



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

"EFECTO DEL CONTENIDO DE AMORFO, MEDIDO POR
CALORIMETRÍA DIFERENCIAL, SOBRE LA DISOLUCIÓN
INTRÍNSECA Y ALGUNAS PROPIEDADES
REOLÓGICAS DEL NIMODIPINO"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A
AUREA VANESSA MORENO NEYRA

MÉXICO D.F.

ABRIL 2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	i
I. GENERALIDADES.....	1
A. Disolución.....	1
1. Reseña histórica de disolución.....	1
2. Disolución intrínseca.....	2
a. Aparato de Wood.....	3
B. Cristalización.....	5
1. Fundamentos teóricos.....	6
2. Polimorfismo.....	7
3. Amorfismo.....	7
a. Métodos empleados para obtener amorfos.....	8
C. Análisis térmico.....	9
1. Definición.....	9
2. Reseña histórica del análisis térmico.....	10
a. Fundamento termodinámico.....	10
3. Clasificación de las técnicas más utilizadas en el análisis térmico	10
a. Termogravimetría (TGA).....	10
b. Análisis Térmico Diferencial (DTA).....	11
c. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	12
D. Humedad.....	24
E. Reología de polvos.....	24
F. Nimodipino.....	26
II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
III OBJETIVOS.....	28
A. Objetivo General.....	28
B. Objetivos Específicos.....	28
IV. HIPÓTESIS.....	29
V. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	29
A. Equipo.....	29
B. Material.....	29
C. Reactivos.....	29
D. Procedimiento.....	30
VI. RESULTADOS.....	35
A. Análisis térmico.....	35
B. Pureza del nimodipino.....	36
C. Nimodipino Amorfo.....	37



D. Comportamiento térmico del nimodipino a diferentes concentraciones..	37
E. Contenido de amorfo del nimodipino determinado por calorimetría diferencial de barrido	51
F. Disolución Intrínseca	53
G. Absorción de humedad	60
H. Propiedades Reológicas.....	61
VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	62
VIII. CONCLUSIONES.....	68
IX. PROPUESTAS.....	68
X BIBLIOGRAFÍA	69



INTRODUCCIÓN

En la formulación de productos farmacéuticos se debe conocer las características fisicoquímicas tanto del fármaco como de los excipientes, ya que en conjunción una con las otras, tienen una influencia desde el proceso de fabricación hasta el producto final. Es de vital importancia conocer las características de los polvos para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas en la etapa de preformulación, ya que los parámetros evaluados influyen directamente en la elección de una formulación así como en la elección del método de fabricación, disminuyendo problemas durante el proceso. Los parámetros comúnmente evaluados en la reología de polvos son: densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo e índice de compactación. La velocidad de disolución, estabilidad, biodisponibilidad y hasta el proceso de fabricación de un fármaco o producto es influenciada por sus propiedades en estado sólido: cristalinidad, amorfismo, polimorfismo, hidratación, solvatación, tamaño de partícula y área superficial.

El contenido de amorfo en una sustancia es de vital importancia conocerlo debido a que altera la velocidad de disolución, por lo que tiene un impacto en la biodisponibilidad, también en el proceso de fabricación debido a que cambia las características de densidad, flujo, estabilidad y compactación. La cantidad de amorfo puede verse alterada durante el proceso de síntesis como en la cristalización o por algún proceso de fabricación de alguna forma farmacéutica como es molienda y secado entre otros.

La calorimetría de barrido diferencial es considerado un método económico y sencillo, para determinar el contenido de amorfo, entre otros métodos como por ejemplo difracción de rayos X, determinación de área superficial, infrarrojo.



I. GENERALIDADES.

A. Disolución

1. Reseña histórica de disolución.

La disolución se define como el proceso por el cual una sustancia se dispersa molecularmente en otra que usualmente es una solución acuosa, la determinación experimental de la velocidad con la que el principio activo se disuelve bajo condiciones experimentales controladas.[1]

Las formas farmacéuticas sólidas, al ser administradas por vía oral requieren su disolución en los fluidos biológicos, para la posterior absorción del fármaco que permita su paso a la circulación sistémica. En la determinación de la velocidad de disolución de formas farmacéuticas sólidas, se deben considerar varios procesos fisicoquímicos, así como los procesos envueltos en la disolución de una sustancia pura.

En 1900 Brünner y Tolloczko estudiaron los factores que determinan la constante de velocidad de disolución de un sólido, en los cuales se demostró que dependía de la estructura fisicoquímica de sólido, el área superficial expuesta al medio, el tipo y velocidad de agitación, la temperatura del medio y finalmente el diseño del aparato de prueba. [2]

En 1904, Nerst y Brünner, tratan de explicar algunos principios básicos del fenómeno de disolución. Cuando un sólido se encuentra sumergido en un líquido en agitación constante, el líquido pasará a un lado del sólido con una velocidad dada. Ellos, midieron por primera vez el espesor de la capa de saturación concluyendo que la velocidad de las reacciones heterogéneas depende de la velocidad de difusión del equilibrio soluto-solución que se forma instantáneamente en la interfase. [3]

Hixson y Crowell en 1931, publicaron la ley de la raíz cúbica en la cual la velocidad de disolución de un sólido en un líquido se expresa en función del área superficial y la concentración. [4]

Esta teoría considera que la forma de la partícula es esférica y que la forma se conserva durante el proceso de disolución. Así mismo toma en cuenta que la disolución se lleva a cabo en la superficie del sólido, por lo que la agitación alrededor de la partícula



permanece constante en toda la superficie de tal manera que no existen puntos de estaticidad del líquido disolvente.

El primer experimento donde se investigó la correlación entre la actividad y la disolución fue realizado por Nelson en 1957, observando diferencias en las concentraciones y la duración de las diferentes sales de Teofilina comercialmente disponible. [5 -6]

En 1960, Levy y Hayes concluyeron que la incidencia de irritación local y la velocidad de absorción del ácido acetilsalicílico están en función de su velocidad de disolución. [7]

A finales de los 60's la biofarmacia fue establecida como una disciplina de importancia en las ciencias farmacéuticas. En la literatura proliferaron estudios con aspectos teóricos y prácticos sobre la disolución entre los que destacaron los diferentes diseños de los aparatos utilizados.

En 1962, Schroeter, et.al., observaron que no existía relación entre el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución, el nuevo parámetro utilizado como monitor de la biodisponibilidad. [8]

En base a ello, las autoridades consideraron la necesidad de incorporar la prueba de disolución al menos para fármacos que exhibían problemas de biodisponibilidad, por lo que la USP XVIII y la NF XIII incorporan la prueba de disolución como un requerimiento obligatorio para formas de dosificación sólidas.

La disolución puede ser descrita como una herramienta cualitativa que provee información valiosa acerca de la biodisponibilidad biológica de un producto farmacéutico.

La prueba de disolución parece hasta la fecha, ser la predicción más sensible y confiable de la biodisponibilidad y es una de las pruebas de control de calidad más importantes para fármacos y productos farmacéuticos.

2. Disolución intrínseca.

La prueba de disolución intrínseca es una herramienta en la funcionalidad y caracterización de fármacos y excipientes. La prueba de disolución intrínseca es definida como la disolución de una sustancia pura bajo la condición de área superficial constante. La prueba de disolución y biodisponibilidad de una sustancia es influenciada por sus propiedades en estado sólido: cristalinidad, amorfismo, polimorfismo, hidratación, solvatación, tamaño de partícula y área superficial.



La prueba de disolución intrínseca es dependiente de las propiedades del estado sólido. La prueba de disolución es también influenciada por factores extrínsecos, como son hidrodinámicos (ej. Aparato de prueba, velocidad de rotación, etc.) y condiciones de la prueba (ej. Temperatura, viscosidad del fluido, pH, fuerza del buffer en caso de compuestos ionizables). Por exposición el área de superficie de un material a un medio apropiado de disolución mientras se mantiene constante la temperatura, velocidad de agitación y pH la prueba de disolución intrínseca puede ser determinada. Comúnmente la disolución intrínseca es expresada en términos de mg por min por cm^2 . [9-10]

a. Aparato de Wood: Un típico aparato consiste de un punzón y dado fabricado de acero endurecido. La base de el punzón tiene tres orificios para tornillos que ajustan la base hecha de acero pulido, el dado tiene una cavidad de 0.1 a 1.0 cm de diámetro dentro del cual es colocada una cantidad medida del material cuya velocidad de disolución intrínseca será determinada. El punzón es entonces insertado en la cavidad del dado y el material es comprimido con una prensa, todo el polvo sobrante del comprimido debe ser retirado. El comprimido debe ser colocado a 3.8 cm de la base del vaso. El disco ya ensamblado deberá ser alineado para minimizar el bamboleo, y deberán ser evitadas las burbujas de aire sobre el comprimido o la superficie del dado. Si es posible las condiciones sink deberán ser mantenidas durante toda la prueba. La cantidad acumulada disuelta por unidad de tiempo es dada por la cantidad acumulada disuelta por punto de tiempo entre el área superficial expuesta (0.5cm^2). la regresión lineal deberá entonces ser realizada hasta cierto punto e incluyendo el tiempo mas allá del cual el 10% es disuelto. Ver figura 1.1 donde se muestran las partes del aparato de Wood. [9-10] La velocidad de disolución intrínseca de una muestra, en mg por min por cm^2 , es determinado por la pendiente o la regresión lineal. Ver figura 1.2

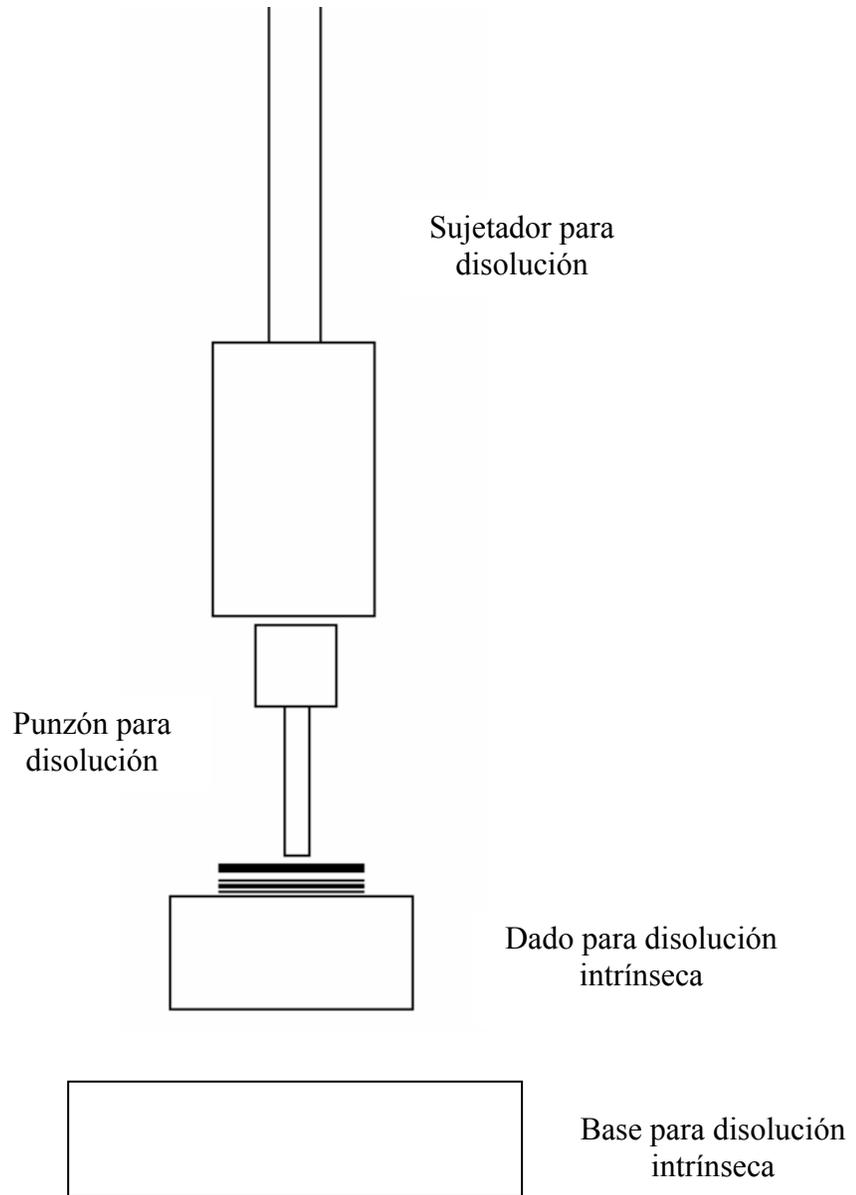
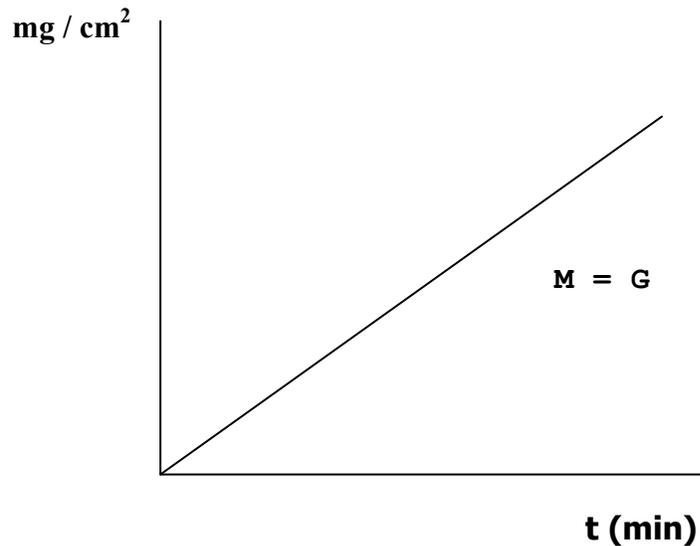


Figura 1.1 Aparato de Wood.



Donde G corresponde a la constante de velocidad de la disolución intrínseca.

Figura 1.2 Gráfica que muestra la pendiente del área contra concentración por área.

B. Cristalización.

Definimos un cristal como una partícula homogénea de sólido, en donde los elementos químicos constitutivos, átomos, moléculas o iones, están dispuestos según esquemas en el espacio que se repiten regularmente, formando un reticulado característico que puede ponerse en evidencia, por ejemplo, por técnicas como difracción de rayos X. Es así que el cristal aparece como la forma más organizada de la materia no viva, si los difractogramas son iguales.[11, 46]

Los cristales pueden presentarse en una gran variedad de formas. Para cada sustancia definida, sus cristales presentan caras que, independientes de su tamaño relativo, forman entre ellas ángulos constantes y característicos.

Una cristalización comprende tres pasos básicos: supersaturación (o súper enfriamiento), formación del núcleo cristalino y subsecuentemente el crecimiento de este



núcleo en cristales. La supersaturación por si sola no es suficiente para provocar crecimiento de cristales. Antes de la etapa de crecimiento de los cristales debe existir un

número de pequeños cristales, los cuales pueden ser formados espontáneamente, inducidos artificialmente, añadidos deliberadamente. [11]

La red cristalina es generalmente reconocida por ser una estructura altamente ordenada la cual se presenta regularmente en tres dimensiones. Sin embargo actualmente abundan las imperfecciones en la red cristalina como son defectos de punto (ej. Defectos de impurezas, ocupaciones intersticiales) defectos de líneas (ej. Bordes, dislocaciones) y defectos de nivel (ej. Límite de grano y superficie de los cristales). Las imperfecciones en la red cristalina se desarrollan durante la síntesis del proceso de cristalización y su naturaleza y concentración (o densidad) son alteradas como un resultado de las tensiones y predominando las deformaciones durante el proceso farmacéutico, como son durante secado, molienda, compresión y/o cambios de temperatura.[11, 12]

Las imperfecciones en la red cristalina pueden desarrollarse durante la cristalización también por la condiciones de almacenaje como son luz, temperatura, humedad, etc. y ejercer mayor efecto en la formulación farmacéutica y proceso. La densidad de las imperfecciones en la red cristalina es alterada durante las operaciones del proceso y por la presencia de bajas concentraciones de aditivos o impurezas. Una sutil e irreconocible variación en la densidad de imperfecciones en la red cristalina entre un grupo de materiales frecuentemente causa problemas en la fabricación, formulación y proceso así como también el realizar las pruebas de control de calidad del producto terminado, disminuyendo la reproducibilidad y provocando poco cumplimiento en el producto final. [11]

1. Fundamentos teóricos

Como en todo proceso de transferencia de materia entre fases, la fuerza impulsora es un gradiente de concentraciones, entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento. Esto exige que se alcance una cierta sobresaturación, o sea que se sobrepase



el valor de la solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema. La manera de obtener esa sobresaturación, va a depender del tipo de sistema que se considere:

- a) por eliminación del disolvente (concentración de la solución por evaporación)
- b) disminución de la temperatura (enfriamiento)
- c) Agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas). [12,14]

2. Polimorfismo.

Se conocen muchos casos en que una sustancia existe con diferentes formas cristalinas, es decir, se diferencian entre sí por su estructura interna, además son distintas las propiedades fisicoquímicas como son puntos de fusión, solubilidades, densidades, durezas, propiedades ópticas y eléctricas, presiones de vapor, reacciones químicas, flujo, etc. a este tipo de fenómeno se le denomina polimorfismo. El conocer las distintas formas polimórficas es de gran utilidad pues permite eliminar aquella sustancia que bien puede ser inestable y que sus propiedades fisicoquímicas se alteran por las condiciones de temperatura y humedad también desde el punto de vista terapéutico cumplan su objetivo. [12,13]

3. Amorfismo.

Los sólidos pueden existir en forma cristalina o amorfa, los materiales cristalinos tienen estructuras, composición estequiométrica y puntos de fusión definidos y son caracterizados por sus propiedades química, térmica, eléctrica, óptica y mecánica. Por el contrario los materiales amorfos no tienen definido claramente la estructura molecular.

Aunque los sólidos cristalinos ofrecen las ventajas de estabilidad química y termodinámica los sólidos amorfos son ocasionalmente preferidos por que sufren una velocidad de disolución más rápida. Una más rápida disolución es también importante para compuestos sólidos administrados oralmente ya que frecuentemente existe una correlación



entre velocidad de disolución y biodisponibilidad, a decir verdad, hay casos en el cual sólo la forma amorfa tiene una adecuada biodisponibilidad.[16]

a. Métodos empleados para obtener amorfos.

- SOLIDIFICACIÓN DEL FUNDIDO. Sólidos amorfos son muchas veces creados por enfriar rápidamente un líquido para que el núcleo de cristalización, no pueda ser creado ni crecer suficientemente, después de lo cual el líquido queda en el estado fluido debajo del punto de congelamiento normal.

En principio un líquido debería cristalizar cuando es enfriado a una temperatura por debajo de su punto de cristalización. Como el enfriamiento continua hay un incremento en la velocidad del aumento de viscosidad de el líquido superenfriado por unidad de temperatura. El movimiento inicial el fluido gira en un jarabe, después en un estado viscoelastico y finalmente en un vítreo. Un vítreo es entonces un líquido súper enfriado y es caracterizado por una extremadamente alta viscosidad.

La temperatura característica mas baja a la cual el sólido fundido debe ser enfriado para formar un vítreo en la temperatura de transición vítrea. Tg. [16]

- REDUCCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA. La reducción del tamaño de partícula de un material cristalino a nivel microcristalino puede producir material incapaz de mostrar un modelo de difracción de rayos X. La molienda con un excipiente ha sido un método para obtener materiales amorfos, ciclodextrinas y celulosa microcristalina ha sido usada para este propósito.

- SPRAY-DRYING. Usualmente usado para secar productos farmacéuticos sensibles al calor para cambiar la forma física de los materiales para usar en tableta y manufactura de cápsula y para encapsular partículas sólidas y líquidas. La digoxina, furosemida y lactosa son algunos ejemplos de amorfos obtenidos por este método.[16]



- LIOFILIZACIÓN. También conocido como congelado-secado, es una técnica que es estrechamente empleada para la preparación de polvos secos para ser reconstituidos antes de la administración. Esta técnica es particularmente utilizada en compuestos susceptibles a descomposición en la presencia de humedad y que son más estables como sólidos secos.

