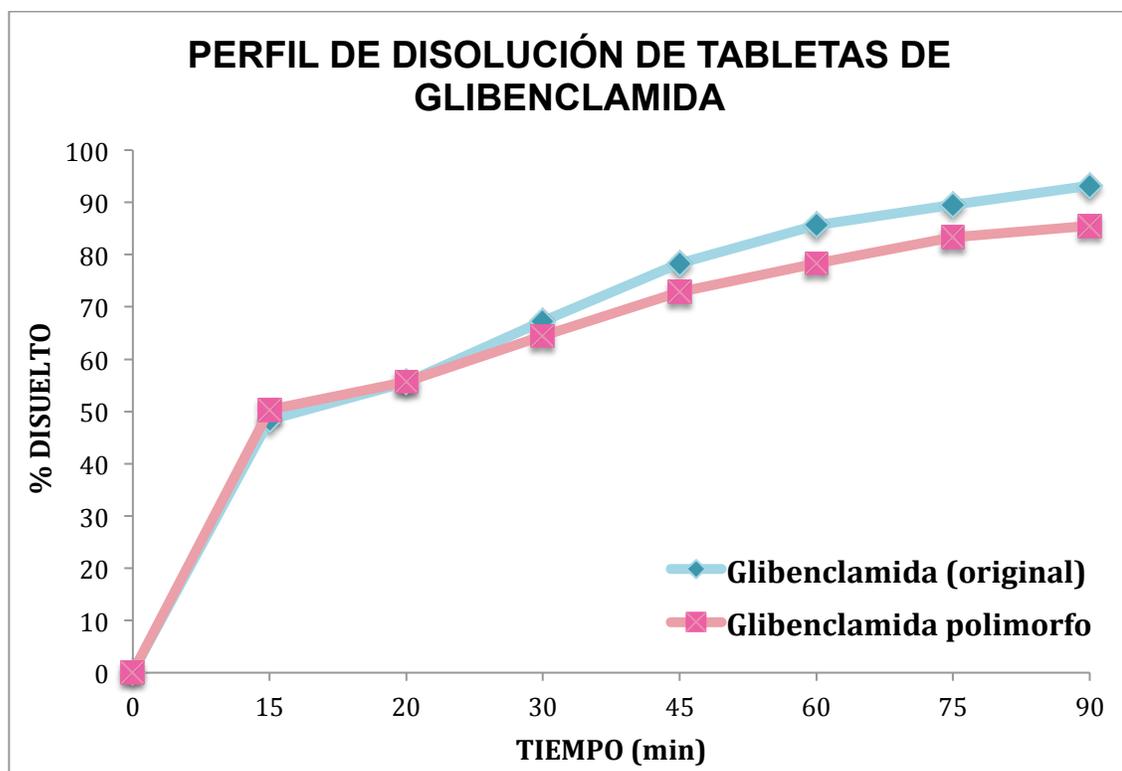


Fig.18 Comparación de los perfiles de disolución de las tabletas

Se han realizado estudios sobre el efecto del tamaño de partícula en la disolución de glibenclamida. En ellos, reporta que todos los tamaños de partícula presentan su propio porcentaje de disolución a un tiempo dado. Sin embargo, concluye que los tamaños de partícula menores a $172\mu\text{m}$ presentan un porcentaje disuelto más elevado.¹⁸ Sin embargo, el polimorfo presenta un tamaño de partícula menor a 100 mcm , pero su porcentaje disuelto no concuerda con estas conclusiones. Sin olvidar que el hábito cristalino y la conformación de las moléculas dentro de él, también influyen en la disolución, el rezago que se observa en la curva de liberación del polimorfo puede deberse a la baja solubilidad que éste tiene en comparación con la glibenclamida (original).⁴¹

8. CONCLUSIONES

El estado sólido de un principio activo puede modificar las propiedades físicas, químicas y mecánicas de las partículas afectando la manufactura y calidad de las tabletas.

De acuerdo con los resultados obtenidos se puede concluir que:

- 1) Es posible la generación de un polimorfo modificando las condiciones de cristalización
- 2) Los análisis térmicos, vibracionales (IR) y la disolución intrínseca son eficaces y económicos para la caracterización de un polimorfo
- 3) Los cambios en el hábito cristalino y la estructura interna de un polimorfo modifican el comportamiento reológico de un polvo
- 4) La influencia del estado sólido de la glibenclamida en la producción de tabletas es considerable; sin embargo, los controles de calidad aplicados a las tabletas no muestran diferencias significativas
- 5) Las alteraciones en la producción de tabletas con un polimorfo resaltan la importancia de realizar estudios de pre-formulación y lotes piloto para pronosticar el comportamiento de los activos en estado sólido en la fabricación de medicamentos