La forma física, estabilidad química, y características de disolución de productos liofilizados puede ser influenciados por las condiciones del ciclo congelado-secado. Sin embargo la liofilización también puede ser empleada para convertir un material cristalino en sus contrapartes amorfos.

La liofilización usualmente consiste en 3 pasos de enfriamiento, secado primario y secado secundario. El secado primario involucra sublimación del agua congelada o vaporización de otro solvente, este paso es realizado por reducción de presión y proveer calor al producto. La fase secundaria consiste en la desabsorción de humedad (residuo de solvente) del sólido.[16]

- ELIMINACIÓN DE UN SOLVENTE DE UN SOLVATO O HIDRATO. Los sólidos pueden algunas veces permitir moléculas de solventes de cristalización. Si el solvente ocupa espacios en la estructura del cristal, la estructura permanece a menudo intacta, pero cuando el solvente se une fuertemente a las moléculas de la red cristalina, la estructura frecuentemente se derrumbará cuando el solvente sea eliminado y se obtendrá un polvo amorfo.

- PRECIPITACIÓN DE ÁCIDOS O BASES POR CAMBIOS DE pH. Si el nivel de supersaturación es cuidadosamente controlado, es posible evitar la cristalización cuando una sal soluble en agua de un ácido débil es precipitado con una base, o cuando una sal soluble en agua de una base débil es precipitado con un ácido. Cuando el ácido iopanoico cristalino es disuelto en 0.1N NaOH, y el 0.1N HCl es añadido, un polvo amorfo es precipitado. [16]



C. Análisis térmico.

1. Definición.

El análisis térmico es un grupo de técnicas en las que se mide una propiedad física y/o química de una sustancia y de sus productos de reacción en función de la temperatura mientras la sustancia se somete a un programa de temperatura controlado ya sea de enfriamiento o de calentamiento o temperatura constante.[14]

2. Reseña histórica del análisis térmico.

Le Chatelier realizó los primeros estudios termoanalíticos, hace aproximadamente cien años, pero no fue sino hasta 1950, cuando empiezan a aparecer en el mercado instrumentos construidos con un carácter distinto, los cuales proporcionaban una normalización y comparación de resultados.

En 1960, empiezan a aparecer excelentes publicaciones que examinan la influencia de los factores experimentales y los resultados termoanalíticos.

En 1965, se forma la Confederación Internacional de Análisis Térmico (ICTA), la cual establece reglas básicas fundamentadas en técnicas termoanalíticas.[14]

Cuando un material sufre un cambio físico, por ejemplo, una fusión o una transición cristalina de una forma a otra, o cuando reacciona químicamente, tiene lugar una absorción o un desprendimiento de calor. Los métodos para caracterizar estos cambios son conocidos como análisis térmico.

Este análisis se vale de algún instrumento que pueda medir, entre otras propiedades, la temperatura de la muestra, su pérdida de peso, cambios dimensionales y propiedades viscoelásticas.

a. Fundamento termodinámico: los métodos calorimétricos son utilizados para la determinación de mediciones de las propiedades termodinámicas fundamentales de las sustancias y los cambios cualitativos que puedan ocurrir en ellas debido a las presencia de reacción entre sustancias o cambios físicos espontáneos en ellas.

El desprendimiento o absorción de calor para un cambio físico o químico a presión y volumen constante es igual a la entalpía del proceso, un ΔH° . Un valor positivo de ΔH° indica que en el cambio se absorbe calor y se denomina endoterma.

3. Clasificación de las técnicas más utilizadas en el análisis térmico.

Las técnicas más usadas son :

a. Termogravimetría (TGA): Esta técnica determina el cambio de masa de una sustancia en función de la temperatura, donde dicha sustancia esta sujeta a un programa de control de temperatura, proporcionando una medición cuantitativa. [18]

El TGA puede registrar directamente la perdida de peso con respecto al tiempo o la temperatura, debida a deshidrataciones o descomposiciones. La gráfica del peso contra temperatura es llamada curva termogravimétrica o curva TG ver Figura 1.3, estas curvas son características de cada compuesto o sistema, debido a la secuencia particular de las reacciones fisicoquímicas que se presentan a determinada temperatura y a tasas que son función de la estructura molecular; también a partir de estas curvas se obtienen datos relacionados con la termodinámica y la cinética de diversas reacciones químicas, de los mecanismos de reacción y de los productos intermedios y finales de la reacción. [19]

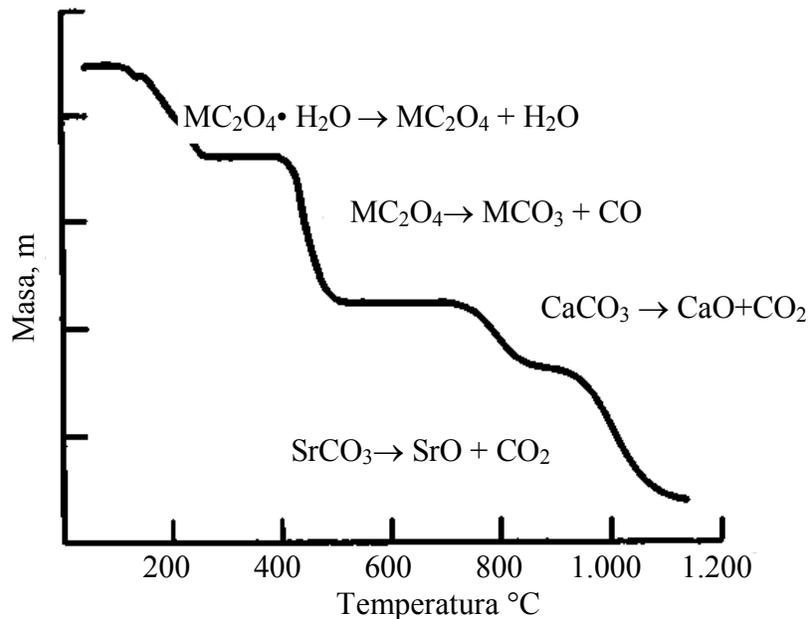


Figura 1.3 Curva Termogravimétrica.

b. Análisis Térmico Diferencial (DTA): Esta es una técnica en la que se mide la diferencia de temperatura entre una sustancia y un material de referencia en función de la temperatura cuando la sustancia y el patrón se someten a un programa de temperatura controlado. Normalmente el programa de temperatura implica el calentamiento de la muestra y del material de referencia de tal manera que la temperatura de la muestra T_s aumenta linealmente con el tiempo. La diferencia de temperatura ΔT entre la temperatura de la muestra y la temperatura de la sustancia de referencia T_r ($\Delta T = T_r - T_s$) se controla y se representa frente a la temperatura de la muestra para dar un termograma diferencial, tal como se muestra en la figura 1.4. [19]

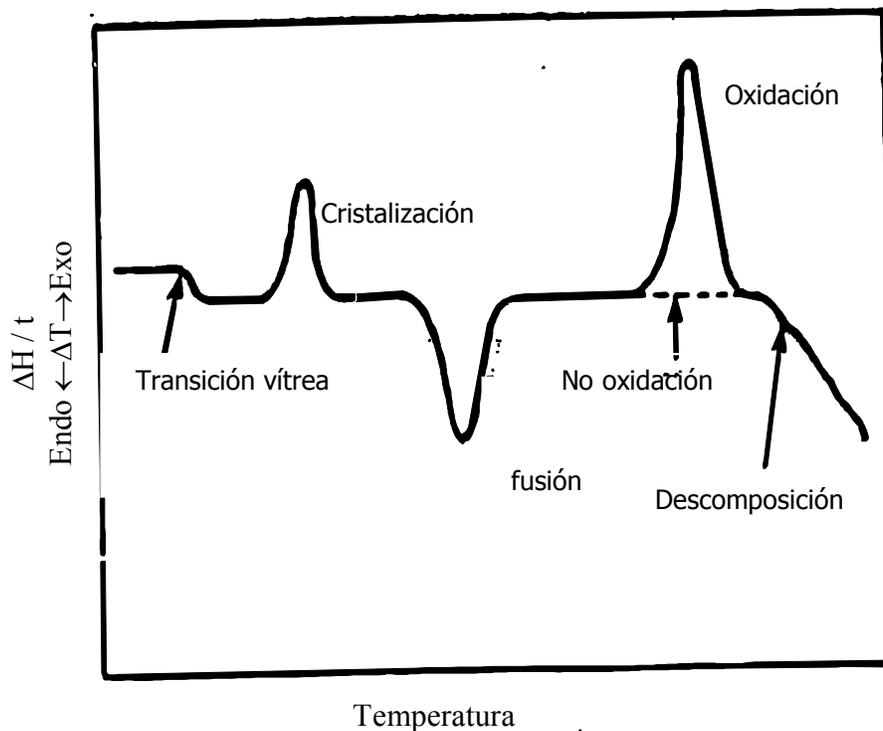


Figura 1.4 Esquema de un termograma diferencial que muestra los tipos de cambios encontrados con materiales poliméricos.

c. Calorimetría de Barrido Diferencial (CBD): Es una técnica de análisis térmico en la que se miden las diferencias en la cantidad de calor entre una sustancia y una referencia en función de la temperatura de la muestra cuando las dos están sometidas a un programa de temperatura controlado ya sea calentamiento, enfriamiento o temperatura constante. La diferencia básica entre la calorimetría de barrido diferencial y el análisis térmico diferencial estriba en que el primero es un método calorimétrico en que se miden diferencias de energía. Por el contrario, en análisis térmico diferencial, se registran diferencias de temperatura. Los programas de temperatura para los dos métodos son similares. La calorimetría de barrido diferencial ha sido hasta ahora el método más

ampliamente utilizado de todos los métodos térmicos. Existen dos tipos de calorímetros de barrido diferencial que son: Los de compensación de poder y los de flujo de calor. [20]

DSC de Flujo de Calor: El arreglo experimental, en este caso, consiste en dos porta muestras (uno para la muestra y otro para la referencia) dentro de un horno con un dispositivo de medición de temperatura para cada uno, ver figura 1.5.

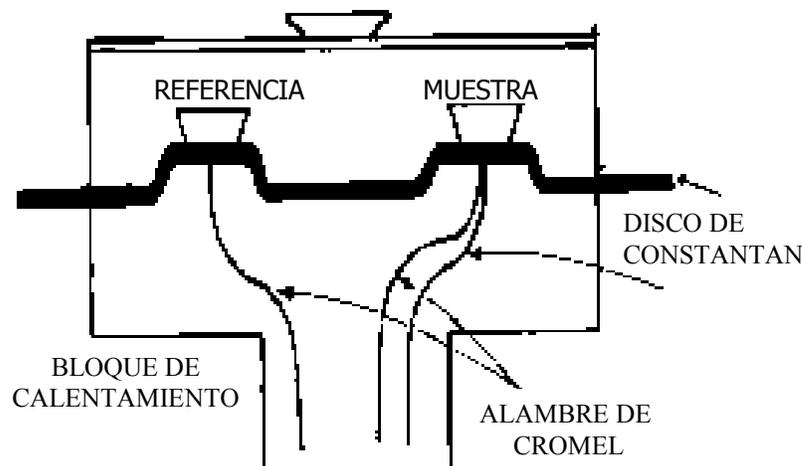


Figura 1.5. Esquema del sistema de flujo de calor.

El calor que reciben los portamuestras es suministrado por el horno. Si a una temperatura dada la muestra consume más calor que el portamuestra de referencia, la temperatura del primero será más baja que la del segundo. Esta diferencia de temperatura es una medida del calor consumido por la muestra. Para este caso es de interés determinar esta diferencia a varias temperaturas del horno. [21] Una representación gráfica de estas dos variables se le denomina termograma, se muestra en la figura 1.6

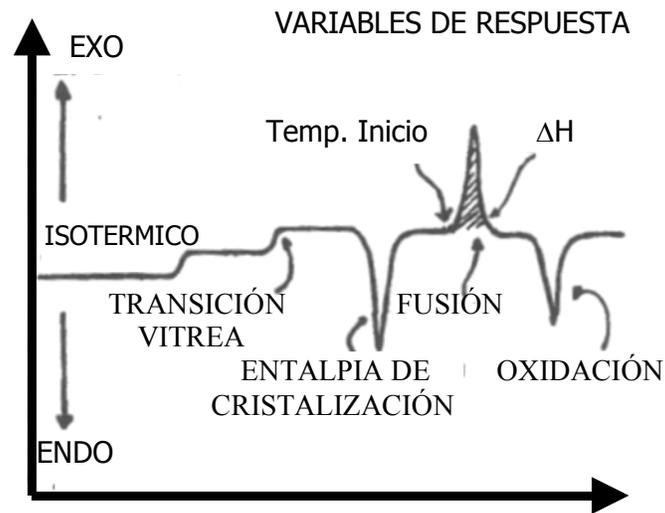


Figura 1.6. Termograma típico para un polímero.

DSC de Compensación de poder: En esta técnica la temperatura de la muestra es igualada con el material de referencia el cual debe ser un material térmicamente inerte. El arreglo experimental, para este equipo, consiste en dos portamuestras separados, cada uno con un horno independiente, ver figura 1.7. En este caso se mide (dQ/dt) la energía por unidad de tiempo requerida por cada muestra para estar a la misma temperatura, y es reportada la diferencia como una función de la temperatura. A la representación gráfica de la diferencia entre la potencia contra la temperatura se le denomina termograma, como el mostrado en la figura 1.8 [21]

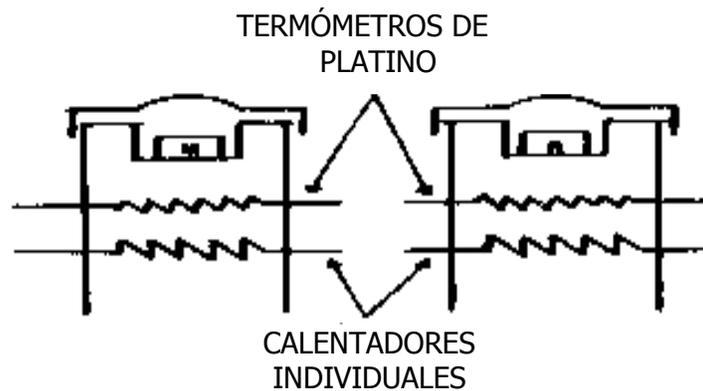


Figura 1.7. Esquema del sistema por compensación de potencia.

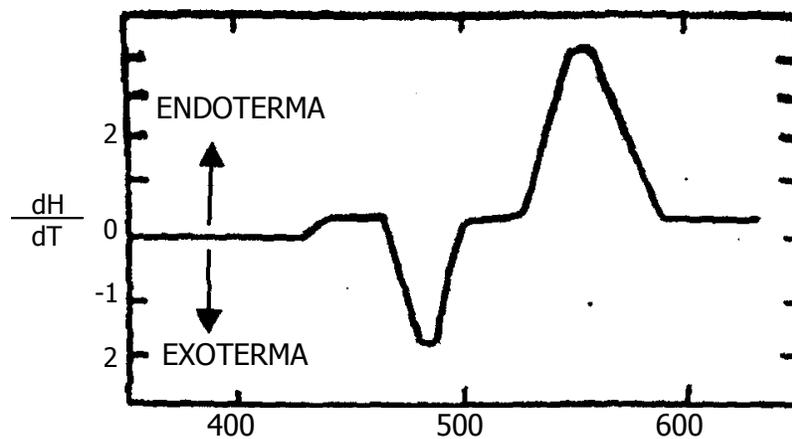


Figura 1.8 Presentación recomendada de una curva CBD.

Para la obtención de los termogramas diferenciales comunes se utilizan dos circuitos de control, uno para el control de temperatura y otro para el control de temperatura diferencial. En el circuito de control de temperatura promedio, la temperatura tanto de la muestra como de la referencia aumenta a una velocidad predeterminada por el operador. El circuito de control de temperatura diferencial tiene como función el asegurar que si se produce una diferencia de la temperatura entre la muestra y la referencia (debido a una reacción exotérmica o endotérmica en la muestra), se modifique la potencia de entrada de



energía eléctrica a fin de anular esta diferencia, así se puede indicar que para una corrida normal en CBD la muestra y la referencia se mantienen isotérmicamente. [20]

FACTORES QUE AFECTAN LA CALORIMETRÍA DE BARRIDO DIFERENCIAL.

La calorimetría de barrido diferencial se ve afectada por dos factores que son los relacionados con el instrumento y los relacionados con la muestra.

Relacionados con el instrumento:

- Velocidad de calentamiento.
- Atmósfera del horno.
- Tipo de crisoles.

Velocidad de calentamiento. El calorímetro de barrido diferencial depende de fenómenos de transferencia de calor entre el calentador y el portamuestras, el portamuestras y el crisol y finalmente entre el crisol y la muestra; por lo que cuando se calienta a altas velocidades no se alcanza el equilibrio. El aumentar la velocidad de calentamiento tiene un efecto en la posición, forma y resolución de los picos. Ver figura 1.9 y 1.10. [22]

Atmósfera del horno. El calorímetro diferencial de barrido utiliza un gas de purga, para eliminar los productos y unificar la temperatura, normalmente se utiliza un gas inerte como el nitrógeno helio o argón aunque en algunas ocasiones se utiliza aire u oxígeno produciendo exotermas de oxidación, al provocar una reacción esto se realiza cuando se desea ver si el compuesto o producto se oxida.

Existen generalmente dos tipos de atmósferas de gas empleadas; la atmósfera gaseosa usualmente es un sistema cerrado y la atmósfera gaseosa dinámica en la cual el flujo del gas es suministrado al horno tanto al material de la muestra y el de referencia. El primer tipo de atmósfera es el más difícil de reproducir ya que la atmósfera que rodea a la muestra esta continuamente cambiando su concentración debido al gas emanado por la muestra y las corrientes de convección del horno. Bajo condiciones controladas, la atmósfera dinámica es la más simple para mantener y reproducir. [22,23]

Tipo del crisol. El tipo de crisol influirá sobre todo en aquellas muestras que generan productos volátiles durante el calentamiento y entre ellas se encuentran los solvatos, en los cuales el disolvente se pierde, cambiando drásticamente la forma de la curva o en las muestras que sufren reacciones químicas como la oxidación. Existen crisoles con diferente capacidad y rango de temperatura de funcionamiento. [22,23]

Comúnmente se utiliza un crisol de aluminio con una tapa lisa que se coloca sobre la muestra y después se cierra con una prensa especial. Para obtener picos estrechos y máxima resolución debe asegurarse un contacto total del área de la muestra con el crisol. [21]

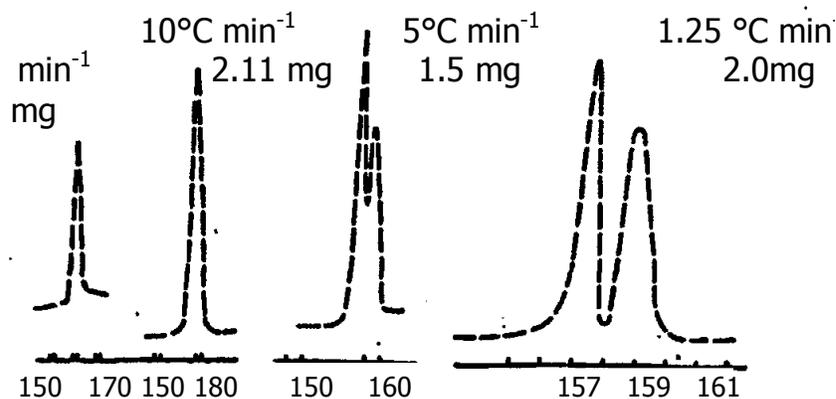


Figura 1.9. Efecto de la velocidad de calentamiento sobre la resolución del pico.

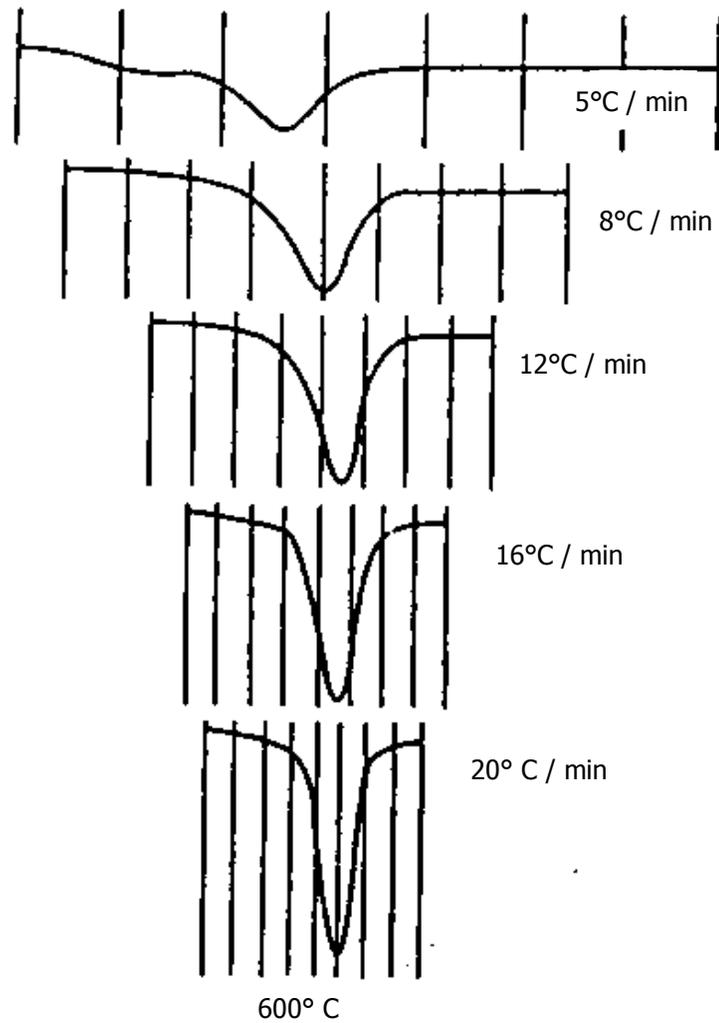


Figura 1.10. Efecto de la velocidad de calentamiento sobre la posición del pico.

Relacionados con la muestra:

- Cantidad de la muestra
- Tamaño de partícula
- Grado de cristalinidad.

Cantidad de la muestra. El área bajo la curva de un pico es proporcional al calor de reacción o transición y este a su vez de la cantidad de la muestra. Entre mayor sea la cantidad de muestra los picos se hacen más grandes, se incrementa la sensibilidad pero se pierde resolución además de exactitud y precisión en la determinación de la posición del pico, como se muestra en la figura 1.11

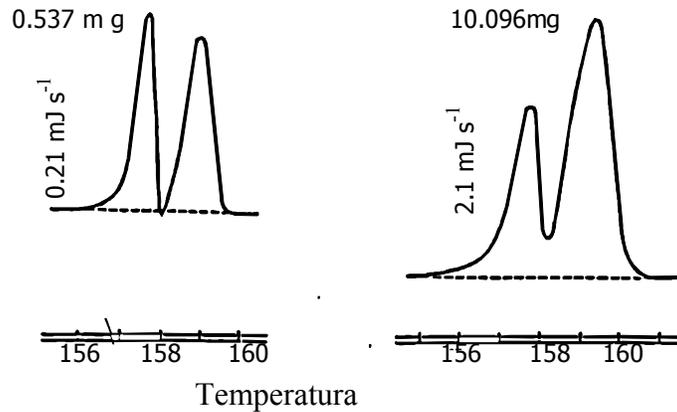


Figura 1.11. Influencia de la cantidad de muestra sobre el calor de fusión.

a) 0.537 mg b) 10.096 mg

Tamaño de Partícula. El área del pico es inversamente proporcional a la conductividad térmica, la cual es dependiente del tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula. Se ha observado que al tener diferentes tamaños de partícula en la muestra provoca la aparición de picos extraños por lo que se recomienda tamizar para así homogenizar el tamaño de partícula ver figura 1.12 donde se muestra el efecto de la molienda en el termograma en esta figura se puede observar un termograma adecuado como lo es el (c) y uno inadecuado como es el (b). [23]

Grado de Cristalinidad. El grado de cristalinidad también afecta a los termogramas ya que se ha observado que en algunos casos que el área bajo la curva es directamente proporcional al grado de cristalinidad. [24]

PARÁMETROS DE OPERACIÓN PARA LA CALORIMETRÍA DE BARRIDO DIFERENCIAL.

Los parámetros o condiciones a utilizar en la calorimetría de barrido diferencial dependerá del estudio a realizar y de la muestra que se este utilizando. El determinar los mejores parámetros de operación se pueden hacer en base a las siguientes tablas 1.1 y 1.2

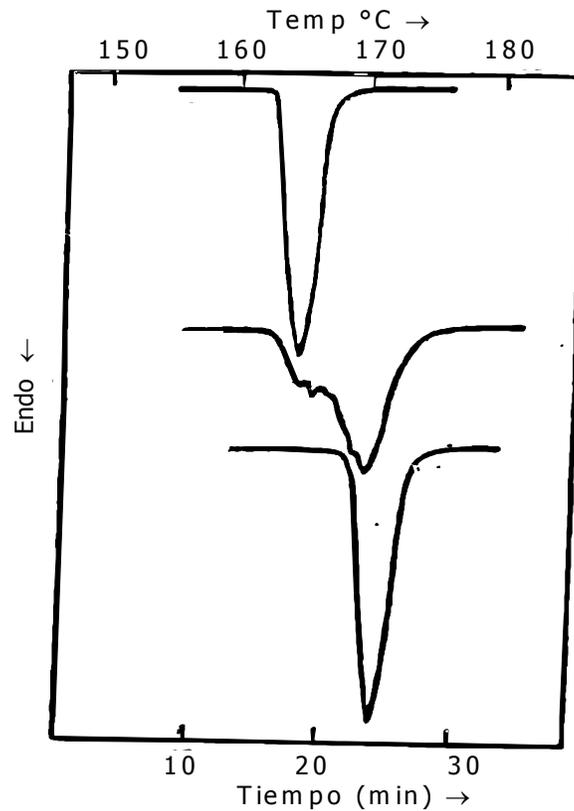


Figura 1.12 Efecto de la molienda. a) muestra original, b) ligeramente molido y c) finamente picado.



Tabla 1.1. Influencia de los diferentes tamaños de partícula.

Tamaño de la muestra	
Grande	Pequeño
Útil para detectar bajos niveles de transición.	Permite mayor velocidad de calentamiento.
Útil para muestras no homogéneas.	Buena precisión en temperatura y/o área bajo la curva.
Requiere velocidades de calentamiento bajas.	Máxima resolución.
Máxima sensibilidad.	

Tabla 1.2. Influencia de la velocidad de calentamiento.

Velocidad de calentamiento	
Rápida	Lenta
Incrementa sensibilidad.	Decrece sensibilidad.
La resolución disminuye.	Máxima resolución.
Disminución de la precisión de la temperatura y/o área bajo la curva.	

APLICACIONES DE LA CALORIMETRÍA DE BARRIDO DIFERENCIAL.

La calorimetría de barrido diferencial tiene un gran número de aplicaciones en el área farmacéutica, desde la síntesis de un fármaco, el desarrollo de una formulación, el control de calidad de un producto.



Algunas de las aplicaciones de la calorimetría de barrido diferencial son determinación de:

- Pureza.
- Identidad.
- Polimorfismo.
- Humedad.
- Estabilidad.
- Compatibilidad de excipientes.
- Punto de fusión.
- Cambios de fase.
- El % de cristalinidad y grado de desorden.

El presente trabajo se abordará los aspectos relacionados con la determinación de % de cristalinidad, por lo que a continuación se describe esta aplicación. [21-23]

El estado cristalino se caracteriza por que las moléculas al solidificar lo hacen en forma regular y ordenada, sin embargo también pueden solidificar de manera desordenada llamado estado amorfo dependiendo del proceso de cristalización o purificación durante la síntesis o de algún tratamiento mecánico al fabricar una forma farmacéutica, lo más probable es que se obtengan sólidos con diferentes grados de cristalinidad que pueden ir desde muy cristalinos hasta muy poco cristalinos. [15, 24-26]

El calor de fusión de una sustancia sólida es una medida de la energía que se necesita para destruir la red cristalina y pasar al estado líquido, por lo que se puede relacionar directamente con el grado de cristalinidad. Al determinar el calor de fusión se puede determinar el % de cristalinidad comparando contra un estándar de cristalinidad conocida normalmente 100% cristalina, las diferencias en magnitudes de el área bajo la curva son directamente proporcionales a el grado de cristalinidad. Utilizando la siguiente ecuación;

$$\% \text{ de cristalinidad} = \Delta H_{fx} / \Delta H_{fref} * 100$$

donde;

ΔH_{fx} es el calor de fusión de la sustancia a la que se le desea determinar el % de cristalinidad.

ΔH_{fref} es el calor de fusión de la referencia de cristalinidad conocida, recomendado 100%. [23-26]



Este método tiene como limitante que sólo se aplica a aquellos compuestos que funden sin descomposición, se requiere de un estándar y la exactitud no es menor al 10%.

Grado de desorden. La medición del grado de desorden se basa en cambios en la entropía, esta provee una medida cuantitativa del estado de desorden de un sistema a través de un número adimensional llamado índice de disruptión (*di*). El *di* es definido como la velocidad de cambio de la diferencia entre la entropía del sólido y la del líquido, con respecto a la entropía ideal del mezclado de los componentes del sólido. [24-27]

$$\Delta S^f = \Delta S_0^f - (b-c) \Delta S_{ideal}^m$$

Donde;

ΔS^f es la entropía de fusión de la muestra bajo estudio

ΔS_0^f es la entropía de fusión del compuesto puro

ΔS_{ideal}^m es la entropía de mezclado ideal

(*b-c*) es el *di* y se calcula de la pendiente del gráfico de ΔS^f Vs. ΔS_{ideal}^m

Esta ecuación considera que el grado de desorden es provocado por la presencia de impurezas.

Existe otro método para determinar el grado de desorden a través del calor de cristalización de la parte amorfa del cristal. Como se indica en la siguiente ecuación.[22-25]

$$\Delta H_c^{amor} = (\Delta H_f^{amor} \Delta T / T_m) (T_c / T_m)$$

Donde;

ΔT es la diferencia de la temperatura de fusión T_f menos la de cristalización T_c . T_c es la temperatura de cristalización.

T_m es la temperatura de fusión.

ΔH_c^{amor} es la entalpía de cristalización.

ΔH_f^{amor} es la entalpía de fusión.

$$\text{Contenido de amorfo} = \Delta H_c^{amor} / \Delta H_f^{cry}$$



La señal del calorímetro de la conversión de amorfo a cristalino es la entalpía de cristalización a la temperatura de cristalización, entonces ΔH^{amor}_f se puede determinar

conociendo la temperatura de fusión del material. El ΔH^{crys}_f que se puede determinar por la calorimetría de barrido diferencial.

Esta ecuación se puede aplicar solamente en aquellos casos en los que aparece la exoterma de cristalización de la parte amorfa que no siempre se manifiesta por Calorimetría de Barrido Diferencial. [23-28].

D. Humedad.

La estabilidad de una formulación se ve influida de manera muy significativa por la absorción de humedad. La humedad además, puede proporcionar una capa absorbida que se comporta como una fase líquida en la cual el fármaco puede formar una solución saturada.

La presencia moderada de humedad (3-5%) tiende a disminuir el flujo de los polvos por incremento de la fuerza tensil del polvo dando como consecuencia tabletas de baja dureza. La capa de humedad absorbida actúa como lubricante de baja viscosidad durante la compresión y disminuye la adhesión de las tabletas a las matrices, en adición el efecto plastificante de la humedad sobre los materiales amorfos y poliméricos y el efecto de la recristalización en algunos materiales cristalinos contribuyen a la formación de tabletas duras, mientras que el exceso de humedad en general produce tabletas blandas. [28]

E. Reología de polvos.

El desarrollo de los productos en la industria farmacéutica y de los sistemas de control de calidad, los cuales empezaron con el producto final y a contra corriente llegaron a las materias primas y al diseño de los productos, hicieron que la etapa conocida como preformulación, fuera una parte indispensable en el diseño de una forma farmacéutica.



La determinación de las propiedades reológicas de los polvos es importante para la producción, para asegurar una alimentación uniforme y un llenado reproducible. Un flujo adecuado de los polvos permite un procesamiento directo de los mismos en la compresión de tabletas y en el llenado de cápsulas. [29-32]

La determinación de las propiedades de flujo de los polvos permite la identificación de cambios en otros parámetros que le influyen. Dentro de estos parámetros se incluyen el tamaño, la actividad superficial, la forma, la dureza, la capacidad para formar cargas, la higroscopicidad y la densidad verdadera de las partículas. [29-32]

Las propiedades de flujo de los materiales utilizados en la fabricación de medicamentos son de gran importancia, particularmente en la fabricación de las formas farmacéuticas sólidas. Independientemente de la forma farmacéutica, siempre se manejan materiales sólidos en forma de polvo en algunos pasos de la producción. El conocimiento de las características de flujo de los polvos nos permite prever las dificultades que se podrían presentar en su manejo así como diseñar un proceso de fabricación adecuado. Las propiedades de flujo de los polvos son críticas para una operación eficiente de tableteo. Además, se requiere de un buen flujo de los polvos o granulados para asegurar un mezclado eficiente así como una uniformidad de peso aceptable en el producto terminado. Desde la introducción de los primeros excipientes para la producción de tabletas por compresión directa se ha hecho énfasis en la relevancia de sus propiedades de flujo, debido a su correlación con la conducta de compresión y con las características mecánicas de las tabletas.[29-32]

Los polvos farmacéuticos tienen dispersión de tamaño, de modo tal que las partículas más pequeñas rellenan los espacios entre las partículas más grandes, reduciendo así la porosidad. La porosidad de un material puede variarse por distintos procedimientos. La molienda fina, siempre y cuando no incremente el aire absorbido, la disminuye, al provocar un relleno mas cerrado. El volumen vibrado o empacado se determinan por medio de volúmetros de compresión: probetas por medio especiales en las que se coloca un



determinado peso del material. La lectura inicial da el volumen suelto (=a granel = airado = aparente).

Luego se somete a vibración o en algunos modelos a golpeteo mecanizado, normalizado, lo cual hace descender el volumen, permitiendo leer al final de la operación volumen empacado.[32] Carr deduce de estas determinaciones el índice

$$\frac{\text{densidad empacada} - \text{densidad suelta}}{\text{densidad empacada}}$$

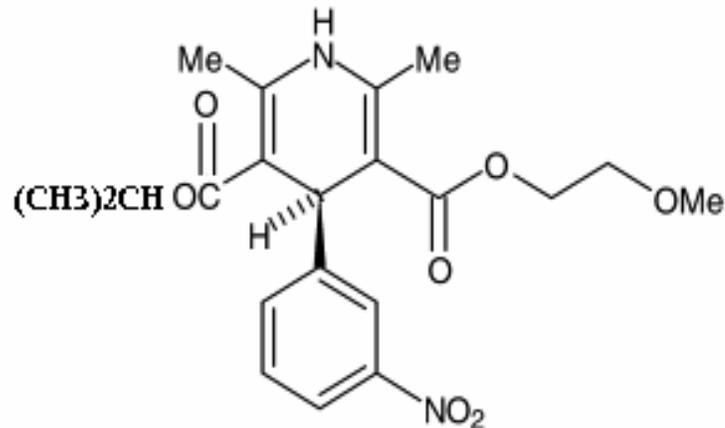
número adimensional que permite deducir el comportamiento del polvo en flujo gravitacional o forzado.

F. Nimodipino

1. Nombre y Fórmula.

1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato 2-metoxietil-1-metiletil éster.

Fórmula empírica. $C_{21}H_{26}N_2O_7$ [33]



2. Descripción.

El nimodipino es un polvo de color amarillo, es prácticamente insoluble en agua pero soluble en alcohol y polietilenglicol 400, es sensible a la luz, su peso molecular es de 418.45 g/mol. Punto de fusión 125 °C [34]

3. Indicaciones terapéuticas.

Vasodilatador

4. Presentaciones comerciales.

Inyectables. Admon (Esteve), tabletas. Nimotop (Bayer)[36-37]



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el desarrollo de formulaciones o simplemente cuando se vaya a utilizar una materia prima, se deben conocer las propiedades fisicoquímicas del fármaco a utilizar tales como; solubilidad, reactividad, estabilidad, comportamiento de compactación, densidad, flujo, etc. De esto depende que la formulación sea exitosa, estable, biodisponible, facil de producir y efectiva farmacológicamente, a diferencia de cuando estos parámetros no son controlados, trae consigo una serie de implicaciones que van desde el alargamiento en el tiempo de desarrollo, altos costos, mala estabilidad y una cosa muy importante una deficiente eficacia. [23-27]

Se ha visto que dichas propiedades fisicoquímicas pueden ser alteradas, por el contenido de amorfos o el % de cristalinidad del fármaco, así como influir en la biodisponibilidad por efectos de disolución, por lo que es importante contar con un método analítico que nos permita conocer estos parámetros.[23]



III. OBJETIVOS.

A. Objetivo General.

Cuantificar el impacto, en disolución intrínseca y algunas propiedades reológicas, de la cantidad de amorfo presente en el Nimodipino mediante Calorimetría de Barrido Diferencial.

B. Objetivos Específicos.

- Evaluar el comportamiento térmico del nimodipino.
- Obtener nimodipino con diferentes concentraciones de amorfo.

Determinar como influye el contenido de amorfo en los termogramas.



IV. HIPÓTESIS.

El contenido de amorfo afecta proporcionalmente a la constante de velocidad de disolución intrínseca y a las propiedades fisicoquímicas de la sustancia como son densidad aparente, densidad compactada, humedad, índice de Carr e índice de Hausner.



V. DISEÑO EXPERIMENTAL.

A. Equipo.

- Calorímetro de Barrido Diferencial, Modelo DSC7 Perkin-Elmer.
- Microbalanza, Modelo MT-5 Mettler.
- Disolutor Vankel, Modelo VK700 con aditamento del aparato de Wood.
- Estufa, Nacional Appliance Co.
- Medidor de densidad Modelo SVM Erweka.
- Prensa hidráulica, Modelo C Carver.
- Crisol de Aluminio para muestras no volátiles, Perkin-Elmer.
- Espectrofotómetro UV-Visible

B. Material.

- Termómetro.
- Vidrio de reloj.
- Desecador.
- Espátula.
- Probeta graduada de 10 y 100mL.
- Matraz aforado de 50 y 100mL.
- Mortero con pistilo.
- Vasos de precipitado de 20 y 600mL.

C. Reactivos.

- Tanque de helio.
- Metanol RA.
- Lauril sulfato de sodio Sigma.
- Agua destilada.
- Nimodipino materia prima.
- Diclorometano RA.



D. Procedimiento.

- Cristalización la muestra.

Se disolvió el nimodipino en diclorometano hasta saturación por medio de agitación con varilla de vidrio, una vez disuelto se evaporó el disolvente, calentando la solución en baño de agua, se dejó secar por 24h el nimodipino en una estufa a 50°C.

La cristalización fue necesaria para purificar y obtener en lo más posible un sólo tipo de cristal del nimodipino, ya que presenta polimorfismo, utilizando calorimetría de barrido diferencial para comprobarlo y para conocer la pureza del producto final. [23]

Condiciones utilizadas en CBD para determinar pureza: velocidad de calentamiento 1°C /min en un rango de temperatura de 110-127°C, con un peso de muestra de 2-3 mg, utilizando nitrógeno a 25 mm de Hg/ min.