9. REFERENCIAS

1. Florence AT, Attwood D. Physicochemical Principles of Pharmacy In Manufacture and Clinical Use. 6^a ed; Pharmaceutica Press, UK
Zhou D. Qiu Y. Understanding Material properties in pharmaceutical product development and manufacturing: powder flow and mechanical properties. JVT. 2010:65-77.
2. Braga D, Grepioni F, Maini L, Polito M. Crystal Polymorphism and Multiple Crystal Forms. Springer; Italy. 2009
3. Bailey B., Patterson J. Solid-State Physics. 2^a Ed. USA: Springer; 2010
4. Valenzuela C. Química General. Introducción a la Química Teórica. España: Universidad de Salamanca; 1995
5. Singhal D, Curatolo W. Drug Polymorphism and Dosage Form Design: a Practical Perspective. Adv. Drug Deliv Rev. 2004; 56: 335-347.
6. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3rd Edition. USA: Infoma Healthcare; 2007
7. Prohens R, Puigjaner C. Polimorfismo en la industria farmacéutica. El farmacéutico. Abr 2007;373:58-68
8. Byrn S et al. Solid-State Pharmaceutical Chemistry. American Chemical Society. 1994; 6: 1148-1158
9. Aulton M, Taylor K. Aulton's Pharmaceutics: The design and manufacture of medicines. 4^a Ed. Elsevier: London; 2013
10. He X. Integration of physical, chemical, mechanical, and biopharmaceutical properties in solid oral dosage form development. In: Design, development and Scale-up of formulation and process. ELSEVIER; 2009 p.409-441
11. Sun C, Grant D. Influence of Crystal Structure on the Tableting Properties of Sulfmirazine Polimorphs. Pharm Res. 2001 18 (3): 274-280
12. Sinka IC, Motazedian F, Cocks ACF, Pitt KG. The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. Powder Technol. 2009;189:276-284.
13. Boniatti J et. al. Galenic approaches in troubleshooting ag glibenclamide Tablet adhesión in compression machine punches. Saudi Pharm J. Elsevier;

-
- 2014; 22: 445-453
14. Nokhodchi A, Rubinstein M, Larhrib H, Guyot J. The effect of moisture content on the energies involved in the compactación of ibuprofen. *Int J of Pharm. Elsevier.* 1995; 120:13-20
 15. Oduola AR. Evaluation of tableting properties of native and modified starches [dissertation]. Ahmadu Bello University, Zaria 2012
 16. Tebar MF, Escobar JF. *Diabetes Mellitus en la práctica clínica.* Editorial Medica Panamericana. Buenos Aires. 2009; 141-145
 17. Harun K, Mustafa M, Alisa S. Effect of particle size on the dissolution of glibenclamide. *Int J Pharm and Pharm Sci. Academic science.* 2013; 5 (3): 775-779
 18. *Diccionario de especialidades farmacéuticas DEF: PLM México.* 2016 [consultado 23-01-16] disponible en: <http://www.medicamentosplm.com>
 19. Cirri M et al. Development of glyburide fast-dissolving tablets based on the combined use of cyclodextrins and polymers. *Drug Dev Ind Pharm* 2009 35:1, 73-82
 20. Shazly G, Mahrous G. Assessment of the Physicochemical Properties and In Vitro Dissolution of Glibenclamide Tablets Marketed in Saudi Arabia. *Dissolut Technol.* 2014: 61-66
 21. Malamantaris s. Panagopoulou-Kaplani A. Preparation and characterisation of new insoluble polymorphic form of glibenclamide. *Int J Pharm. Elsevier.* 200;195:239-246.
 22. Rodríguez MS, Luna J, Carlucci A, Bregni C. Relación de Estabilidad Termodinámica Relativa entre Polimorfos de Glibenclamida. *Acta Farm Bonarense.* 2004; 23(2): 169-175.
 23. Chieng N. Et al. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. *J of Pharm Biomed Anal. Elsevier.* 2011;55:618-644.
 24. Ahmed J et al. A review on Immediate Release Tablet Dosage Form. *Int J Pharm and Pharm Res.* 2015, 2(3): 1-17
 25. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
-

-
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Decimoprimer ed. México: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
26. Hirata S. Evaluación de agentes de compresión directa. [Tesis] México. Universidad Nacional Autónoma de México; 2005
27. Yu XL et al. Scientific considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications. *Pharmaceutical research*. 2003; 20 (4): 531-536.
28. Rasenack N, Müller B. Crystal habit and tableting behavior. *Int J of Pharm*. Elsevier. 2002; 244: 45-57
29. Antikainen O, Yliruusi J. Determining the compression behavior of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile. *Int J of Pharm*. Elsevier. 2003; 252:253-261
30. Applied Metallurgy: Introduction to the engineering properties of steels [Internet][consultado 14-03-16] Disponible en: <http://fgg-web.fgg.uni-lj.si/~/pmoze/esdep/master/wg02/t0310.htm>
31. Donahue M, Wells D, Bronw C. Understanding infrared and Raman Spectra of Pharmaceutical Polymorphs. *American Pharmaceutical*. 2011; 14(2)
32. Byrn S, Mckenzie A, Hassan M, Al-Bard A. Conformation of Glyburide in the solid state and in solution. *J Pharm Sci*. 1986; 75 (6): 596-600
33. Haider S, Syed E. Quality operations procedures for pharmaceutical, API, and biotechnology. Taylor & Francis Group. US. 2012
34. Qui Y, et al. Developing Solid Oral Dosage Forms. 2ª ed. UK: Elsevier; 2017
35. Hiestand E, Wells J, Peot C, Ochs J. Physical Processes of Tableting. *J Pharm Sci*. 1997; 66(4):510-519
36. Morris J. Defects in Crystals In: *Material Science*. 76-107
37. Hernández A.H, Espejo M. E. Mecánica de fractura y análisis de falla. Universidad nacional de Colombia, Sede Bogotá. Colombia: 2002
38. Singh S, Srinivasan K, Gowthamarajan K, Narayan G .Development and validation of discriminatory dissolution procedure for poorly soluble glyburide. *Asian J of Pharm*. 2010; 205-212
-

-
39. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.
 40. Hossain M, Nawreen A, Sohel M. Formulation Development and In Vitro Evaluation of combination Product of Glyburide and Metformin Hydrochloride Tablet. Bangladesh Pharm J. 2013; 16(2): 195-203
 41. Newman AW, Byrn SR. Solid state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. Drug Discov Today. 2003;8(19): 898-905.
 42. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.