- Producción del amorfo.

Se colocó nimodipino en un vidrio de reloj y se metió en la estufa a 126°C para lograr su fusión, una vez fundido, se seco y se dejó cristalizar a temperatura ambiente. El nimodipino obtenido con este tratamiento se consideró 100% amorfo. Determinación del comportamiento térmico por medio de calorimetría de barrido diferencial, a una velocidad de calentamiento de 5°C/min en un rango de temperatura de 40-150°C /min, con un peso de muestra de 2-3 mg.

La producción de amorfo debió prepararse el mismo día que iba a ser utilizado esto debido a que no fue estable, ya que la exoterma presentada disminuyó con el paso de tiempo.

- Preparación de las mezclas de amorfos.

Del amorfo obtenido y el nimodipino totalmente cristalino se mezclaron en un mortero con movimientos circulares suaves durante 5 min. de manera que la mezcla tuviera una apariencia totalmente homogénea. Las mezclas utilizadas fueron las siguientes;



0% amorfo: 3.00 g de nimodipino cristalino

5% amorfo: 0.15 g de nimodipino cristalino y 2.85 g de nimodipino amorfo.

10% amorfo: 0.30 g de nimodipino cristalino y 2.70 g de nimodipino amorfo.

15% amorfo: 0.45 g de nimodipino cristalino y 2.55 g de nimodipino amorfo.

20% amorfo: 0.60 g de nimodipino cristalino y 2.40 g de nimodipino amorfo.

30% amorfo: 0.90 g de nimodipino cristalino y 2.10 g de nimodipino amorfo.

40% amorfo: 1.20 g de nimodipino cristalino y 1.80 g de nimodipino amorfo.

- Disolución Intrínseca.

Se colocaron 150 mg de cada una de las mezclas de nimodipino (0, 5, 10, 15, 20, 30 y 40% de amorfo), a utilizar en el aparato de Wood, se comprimió en la prensa hidráulica a 1500 lb/pie² durante un minuto. Se Realizó la disolución intrínseca a 150 rpm y se tomó muestra cada 30min durante 5 horas.

Preparación del medio de disolución: Se colocó en un vaso de precipitado 25g de lauril sulfato de sodio y 2250mL de HCl 0.1N y se agitó hasta disolver completamente. Posteriormente se desgasificó y se agregó 250mL de metanol. El medio se utilizó a una temperatura de 37.6°C y el volumen de medio utilizado en cada vaso del disolutor fue de 900mL.

Curva estándar del Nimodipino: se pesó exactamente aproximadamente 12.40 mg en la microbalanza se aforó a 100mL con el medio de disolución de esta solución se tomó alícuotas de 1mL, 2mL, 3mL, 4mL y 5mL cada una se colocó en un matraz de 50mL y se llevo al aforo con medio de disolución. Se leyó en el espectrofotómetro a 240nm tanto las muestras como la curva estándar.

- Determinación de humedad.

Las mezclas del nimodipino amorfo se colocaron en la cámara de humedad (75% HR), la cual fue diseñada de la siguiente manera; se colocó una solución saturada de NaCl en un desecador. [31]



Se pesó un crisol de aluminio vacío ($C_{\text{vacío}}$), se registró el peso se agregó de 2-3 mg de cada una de las muestras y se pesaron (C_{muestra}) posteriormente se colocó la tapa del crisol y se registró el peso ($C_{\text{muestra y tapa}}$). Se realizó calorimetría de barrido diferencial a una velocidad de calentamiento de 5 °C/min, en un rango de calentamiento de 40-150 °C, finalmente se pesó el crisol con tapa ($C_{\text{muestra y tapa}}$).

Se calculó el peso de la muestra antes y después de ser sometida a la calorimetría, de la siguiente manera;

$$\text{Peso inicial} = C_{\text{muestra}} - C_{\text{vacío}}$$

$$\text{Peso final} = (C_{\text{muestra y tapa}} - C_{\text{muestra y tapa}}) + \text{peso inicial}$$

Determinación del % de humedad cada semana durante cuatro semanas;

$$\% \text{ humedad} = \frac{\text{Peso inicial} - \text{peso final}}{\text{Peso inicial}} \times 100$$

- Determinación de Densidad Aparente.

Se pesó una cantidad exacta de la muestra de nimodipino en una probeta previamente tarada y se midió el volumen ocupado por la muestra.

$$\delta a = m/v$$

Donde:

δa = densidad aparente.

m = peso de la muestra en gramos.

v = volumen ocupado por la muestra en mL.



- Determinación de Densidad Compactada.

Se colocó la probeta del punto anterior en el medidor de densidad y se programó para dar 100 golpes, registrar el volumen final (V_c), se calculó la densidad compactada (δ_c) con la siguiente fórmula;

$$\delta_c = m / V_c$$

Donde:

δ_c = densidad compactada.

m= peso de la muestra en gramos.

v_c = volumen compactado ocupado por la muestra.

- Determinación del Índice de Carr (% de Compresibilidad).

Se utilizarón los valores de densidad aparente y compactada para calcular el % de compresibilidad (% C)

$$\% C = [(\delta_c - \delta_a) / \delta_c] \times 100$$

El valor del % de compresibilidad obtenido se comparó con el siguiente criterio:

Tabla 5.1. Clasificación de flujo y compresibilidad con respecto al % de compresibilidad (Índice de Carr).

% Compresibilidad	Flujo y Compresibilidad
5-15	Excelente
12-16	Buena
18-21	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
>40	Pésima (No fluye)



- Determinación de Índice de Hausner.

Se utilizaron los resultados de densidad aparente y densidad compactada de la siguiente manera:

$$IH = \delta_c / \delta_a$$

Donde:

δ_c = densidad compactada.

δ_a = densidad aparente.

Tabla 5.2 Interpretación del Índice de Hausner.

Índice de Hausner	Flujo
< 1.25	Flujo excelente
1.25 – 1.50	Buen flujo
> 1.25	Flujo pobre

VI. RESULTADOS.

A. Análisis térmico.

A continuación se presenta la información obtenida del análisis por CBD del nimodipino. En primer lugar se presenta el análisis del comportamiento térmico de la materia prima usada para producir el amorfo y posteriormente la determinación de la pureza.

❖ NIMODIPINO.

En el termograma del nimodipino se presenta un evento endotérmico correspondiente a la fusión a 125.7°C con un ΔH de 90.25 J/g el termograma se puede apreciar en la figura 6.1 El análisis térmico se realizó por duplicado.

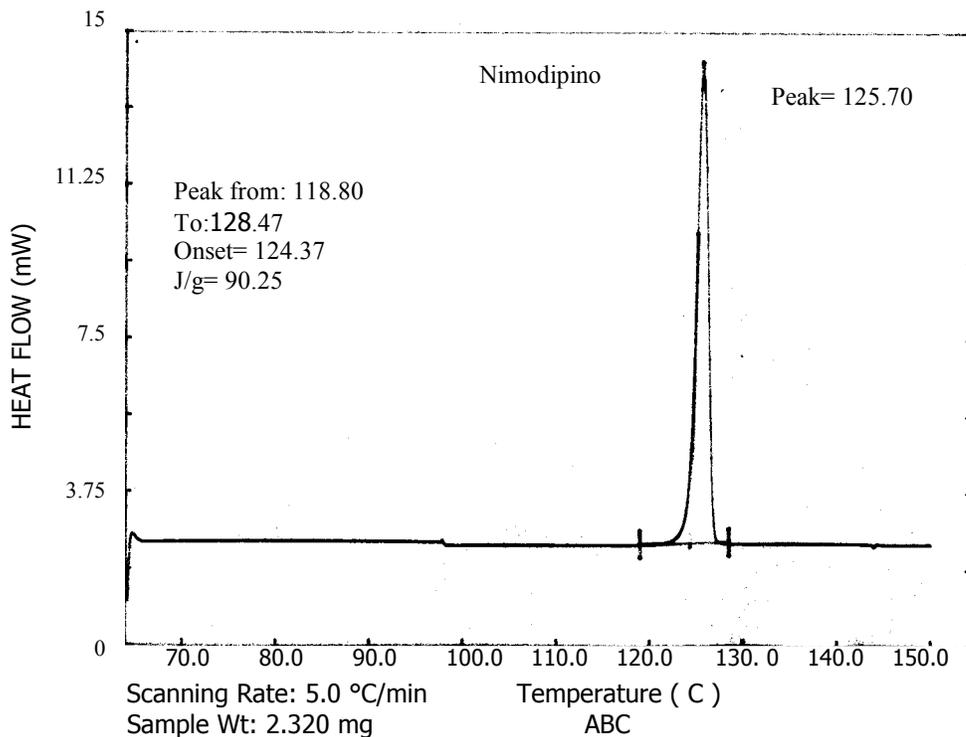


Figura 6.1 Análisis térmico por CBD del nimodipino.

B. Pureza del nimodipino.

La pureza del nimodipino se determinó por medio de CBD esta determinación se realizó por triplicado la pureza del nimodipino fue de 99.87%

En la figura 6.2 se observa uno de los termogramas correspondientes a la determinación de pureza del nimodipino recristalizado con diclorometano.

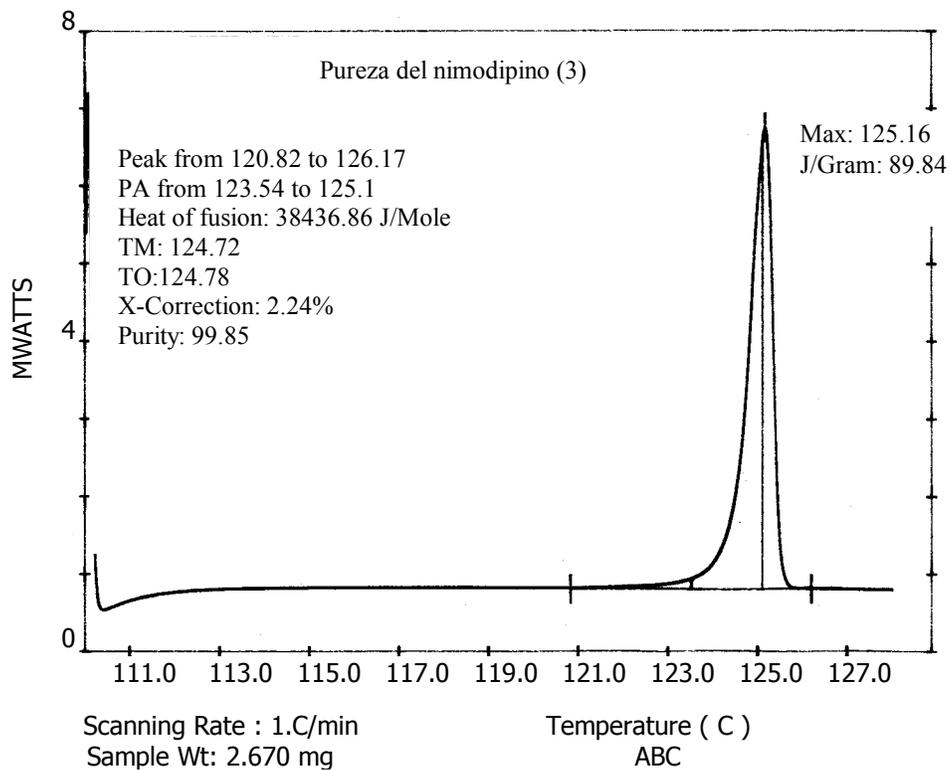


Figura 6.2 Termograma pureza del nimodipino (3)

C. Nimodipino Amorfo.

El nimodipino que se consideró 100% amorfo presenta una exoterma a 96.81°C con un $\Delta H = 66.97$ J/g que se puede observar en la figura 6.3

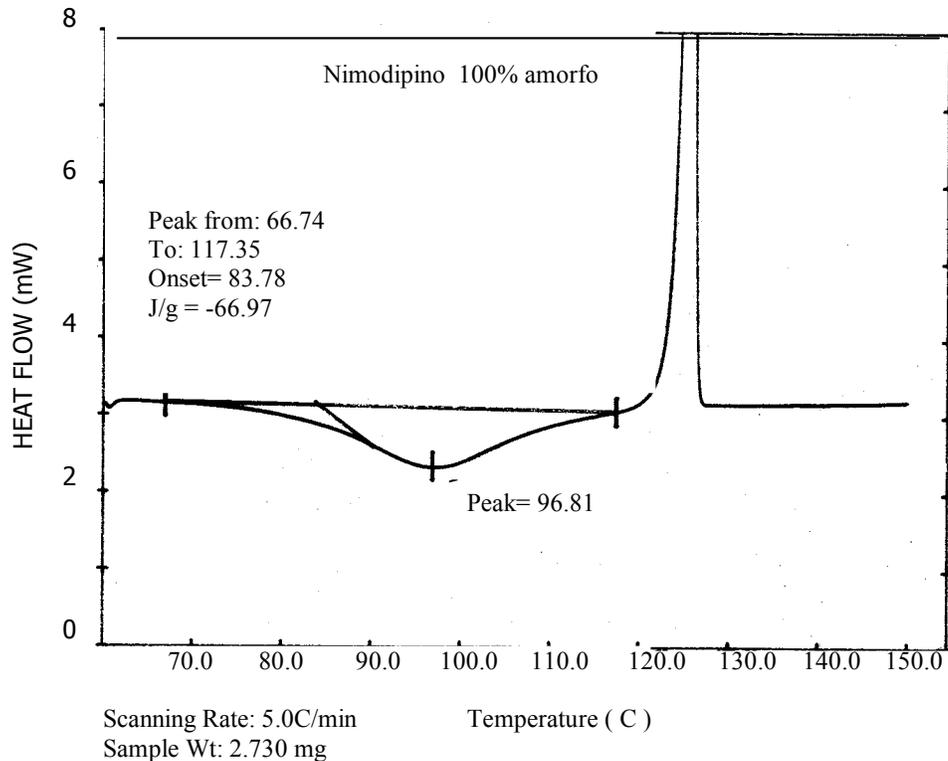


Figura 6.3 Termograma que muestra el comportamiento del nimodipino considerado 100% amorfo.

D. Comportamiento térmico de nimodipino a diferentes concentraciones de amorfo.

❖ Nimodipino 0% amorfo.

El nimodipino que se consideró 0% amorfo, para realizar las diferentes concentraciones de amorfo, presentó una endoterma a 125°C con un ΔH de 90.25 J/g, el comportamiento térmico fue determinado por duplicado en la figura 6.1 se puede apreciar uno de los termogramas.

❖ Nimodipino 5% amorfo.

El nimodipino con un contenido teórico de 5% de amorfo no presenta exoterma de cristalización, sólo se puede apreciar en los termogramas la endoterma correspondiente a la fusión a una temperatura de 126.18°C con un $\Delta H = 90.91$ J/g y en la segunda determinación a 126.33°C con un $\Delta H = 89.89$ J/g ver figura 6.4 y 6.5.

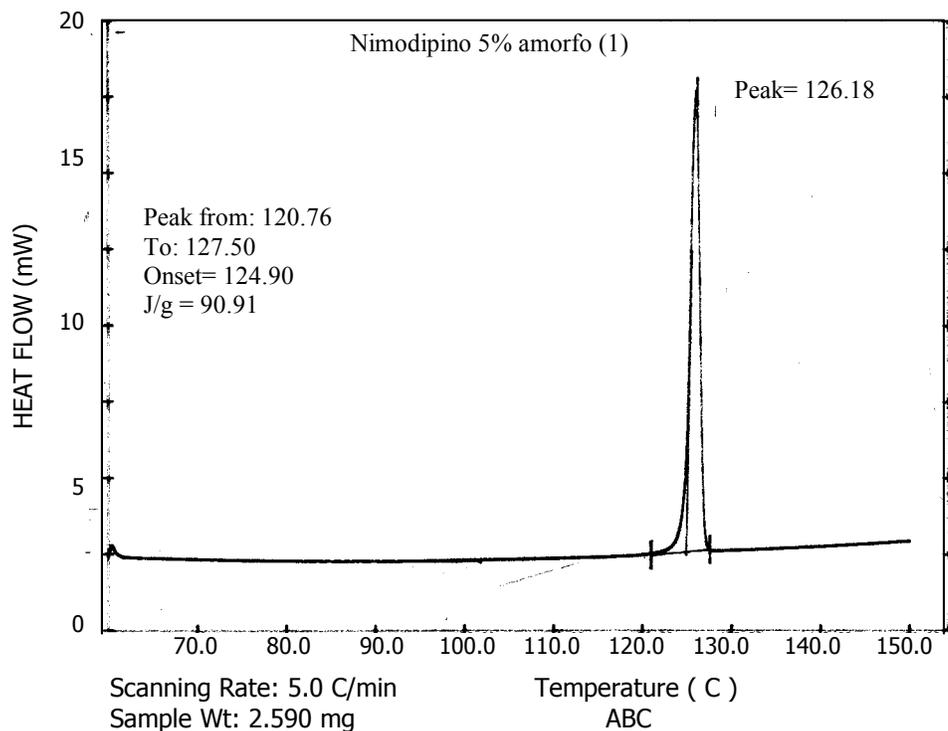


Figura 6.4 Termograma del nimodipino 5% amorfo (1)

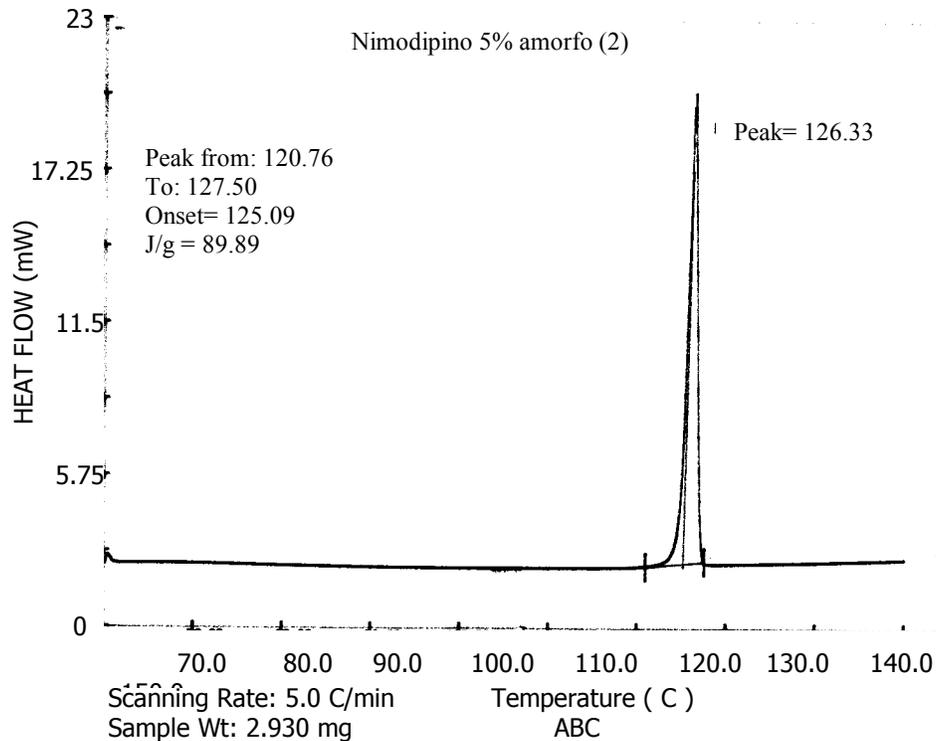


Figura 6.5 Termograma de nimodipino 5% amorfo (2)

❖ Nimodipino 10% amorfo.

El nimodipino 10% amorfo sólo presenta una endoterma a 125.83°C con $\Delta H = 90.71$ J/g y 125.69°C con $\Delta H = 87.25$ J/g en la primera y segunda determinación respectivamente los termogramas se pueden apreciar en las Figuras 6.6 y 6.7

❖ Nimodipino 15% amorfo.

En los termogramas del nimodipino 15% amorfo ver figuras 6.8 y 6.10 sólo presentan la endoterma de fusión a 125.96°C con un $\Delta H = 81.38$ J/g y la segunda determinación a 125.96°C con un $\Delta H = 81.11$ J/g al realizar un acercamiento de los termogramas del nimodipino 15% amorfo ver figura 6.9 y 6.11, se logran apreciar unas exotermas de cristalización a 89.03°C con un $\Delta H = 3.3$ J/g en la primera determinación y en la segunda a una temperatura de 88.29°C con un $\Delta H = 4.15$ J/g estas exotermas corresponden a la cristalización.

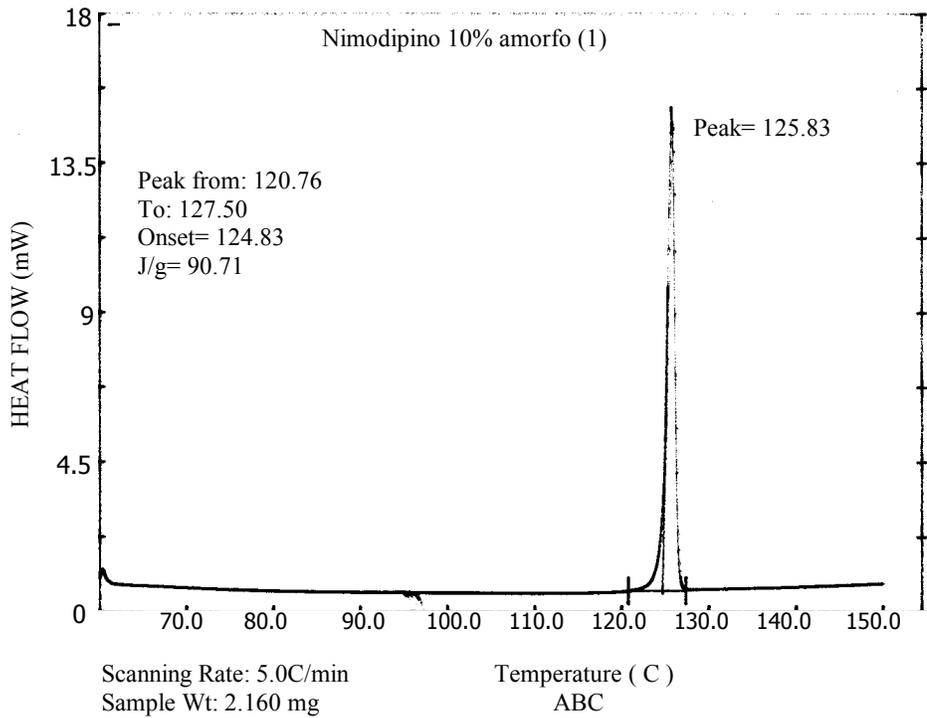


Figura 6.6 Termograma del nimodipino 10% amorfo (1)

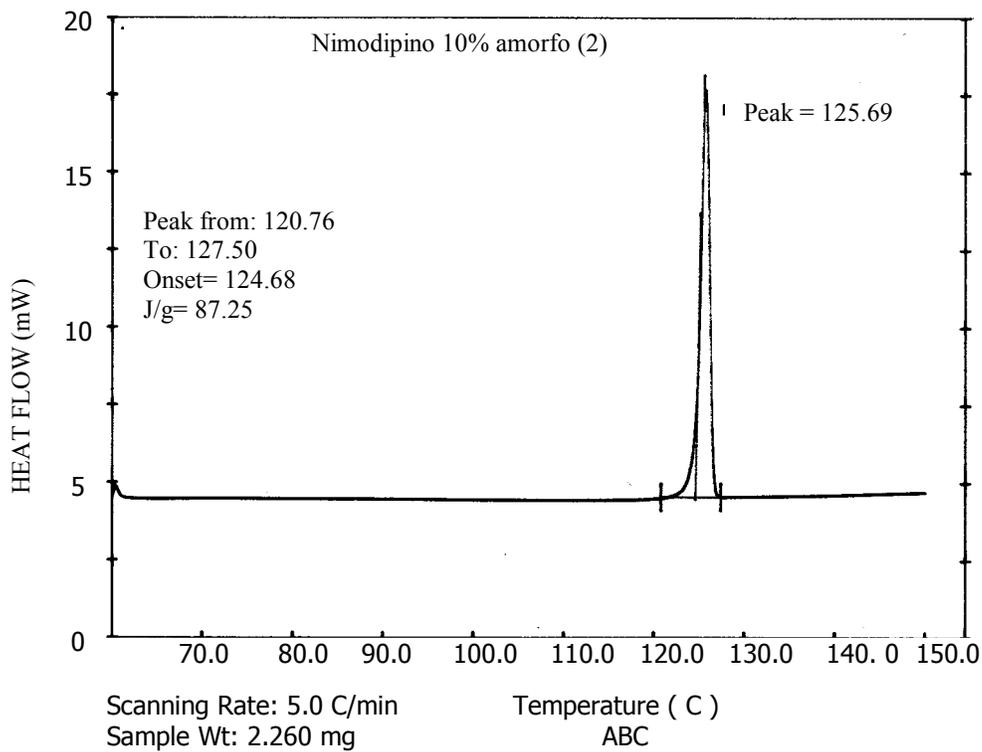


Figura 6.7 Termograma de nimodipino 10% amorfo (2)

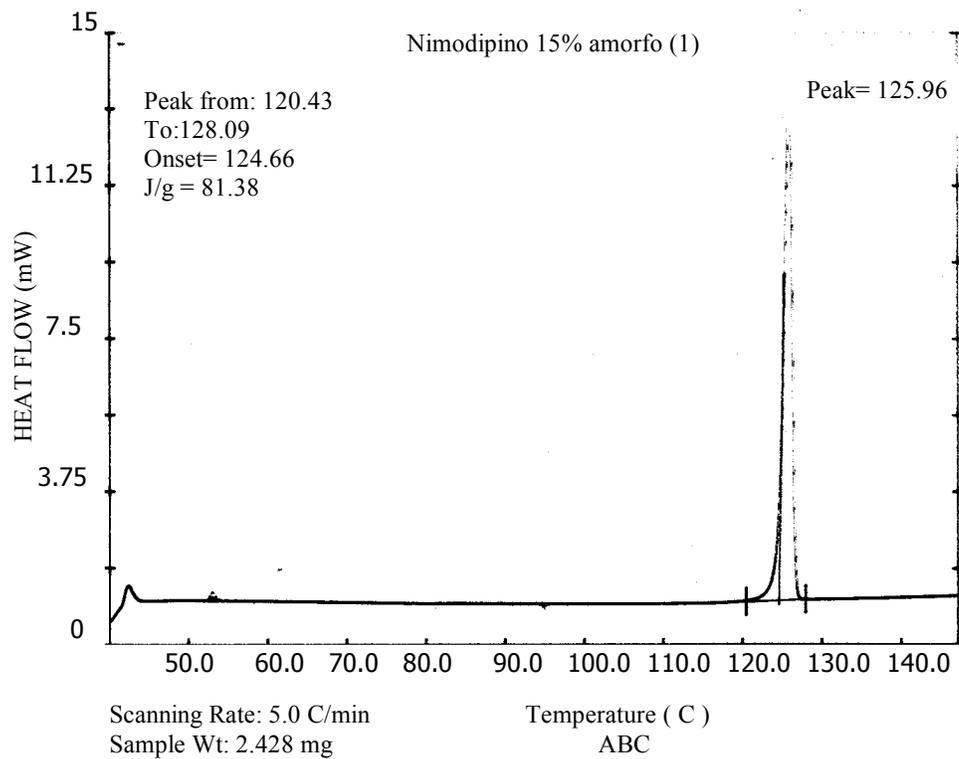


Figura 6.8 Termograma de nimodipino 15% amorfo (1)

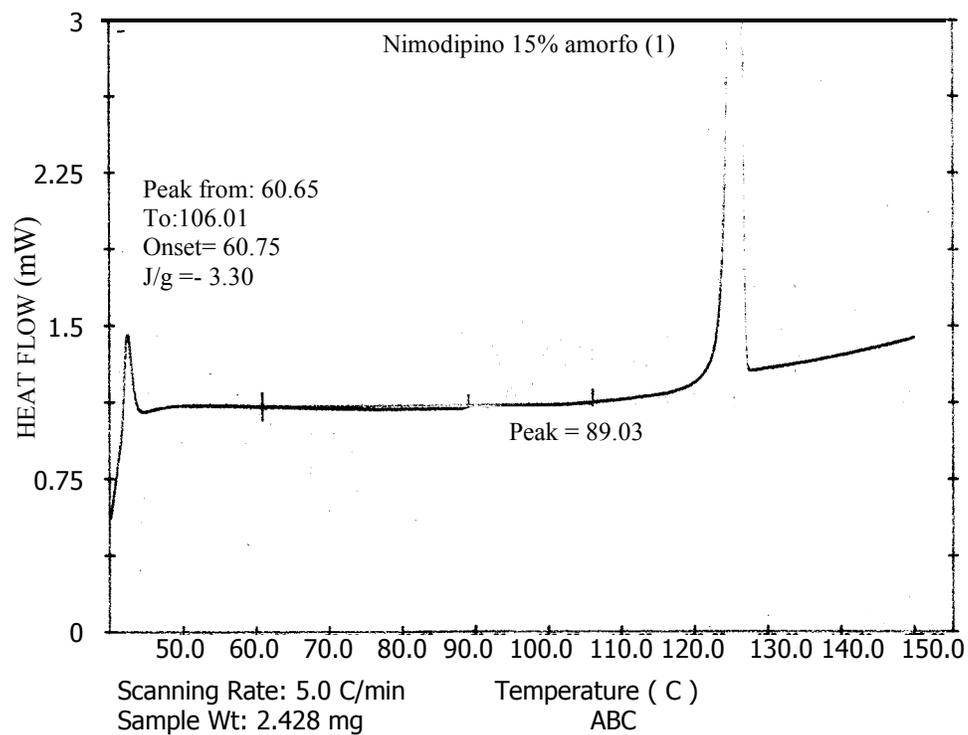


Figura 6.9 Termograma del acercamiento de nimodipino 15% amorfo (1)

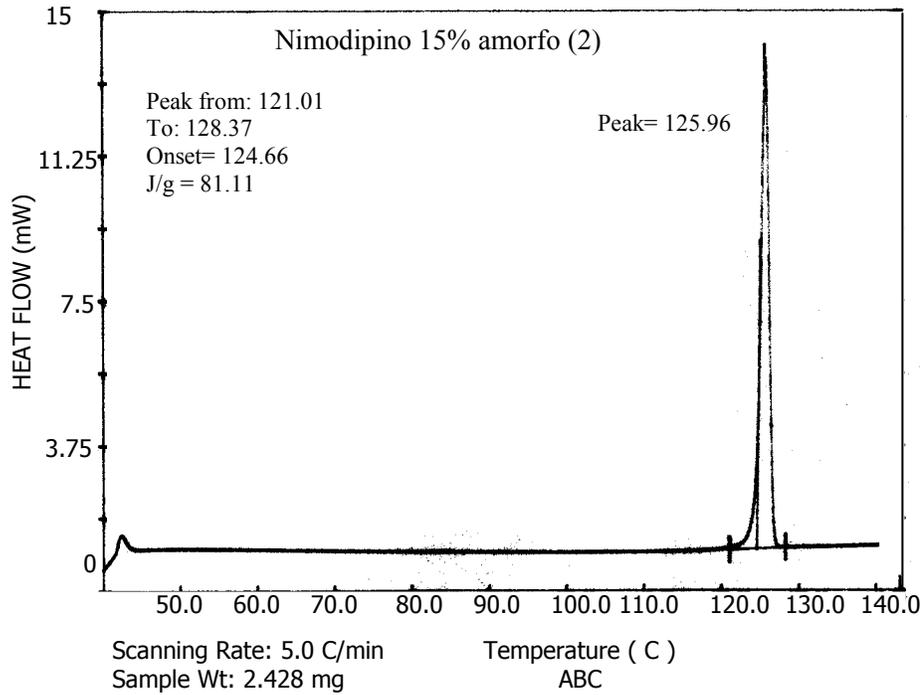


Figura 6.10 Termograma de nimodipino 15% amorfo (2)

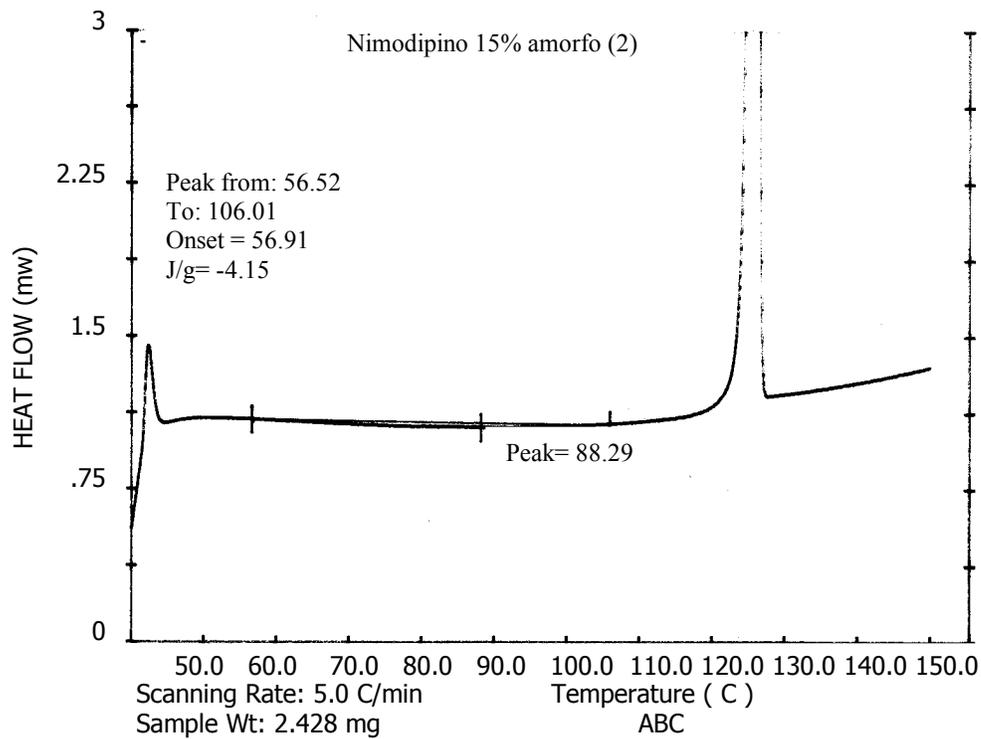
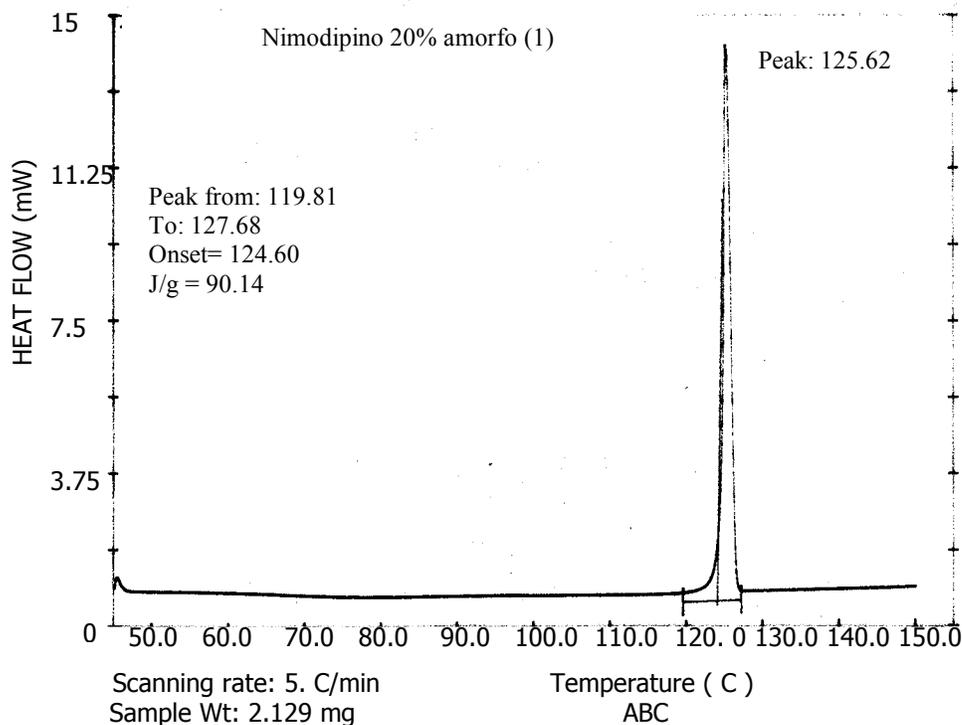


Figura 6.11 Termograma del acercamiento de nimodipino 15 % amorfo (2)



❖ Nimodipino 20% amorfo.

El nimodipino 20% amorfo presentó una endoterma a una temperatura de 125.62°C con un $\Delta H = 90.14$ J/g ver figura 6.12 y una exoterma a una temperatura de 75.82°C con un $\Delta H = 10.88$ J/g ver figura 6.13 en la segunda determinación la endoterma se logra apreciar a una temperatura de 125.66°C con un $\Delta H = 89.56$ J/g como se ve en la figura 6.14 y la exoterma a 77.10°C con un $\Delta H = 9.37$ J/g dicha exoterma se ve en la figura 6.15. La exoterma se le atribuye a una cristalización mientras que la endoterma a una fusión.



Termograma de nimodipino 20% amorfo (1)

❖ Nimodipino 30% amorfo.

En la figura 6.16 se ve el termograma del nimodipino 30% amorfo, donde presenta una endoterma a 125.73°C con un $\Delta H = 86.31$ J/g y en la figura 6.17 que es un acercamiento del termograma del nimodipino 30% amorfo se ve claramente la exoterma a una temperatura de 79.98°C con un $\Delta H = 13.85$ J/g la segunda determinación se ve en la figura 6.18 donde; la endoterma se presenta a 125.73°C con un $\Delta H = 86.31$ y una exoterma a 79.98°C con un $\Delta H = 13.89$ esta exoterma se logra apreciar en la figura 6.19 que es un acercamiento del termograma de nimodipino 30% amorfo (2).

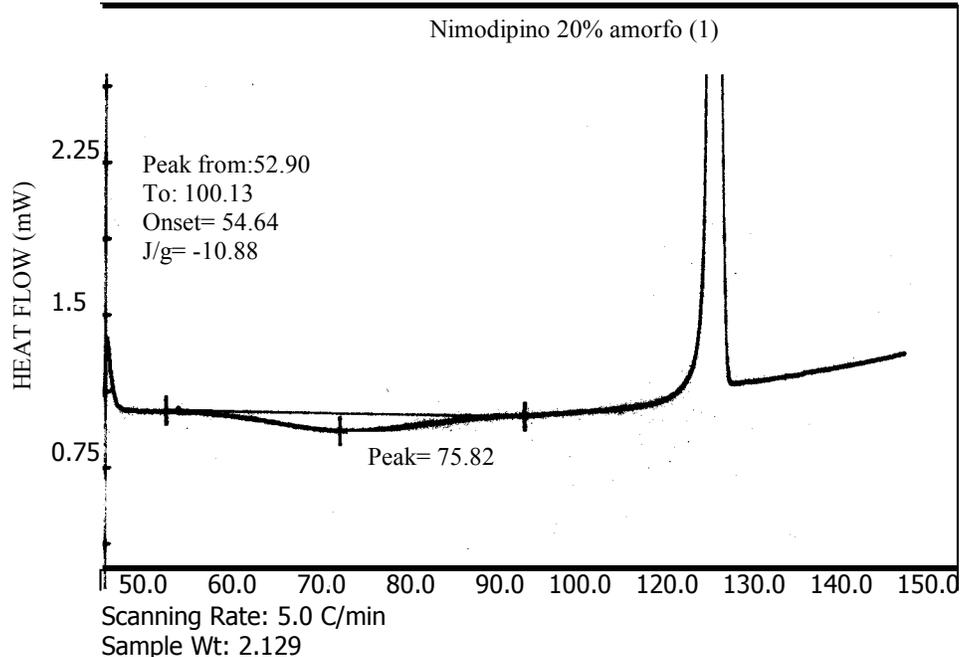


Figura 6.13 Acercamiento del termograma de nimodipino 15% amorfo (1)

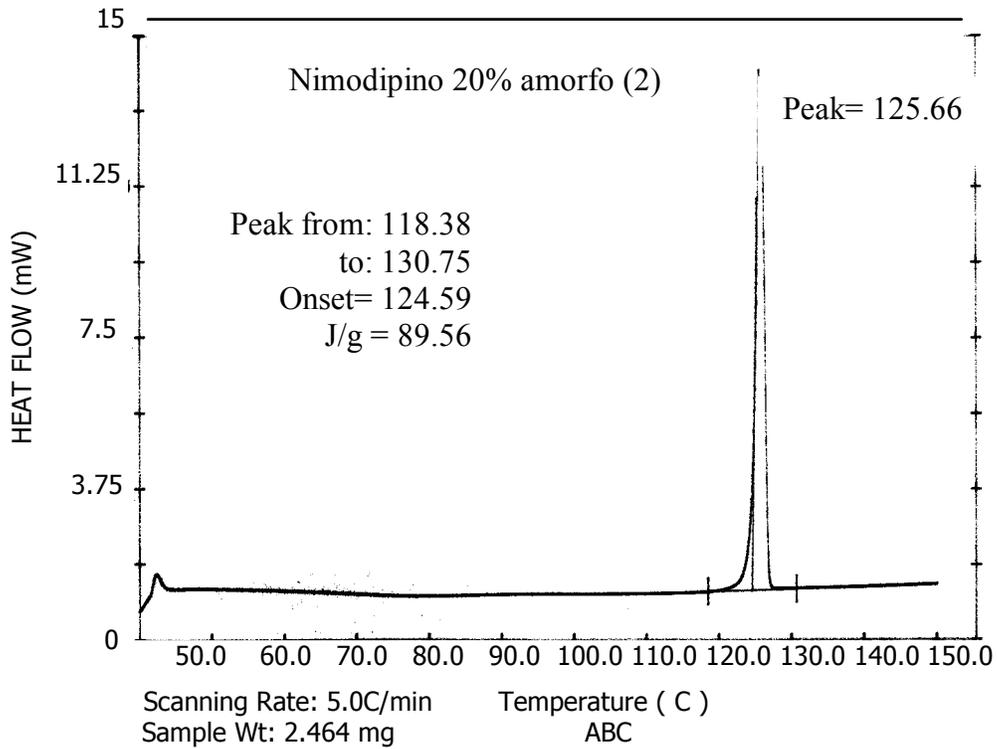


Figura 6.14 Termograma de nimodipino 20% amorfo (2).

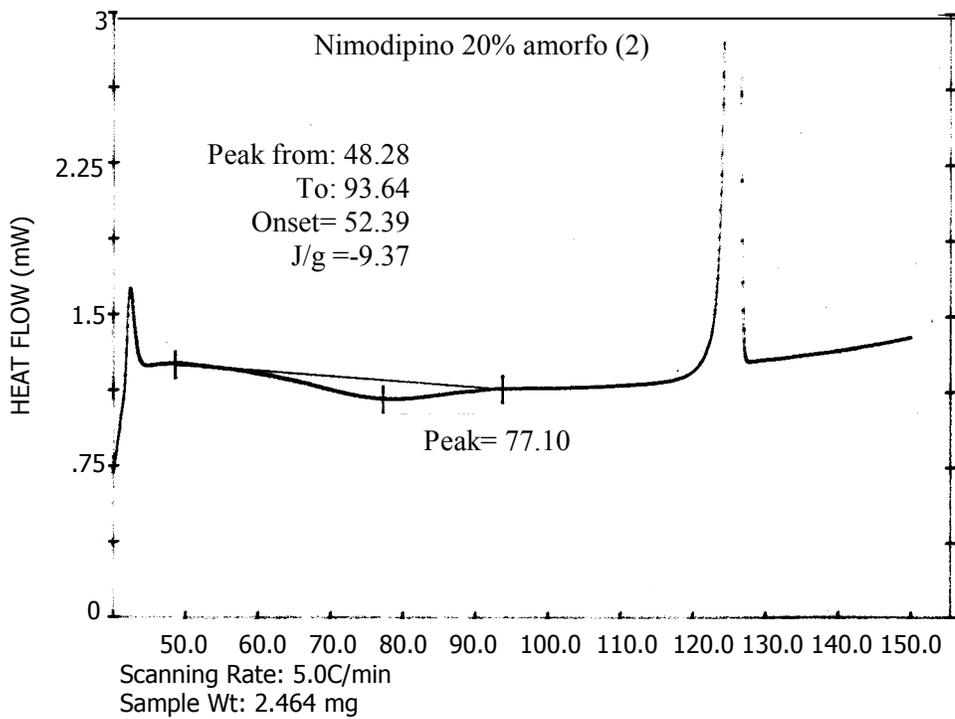


Figura 6.15 Acercamiento del termograma de nimodipino 20% amorfo (2).

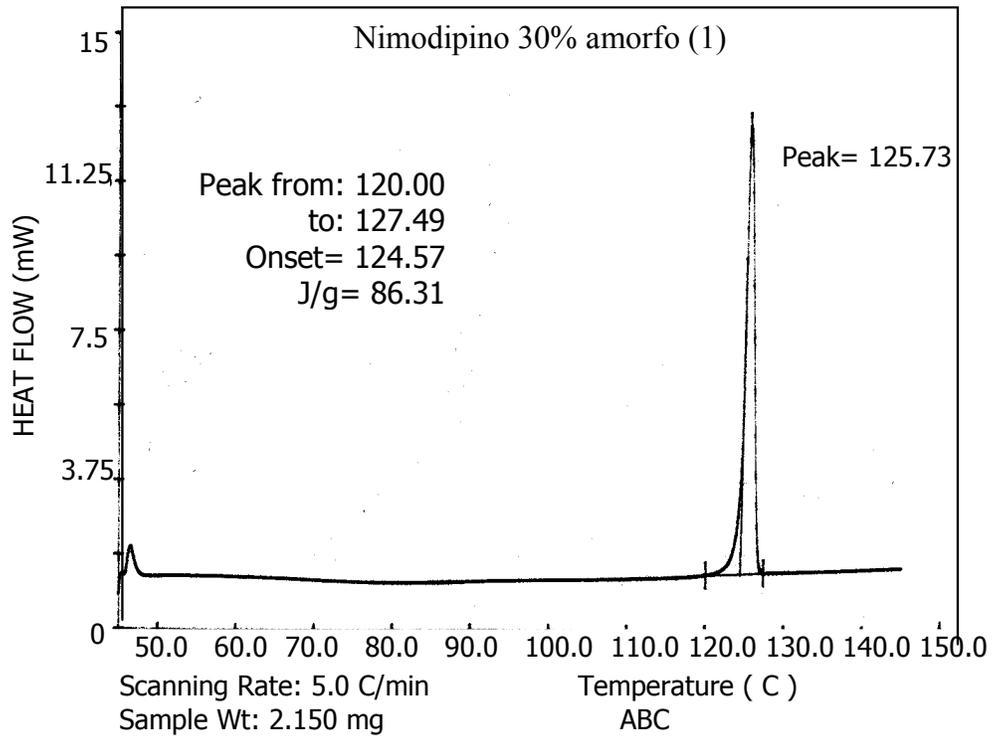


Figura 6.16 Termograma de nimodipino 30% amorfo (1).

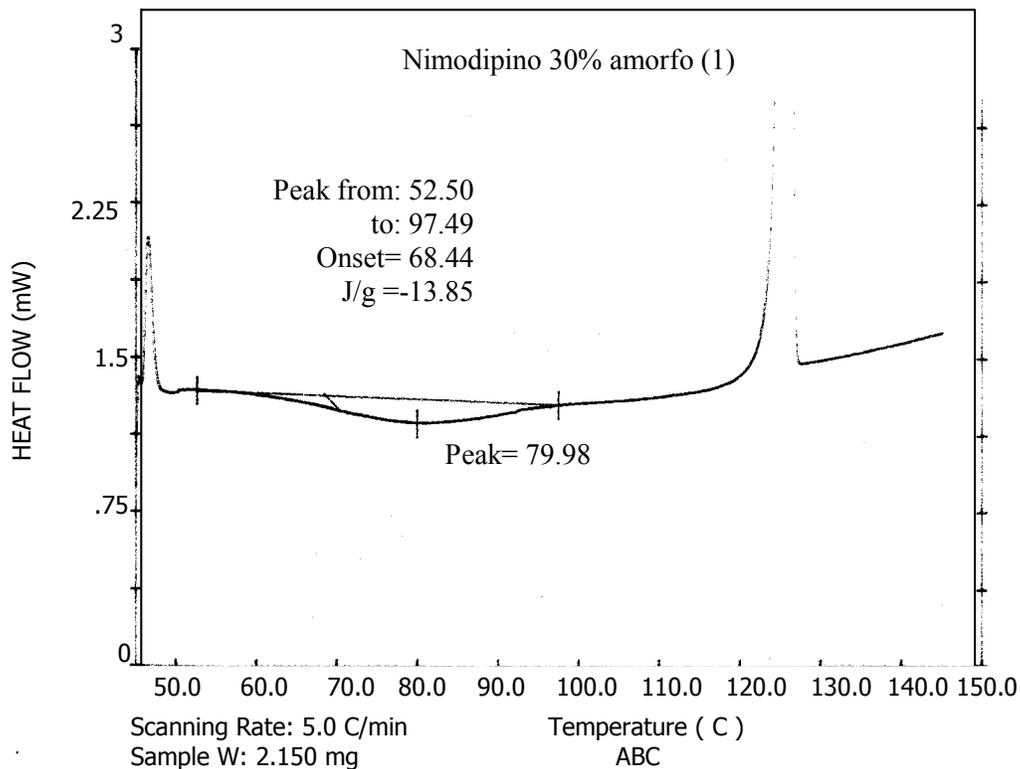


Figura 6.17 Acercamiento del termograma de nimodipino 30% amorfo (1).

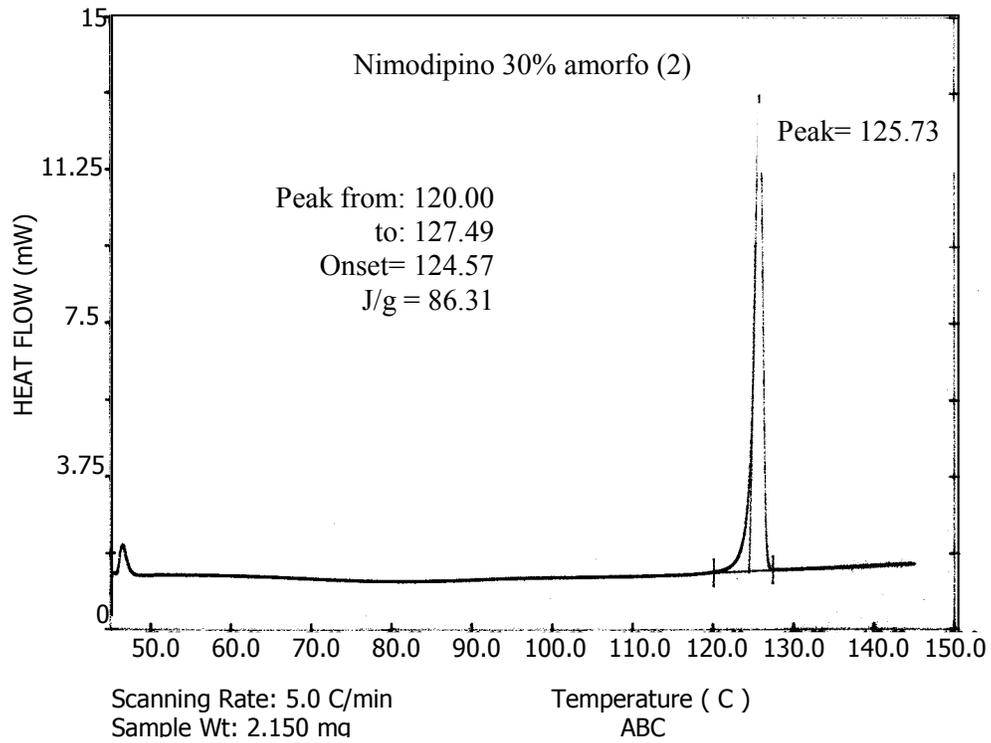


Figura 6.18 Termograma de nimodipino 30% amorfo (2)

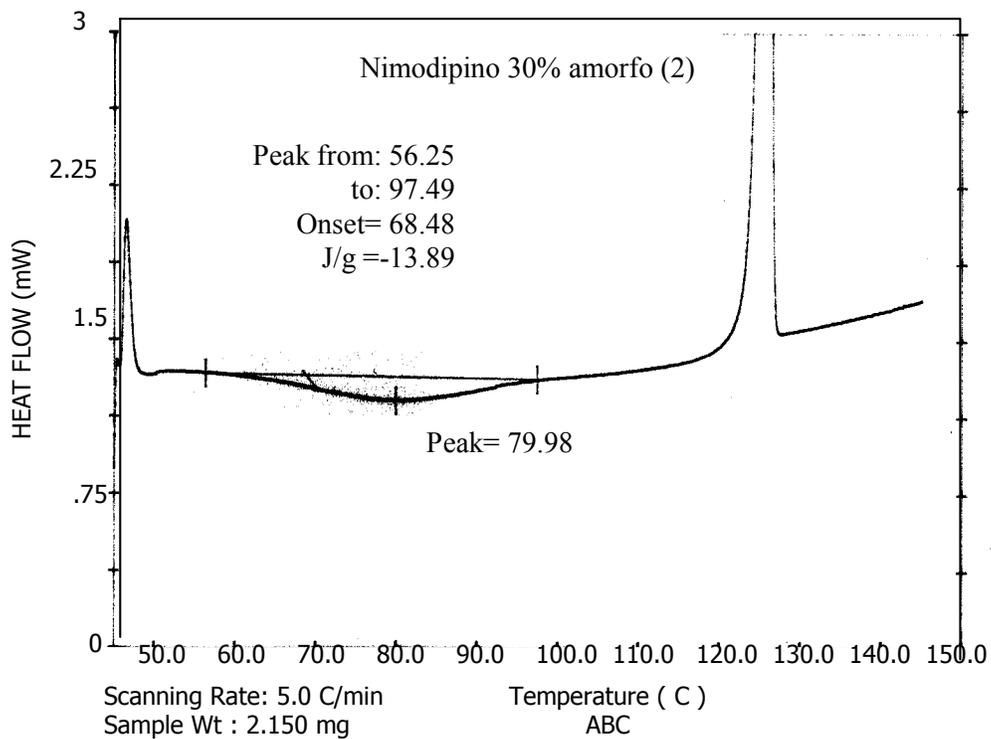


Figura 6.19 Acercamiento del termograma de nimodipino 30% amorfo (2)

❖ Nimodipino 40% amorfo.

El nimodipino 40% amorfo presentó una endoterma de fusión a 125°C con un $\Delta H = 87.91$ J/g, el termograma se ve en la figura 6.20, también una exoterma de cristalización a 78.56°C con un $\Delta H = 15.57$ J/g ver la figura 6.21. En la segunda determinación la endoterma se presentó a 125.88°C con un $\Delta H = 89.08$ J/g ver la figura 6.22 y la exoterma se presentó a 78.59°C con un $\Delta H = 13.96$ ver la figura 6.23.

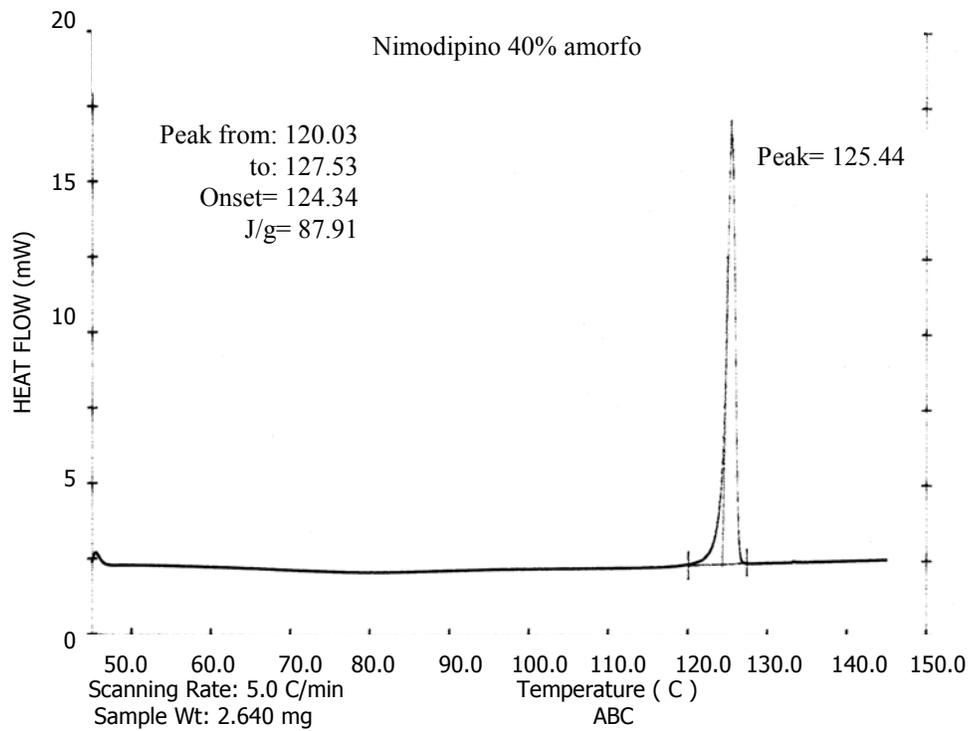


Figura 6.20 Termograma nimodipino 40% amorfo (1).

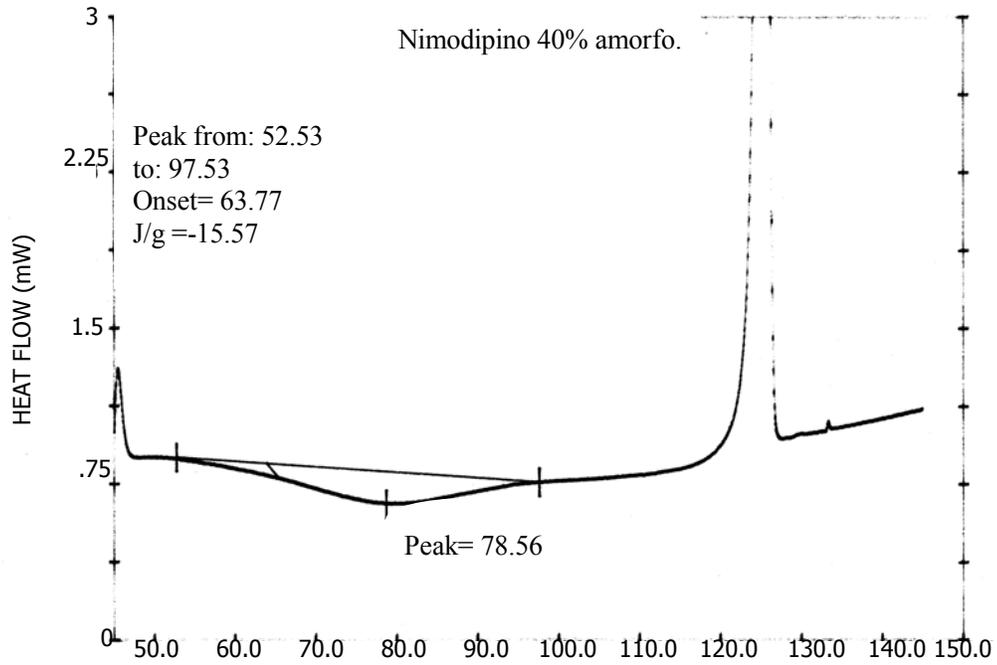


Figura 6.21 Acercamiento del termograma nimodipino 40% amorfo (1).

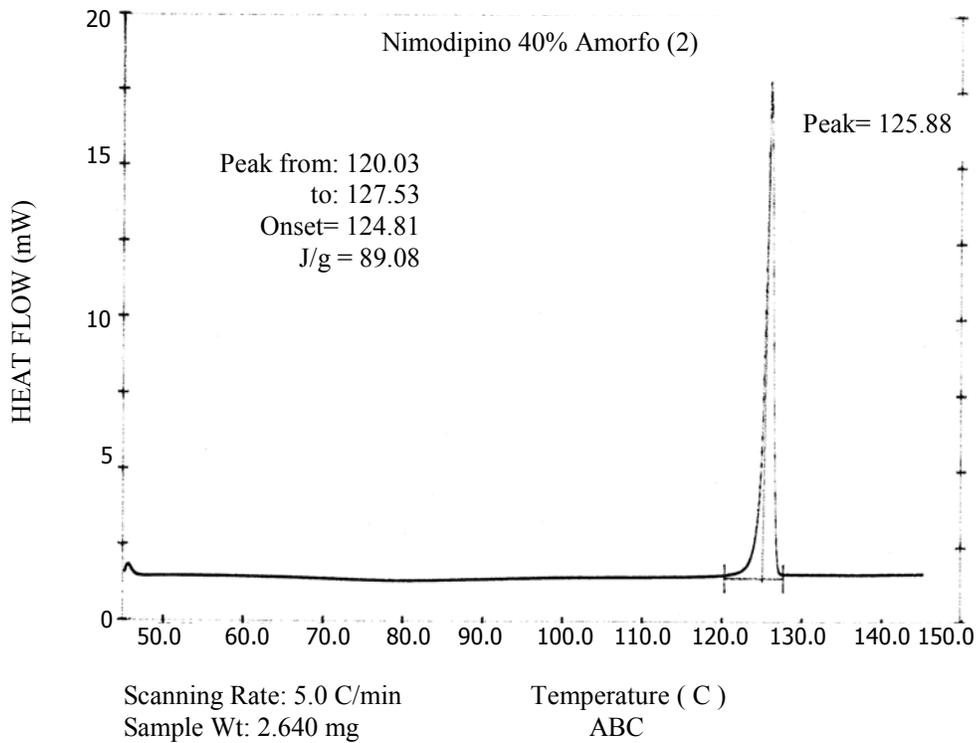


Figura 6.22 Termograma de nimodipino 40% amorfo (2).

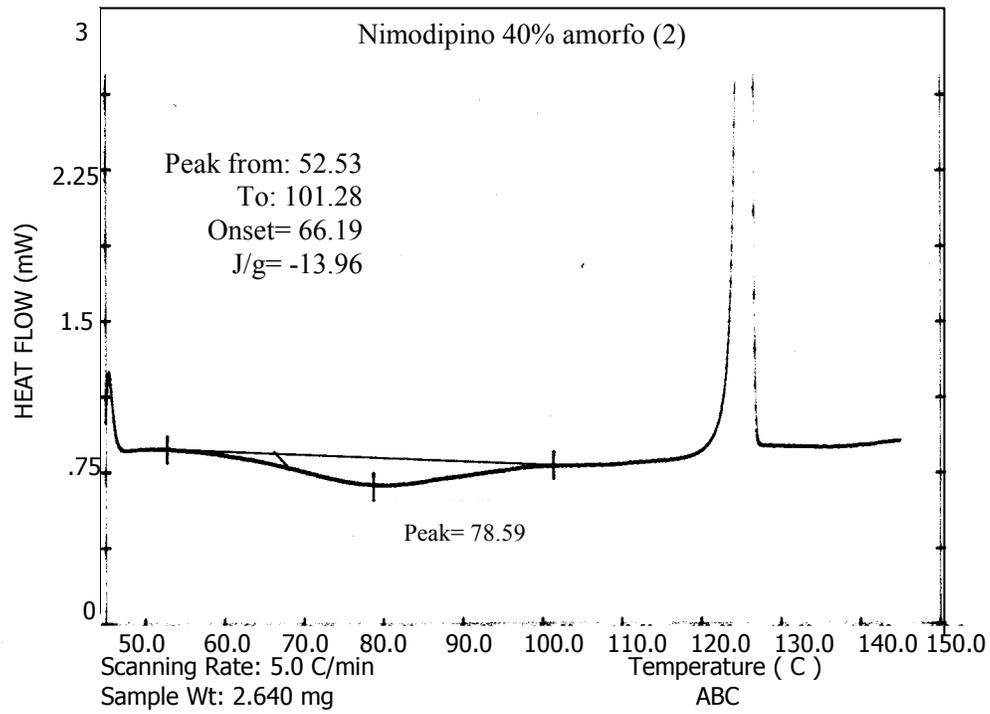


Figura 6.23 Acercamiento de termograma 40% amorfo (2).



E. Contenido de amorfo del nimodipino determinado por calorimetría diferencial de barrido.

Una vez obtenidos los termogramas del nimodipino a diferentes concentraciones de amorfo se puede realizar la cuantificación del contenido de amorfo basándose en las exotermas que se presentan, que corresponde a la entalpía de cristalización, también es necesario conocer el calor de fusión y la temperatura a la que se lleva a cabo.

$$\Delta H_c^{\text{amor}} = \left(\Delta H_f^{\text{amor}} \frac{\Delta T}{T_m} \right) \left(\frac{T_c}{T_m} \right)$$

Donde; ΔH_c^{amor} es la entalpía de cristalización de la fracción amorfa
 ΔH_f^{amor} es la entalpía de fusión de la fracción amorfa
 T_c es la temperatura de cristalización
 T_m la temperatura de fusión
 ΔT es la diferencia entre la temperatura de fusión y la de cristalización.

Posteriormente se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{Contenido de amorfo} = \frac{\Delta H_f^{\text{amor}}}{\Delta H_f^{\text{cry}}}$$

Donde;

ΔH_f^{amor} es la entalpía de fusión de la fracción amorfa.
 ΔH_f^{cry} es la entalpía de fusión.



Tabla 6.7 Datos obtenidos de los termogramas.

CONTENIDO DE AMORFO EN EL NIMODIPINO	TEMPERATURA DE FUSIÓN (T_m)	ENTALPÍA DE FUSIÓN (ΔH_f^{CRY})	TEMPERATURA DE CRISTALIZACIÓN (T_c)	ENTALPÍA DE CRISTALIZACIÓN DE LA PORCIÓN AMORFA (ΔH_c^{AMOR})	ENTALPÍA DE FUSIÓN DE LA FRACCIÓN AMORFA (ΔH_f^{AMOR})	CONTENIDO DE AMORFO %
0%	125.00 °C	90.25 J/g	-	-	-	-
5%	126.18 °C	90.91 J/g	-	-	-	-
	126.33 °C	89.89 J/g				
10%	125.83 °C	90.71 J/g	-	-	-	-
	125.69 °C	87.25 J/g				
15%	125.96 °C	81.38 J/g	89.03 °C	3.30 J/g	15.92 J/g	19.57
	125.96 °C	81.11 J/g	88.29 °C	4.15 J/g	19.80 J/g	24.41
20%	125.62 °C	90.14 J/g	75.82 °C	10.88 J/g	45.47 J/g	50.44
	125.66 °C	89.56 J/g	77.10 °C	9.37 J/g	39.52 J/g	44.13
30%	125.73 °C	86.31 J/g	79.98 °C	13.85 J/g	69.52 J/g	69.53
	125.73 °C	86.31 J/g	79.98 °C	13.89 J/g	69.33 J/g	69.33
40%	125.00 °C	87.91 J/g	78.56 °C	15.57 J/g	59.52 J/g	66.82
	125.88 °C	89.08 J/g	78.59 °C	13.96 J/g	66.52 J/g	75.67
100%	-	-	96.81 °C	66.97 J/g	-	-

(-) No fue determinado.

Tabla que muestra los datos extraídos de los termogramas presentados anteriormente el % de contenido de amorfo fue determinado usando la fórmula A y B, utilizando el resto de los datos de la tabla

**F. Disolución intrínseca.**

RESULTADOS DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA DEL NIMODIPINO 0% AMORFO.

Tabla. 6.8 Curva estándar del nimodipino.

Concentración mg/mL	Absorbancia.
0	0.000
2.5620×10^{-3}	0.047
5.1240×10^{-3}	0.116
7.6860×10^{-3}	0.154
10.248×10^{-3}	0.216
12.810×10^{-3}	0.266

PESO DEL ESTÁNDAR = 12.81
mg

$$r^2 = 0.99663$$

$$m = 0.02091$$

$$b = -0.00076$$

Tabla 6.9 Disolución intrínseca de nimodipino 0% amorfo.

t (min)		Abs		mg		S (cm ²)	
A	B	A	B	A	B	A	B
0	0	0.000	0.000	0.0000	0.0000	0.49483	0.47291
30	30	0.014	0.013	0.6354	0.5923	0.49483	0.47291
60	60	0.018	0.017	0.8075	0.7645	0.49483	0.47291
90	90	0.018	0.018	0.8075	0.8075	0.49483	0.47291
120	120	0.018	0.018	0.8075	0.8075	0.49483	0.47291
150	150	0.018	0.018	0.8075	0.8075	0.49483	0.47291
180	180	0.018	0.018	0.8075	0.8075	0.49483	0.47291
210	210	0.020	0.019	0.8936	0.8506	0.49483	0.47291
240	240	0.020	0.019	0.8936	0.8506	0.49483	0.47291
270	270	0.021	0.020	0.9367	0.8936	0.49483	0.47291
300	300	0.021	0.020	0.9367	0.8936	0.49483	0.47291

S. Cara del compacto A. 1^a. Muestra B. 2^a. Muestra



RESULTADOS DE LA DISOLUCIÓN INTRÍNSECA DEL NIMODIPINO 5% AMORFO.

Tabla. 6.10 Curva estándar del nimodipino.

Concentración mg/mL	Absorbancia.
0	0.000
2.5360×10^{-3}	0.075
5.0720×10^{-3}	0.160
7.6080×10^{-3}	0.238
10.1440×10^{-3}	0.340
12.6800×10^{-3}	0.451

PESO DEL ESTÁNDAR = 12.68 mg

$$r^2 = 0.99424$$

$$m = 0.03524$$

$$b = -0.01276$$

Tabla 6.11 Disolución intrínseca de nimodipino 5% amorfo.

t (min)		Abs		mg		S (cm ²)	
A	B	A	B	A	B	A	B
0	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.49483	0.47291
30	30	0.0200	0.0160	0.8367	0.7345	0.49483	0.47291
60	60	0.0230	0.0300	0.9133	1.0921	0.49483	0.47291
90	90	0.0350	0.0410	1.2198	1.3730	0.49483	0.47291
120	120	0.0460	0.0430	1.5007	1.4241	0.49483	0.47291
150	150	0.0560	0.0540	1.7560	1.7050	0.49483	0.47291
180	180	0.0660	0.0640	2.0115	1.9604	0.49483	0.47291
210	210	0.0800	0.0710	2.3690	2.1392	0.49483	0.47291
240	240	0.0890	0.0810	2.5988	2.3945	0.49483	0.47291
270	270	0.0990	0.0960	2.8542	2.7776	0.49483	0.47291
300	300	0.1040	0.1030	2.9819	2.9564	0.49483	0.47291

S. Cara del compacto

A. 1^a. MuestraB. 2^a. Muestra



RESULTADOS DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA DEL NIMODIPINO 10% AMORFO.

Tabla. 6.12 Curva estándar del nimodipino.

Concentración mg/mL	Absorbancia.
0	0
2.4860×10^{-3}	0.047
4.9720×10^{-3}	0.116
7.4580×10^{-3}	0.154
9.9440×10^{-3}	0.216
12.430×10^{-3}	0.266

PESO DEL ESTÁNDAR = 12.43 mg

$$r^2 = 0.99993$$

$$m = 0.03164$$

$$b = -0.00114$$

Tabla 6.13 Disolución intrínseca de nimodipino 10% amorfo.

t (min)		Abs		mg		S (cm ²)	
A	B	A	B	A	B	A	B
0	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.49483	0.47291
30	30	0.0290	0.0250	0.8574	0.7437	0.49483	0.47291
60	60	0.0300	0.0480	0.8859	1.3979	0.49483	0.47291
90	90	0.0470	0.0520	1.3694	1.5117	0.49483	0.47291
120	120	0.0550	0.0620	1.5970	1.7961	0.49483	0.47291
150	150	0.0750	0.0700	2.1659	2.0237	0.49483	0.47291
180	180	0.0860	0.0830	2.4788	2.3934	0.49483	0.47291
210	210	0.0940	0.0900	2.7063	2.5926	0.49483	0.47291
240	240	0.1010	0.1040	2.9055	2.9908	0.49483	0.47291
270	270	0.1150	0.1240	3.3037	3.5597	0.49483	0.47291
300	300	0.1310	0.1270	3.7589	3.6450	0.49483	0.47291

S. Cara del compacto

A. 1^a. MuestraB. 2^a. Muestra



RESULTADOS DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA DEL NIMODIPINO 15% AMORFO.

Tabla. 6.14 Curva estándar del nimodipino.

Concentración mg/mL	Absorbancia.
0	0
2.5740×10^{-3}	0.062
5.1480×10^{-3}	0.140
7.7220×10^{-3}	0.216
10.296×10^{-3}	0.291
12.870×10^{-3}	0.371

PESO DEL ESTÁNDAR = 12.87 mg

$r^2 = 0.9989$

$m = 0.0291$

$b = -0.0070$

Tabla 6.15 Disolución intrínseca de nimodipino 15% amorfo.

t (min)		Abs		mg		S (cm ²)	
A	B	A	B	A	B	A	B
0	0	0.000	0.000	0.0000	0.0000	0.49483	0.47291
30	30	0.0190	0.0210	0.7905	0.8514	0.49483	0.47291
60	60	0.0360	0.0370	1.3074	1.3378	0.49483	0.47291
90	90	0.0480	0.0440	1.6723	1.5507	0.49483	0.47291
120	120	0.0660	0.0590	2.2196	2.0068	0.49483	0.47291
150	150	0.0780	0.0620	2.5845	2.0980	0.49483	0.47291
180	180	0.0960	0.0760	3.1318	2.5236	0.49483	0.47291
210	210	0.1010	0.0840	3.2838	2.7669	0.49483	0.47291
240	240	0.1150	0.1040	3.7095	3.3750	0.49483	0.47291
270	270	0.1270	0.1190	4.0743	3.8311	0.49483	0.47291
300	300	0.1410	0.1410	4.5000	4.5000	0.49483	0.47291

S. Cara del compacto

A. 1^a. MuestraB. 2^a. Muestra



RESULTADOS DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA DEL NIMODIPINO 20% AMORFO.

Tabla. 6.16 Curva estándar del nimodipino.

Concentración mg/mL	Absorbancia.
0	0
2.5740×10^{-3}	0.083
5.1480×10^{-3}	0.160
7.7220×10^{-3}	0.249
10.296×10^{-3}	0.338
12.870×10^{-3}	0.426

PESO DEL ESTÁNDAR = 12.87 mg

$$r^2 = 0.99934$$

$$m = 0.03312$$

$$b = -0.00381$$

Tabla 6.17 Disolución intrínseca de nimodipino 20% amorfo.

t (min)		Abs		mg		S (cm ²)	
A	B	A	B	A	B	A	B
0	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.49483	0.47291
30	30	0.0240	0.0250	0.7557	0.7828	0.49483	0.47291
60	60	0.0240	0.0250	0.7557	0.7828	0.49483	0.47291
90	90	0.0240	0.0250	0.7557	0.7828	0.49483	0.47291
120	120	0.0250	0.0250	0.7828	0.7828	0.49483	0.47291
150	150	0.0370	0.0470	1.1089	1.3806	0.49483	0.47291
180	180	0.0540	0.0660	1.5708	1.8969	0.49483	0.47291
210	210	0.0980	0.1150	2.7664	3.2283	0.49483	0.47291
240	240	0.1130	0.1220	3.1740	3.4185	0.49483	0.47291
270	270	0.1470	0.1670	4.0979	4.6413	0.49483	0.47291
300	300	0.1740	0.1840	4.8315	5.1032	0.49483	0.47291

S. Cara del compacto A. 1ª. Muestra B. 2ª. Muestra



RESULTADOS DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA DEL NIMODIPINO 30% AMORFO.

Tabla. 6.18 Curva estándar del nimodipino.

Concentración mg/mL	Absorbancia.
0	0
2.3140×10^{-3}	0.079
4.6280×10^{-3}	0.153
6.9420×10^{-3}	0.230
9.2560×10^{-3}	0.326
11.570×10^{-3}	0.415

PESO DEL ESTÁNDAR = 11.57 mg

$$r^2 = 0.99761$$

$$m = 0.03572$$

$$b = -0.00614$$

Tabla 6.19 Disolución intrínseca de nimodipino 30% amorfo.

t (min)		Abs		mg		S (cm ²)	
A	B	A	B	A	B	A	B
0	0	0.000	0.000	0.0000	0.0000	0.49483	0.47291
30	30	0.0250	0.0240	0.7847	0.7595	0.49483	0.47291
60	60	0.0250	0.0250	0.7847	0.7847	0.49483	0.47291
90	90	0.0250	0.0250	0.7847	0.7847	0.49483	0.47291
120	120	0.0630	0.0270	1.7421	0.8351	0.49483	0.47291
150	150	0.0980	0.0550	2.6240	1.5406	0.49483	0.47291
180	180	0.2070	0.1310	5.3703	3.4555	0.49483	0.47291
210	210	0.2460	0.1460	6.3530	3.8334	0.49483	0.47291
240	240	0.2530	0.1510	6.5294	3.9594	0.49483	0.47291
270	270	0.2870	0.2060	7.3860	5.3451	0.49483	0.47291
300	300	0.2870	0.2870	7.3860	7.3860	0.49483	0.47291

S. Cara del compacto

A. 1er. Muestra

B. 2a. Muestra



RESULTADOS DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA DEL NIMODIPINO 40% AMORFO.

Tabla. 6.20 Curva estándar del nimodipino.

Concentración mg/mL	Absorbancia.
0	0
2.5100×10^{-3}	0.074
5.0200×10^{-3}	0.132
7.5300×10^{-3}	0.207
10.040×10^{-3}	0.299
12.550×10^{-3}	0.340

PESO DEL ESTÁNDAR = 12.55 mg

$$r^2 = 0.99364$$

$$m = 0.02789$$

$$b = 0.00033$$

Tabla 6.21 Disolución intrínseca de nimodipino 40% amorfo.

t (min)		Abs		mg		S (cm ²)	
A	B	A	B	A	B	A	B
0	0	0.000	0.000	0.0000	0.0000	0.49483	0.47291
30	30	0.0250	0.0250	0.7961	0.7961	0.49483	0.47291
60	60	0.0500	0.0350	1.6029	1.1188	0.49483	0.47291
90	90	0.0970	0.0810	3.1196	2.6033	0.49483	0.47291
120	120	0.0990	0.1030	3.1842	3.3133	0.49483	0.47291
150	150	0.1250	0.2110	4.0232	6.7986	0.49483	0.47291
180	180	0.2070	0.2300	6.6695	7.4118	0.49483	0.47291
210	210	0.2550	0.2440	8.2186	7.8636	0.49483	0.47291
240	240	0.2630	0.2600	8.4768	8.3800	0.49483	0.47291
270	270	0.2640	0.2780	8.5090	8.9609	0.49483	0.47291
300	300	0.2960	0.2830	9.5417	9.1222	0.49483	0.47291

S. Cara del compacto

A. 1er. Muestra

B. 2a. Muestra



Tabla 6.22 Constante de disolución intrínseca del nimodipino a los diferentes porcentajes de contenido de amorfo.

Contenido de amorfo %	G mg / min cm ²	
	A	B
0	0.00387	0.00386
5	0.01889	0.01812
10	0.02339	0.02373
15	0.02877	0.02786
20	0.03037	0.03515
30	0.05838	0.04711
40	0.06912	0.07348

A 1^a. muestra. B. 2^a. Muestra
G. Constante de disolución intrínseca.

G. Absorción de humedad

El nimodipino con un contenido de amorfo de 0, 5, 10, 15 y 20 por ciento no absorbe nada de humedad durante las cuatro semanas que permaneció en la cámara de humedad, en el nimodipino con un contenido de amorfo de 30 y 40% existe cierta humedad absorbida, como se muestra en la tabla 6.23.

Tabla 6.23 Por ciento de humedad del nimodipino a cuatro semanas en cámara de humedad.

Contenido de amorfo (%)	% Humedad							
	1 ^a . Semana		2 ^a . Semana		3 ^a .Semana		4 ^a .Semana	
	A	B	A	B	A	B	A	B
0%	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
5%	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
10%	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15%	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
20%	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
30%	0.206	0.214	0.346	0.307	0.390	0.638	1.747	1.895
40%	0.455	0.409	1.145	0.952	7.896	8.003	9.872	9.945

A. 1^a. Muestra B. 2^a. Muestra.



H. Propiedades reológicas.

Los resultados de las pruebas reológicas del nimodipino, a las diferentes concentraciones de amorfo, se muestran a continuación en la tabla 6.24.

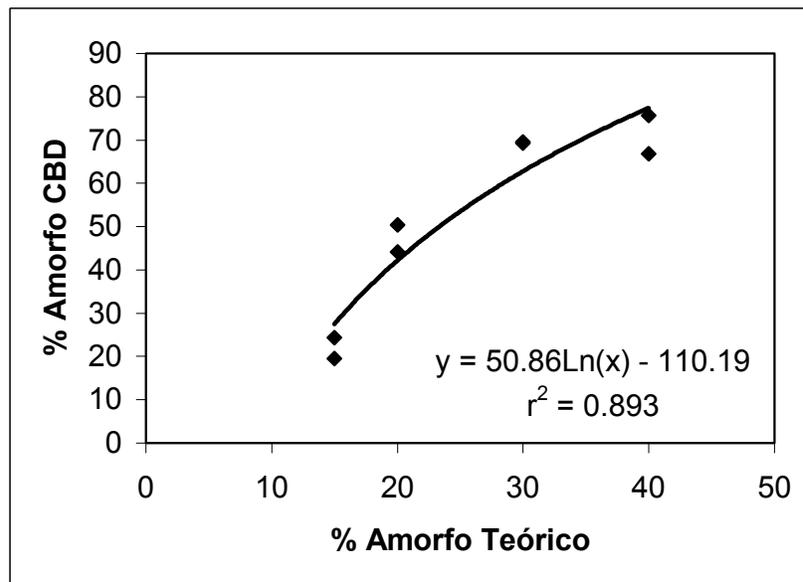
Tabla 6.24 Resultados de las pruebas reológicas del nimodipino.

Contenido de amorfo %	m. Peso (g)	V. Volumen (mL)	Vc. Volumen compactado (mL)	da. Densidad aparente (g/mL)	dc. Densidad compactada (g/mL)	Índice de Carr	Índice de Hausner
0	1.102	3.20	3.10	0.3444	0.3555	3.1250	1.0323
5	1.066	3.10	2.70	0.3445	0.3955	12.9032	1.1481
10	1.066	3.10	2.80	0.3439	0.3807	9.6674	1.1071
15	0.964	2.80	2.50	0.3443	0.3856	10.7143	1.1200
20	0.895	2.60	2.40	0.3444	0.3730	7.6923	1.0833
30	0.999	2.90	2.40	0.3445	0.4162	17.2414	1.2083
40	1.309	3.80	2.90	0.3445	0.4513	23.6842	1.3103

VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En la determinación de contenido de amorfo se observa que los resultados para ambas determinaciones tienen una misma tendencia, el modelo que más se ajusta en este caso es el logarítmico como se muestra en la gráfica 7.1.

Gráfica 7.1 Relación entre el contenido de amorfo teórico y determinado por CBD.

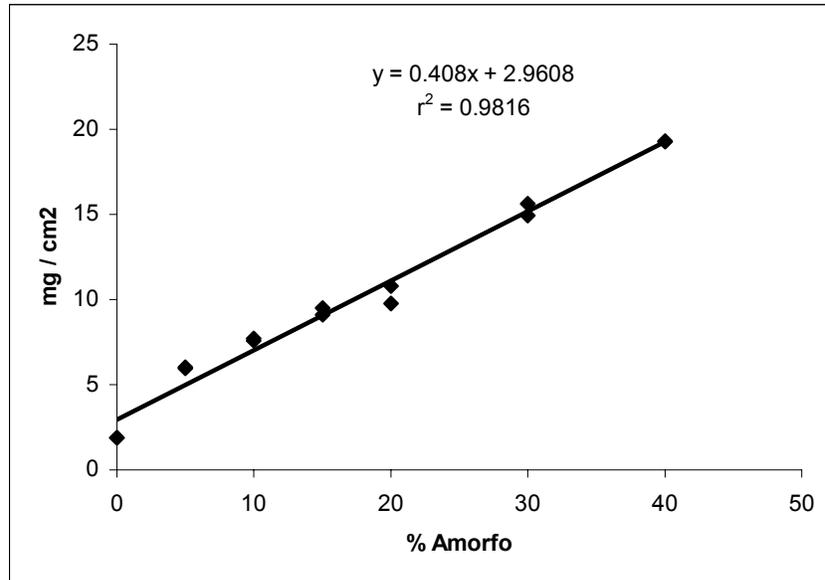


La determinación se realizó por duplicado, el ajuste al modelo logarítmico se hizo en base a ambas determinaciones.

La determinación del contenido de amorfo por medio de Calorimetría de Barrido Diferencial no pudo ser determinada para valores menores del 15% esto debido a que no se logra apreciar en el termograma la exoterma de cristalización, ya que por el método utilizado es indispensable este dato.

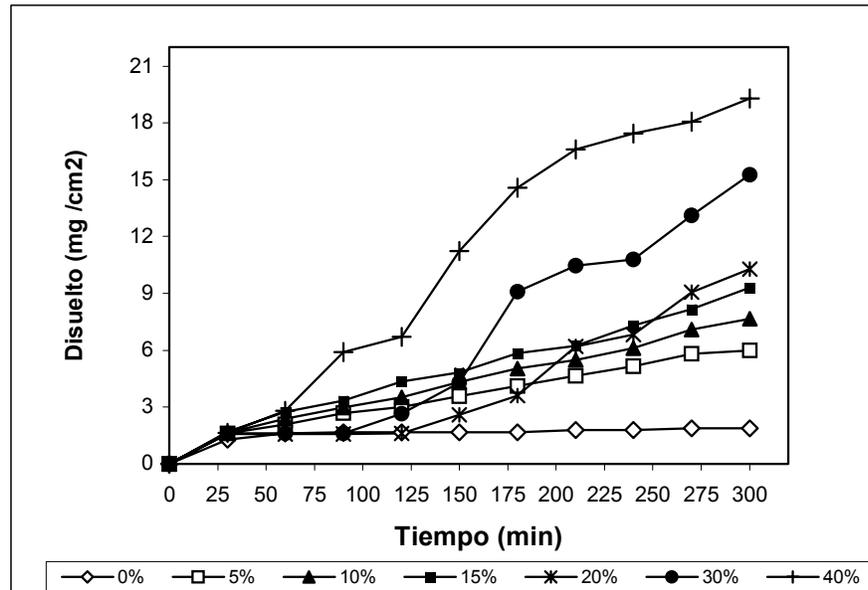
Los valores de contenido de amorfo determinado por CBD no son mayores a los teóricos esto puede deberse a que el nimodipino considerado 100% cristalino pudo haber contenido un porcentaje de amorfo, el cual esta contribuyendo a la mezcla final.

Gráfica 7.2 Relación entre el contenido de amorfo (%) y los mg/cm² disueltos de nimodipino a los 300 min.



En la gráfica 7.2 se muestra la línea de tendencia de los puntos que corresponden a los mg/cm² disueltos de nimodipino a los 300min, donde se puede apreciar que la cantidad disuelta es directamente proporcional al contenido de amorfo, en el rango de 0 - 40% de amorfo. Con estos datos se esperaría que al tener un mayor contenido de amorfo se tenga una mayor cantidad disuelta a los 300 min, por ejemplo, un nimodipino que contenga un 65% de amorfo después de 300min es posible que se disuelvan aproximadamente 29.48 mg/cm² esto sólo si sigue el mismo comportamiento ya que también existe la posibilidad de que a partir de 40% cambie.

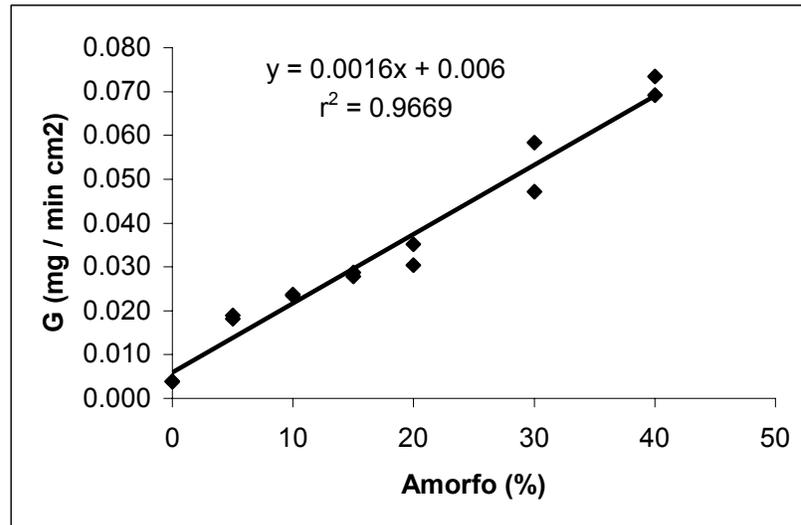
Gráfica 7.3 Disolución del nimodipino a diferentes concentraciones de amorfo considerado del tiempo 0 a 300 min tomando muestras cada 30 min.



En la gráfica 7.3 se logra apreciar como dentro de mayor sea la concentración de amorfo, el nimodipino alcanza una mayor cantidad disuelta. La disolución del 0% al 15% amorfo de nimodipino presenta una disolución continua mientras que la de 20% y 30% después del minuto 30 no tiene aumento y posteriormente alcanza un disolución mayor.

Como se mencionó anteriormente, la disolución intrínseca es expresada en términos de mg por min por cm^2 , en la gráfica 7.4 se muestra la como afecta el contenido de amorfo a la constante de velocidad de disolución intrínseca (G).

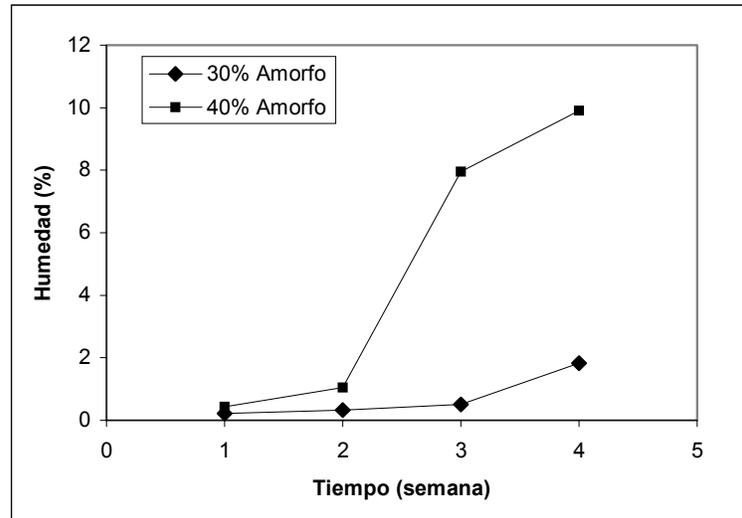
Gráfica 7.4 Influencia del contenido de amorfo sobre la constante de velocidad de disolución intrínseca (G).



En la gráfica 7.4 se observa que la relación entre la constante de velocidad de disolución intrínseca y el contenido de amorfo sigue una tendencia lineal, la línea de tendencia se hizo en base a los datos de ambas determinaciones donde presenta una $r^2 = 0.9669$.

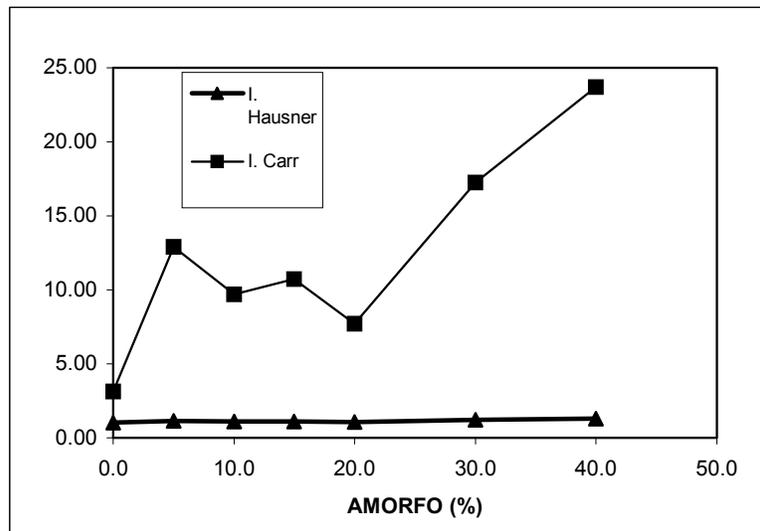
Como se observa G (Constante de velocidad de disolución intrínseca), se ve afectada por el contenido de amorfo, esta influencia es directamente proporcional ya que al aumentar el contenido de amorfo del nimodipino la constante de velocidad de disolución intrínseca es mayor, este comportamiento sólo es aplicable para el nimodipino con un contenido de amorfo de 0 - 40 %.

Gráfica 7.5 Humedad absorbida por el nimodipino durante cuatro semanas.



En la gráfica 7.5 se puede observar que existe una mayor absorción de humedad si la concentración de amorfo aumenta. El contenido de humedad fue determinado cada semana durante cuatro semanas para las diferentes concentraciones de amorfo sin embargo el nimodipino con un 0, 5, 10, 15 y 20% de amorfo no absorbe humedad.

Gráfica 7.6 Influencia del contenido de amorfo en el Índice de Carr e Índice de Hausner.



En la gráfica 7.6 podemos observar a simple vista que el índice de Hausner prácticamente no se ve alterado por el contenido de amorfo sin embargo en el índice de Carr se logra apreciar una variación al aumentar el contenido de amorfo. Al utilizar la tabla de interpretación de resultados (5.1 y 5.2) se puede clasificar el flujo del nimodipino con 40% de amorfo como de flujo pobre, los que contiene menos de este porcentaje de amorfo según Hausner todos tiene un flujo excelente, mientras con el criterio de Carr el nimodipino con un 30% de amorfo tiene un flujo bueno y los que están por debajo de este porcentaje de amorfo son considerados con un flujo excelente.



VIII. CONCLUSIONES

- La Calorimetría de Barrido Diferencial es un método económico, sencillo y rápido para determinar el porcentaje de amorfo de cualquier fármaco siempre y cuando se conozca el comportamiento térmico del compuesto a analizar.
- Las exotermas presentadas en los termogramas del nimodipino nos permiten determinar el contenido de amorfo por medio de la calorimetría de barrido diferencial, cuando el porcentaje de amorfo es menor al 15% no presenta exoterma de cristalización por lo que no se puede determinar el contenido de amorfo por este método.
- Al aumentar el contenido de amorfo del nimodipino se ve el incremento en la constante de velocidad de disolución intrínseca.
- La propiedades reológicas que fueron evaluadas se ve afectada por el contenido de amorfo sin embargo sólo el nimodipino que contiene el 40% de amorfo tiene malas propiedades de flujo.
- El contenido de amorfo del nimodipino también tiene influencia en la absorción de humedad a pesar de que este es un fármaco prácticamente insoluble en agua.



X BIBLIOGRAFÍA.

1. Banakar U. Drugs and Pharmaceutical Sciences: Pharmaceutical Dissolution Testing. New York: Marcel Dekker Inc., 1992: 5-9.
2. Thakker K, Naik N, Gray V, Sun S. Dissolution Apparatus Using the USP Dissolution Calibrators. Dissolution Tech. 1980; 6 (4): 177-185.
3. Ramtoola Z, Corrigan O. Dissolution Characteristics of Benzoic Acid and Salicylic Acid Mixtures in Reactive Media. Drug Dev. Ind. Pharm. 1987; 13: 1703-1720.
4. Nelson E, Hamlin W. Loss of Sensitivity in Distinguishing Real Differences in Dissolution Rates Due to Increasing Agitation. J. Am. Pharm. 1962; 51: 432-435.
5. Levy G, Hayes B. Physicochemical Basis of the Buffered Acetyl – Salicylic Acid Controversy. N. Engl. J. Med. 1960; 262: 1053- 1056.
6. Mauger J. Physicochemical and Fluid Mechanical Factors Related to Dissolution Testing. Dissolution Technologies. 1996; 3 (1): 7-11
7. Bocanegra L, Morris G, Jurewich J, Mauger J. Fluid and Particle Laser Doppler Velocity Measurements and Mass Transfer Predictions for the USP Paddle Method Dissolution Apparatus. Drug Dev. Ind. Pharm. 1990; 16: 1441-1464.
8. Healy L, Gallagher M, Corrigan O. Sensitivity of Dissolution Rate to Location in the Paddle Dissolution Apparatus. J. Pharm. 2002; 54: 441-444.
9. 1st. Supplement, USP-NF, General Information. Pharmaceutical Dosage Forms. Pharmaceutical Press. 2706-2707.
10. Hanson W. Handbook of Dissolution Testing. Eugene Oregon: Aster. 1991 ; 2: 14.
11. Danchen G, Howard R. Use of Solution Calorimetry to Determine the Extent of Crystallinity of Drugs and Excipients. Int. J. Pharm. 1997; 151: 183-192.
12. Helman J. Farmacotecnia Teórica y Práctica: Cristalización. 4ª. Impresión. Editorial Continental SA de CV. 1984; 30 (4): 1103-1146.
13. Martínez L, Fernández R, Gutiérrez J. Determinación de un Polimorfo de la Cimetidina Mediante la Calorimetría de Barrido Diferencial. Rev. Cubana de Farm. 1997; 31(3): 171-176.



14. Warne S. Thermal Analysis: Introduction to Thermal Analysis. Royal Society of Chemistry. 1991; 1: 1-15.
15. Mullin J. Crystallization. 2nd ed. London : Butterworths. 1972; 6: 482-513.
16. Brittain G. Harry. Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Polymorphism in Pharmaceuticals Solids. Marcel Dekker INC. New York. 1999;95(5): 208-226
17. Akers J. Preformulation Testing of Solid Oral Dosage Form Drugs. J. Pharm. Sci. 1976; 11: 4-10.
18. Willard H. Métodos Instrumentales de Análisis: Análisis Térmico. México: Editorial Iberoamericana. 1988; 25: 747-770.
19. Skoog A, Holler J, Nieman A. Principios de Análisis Instrumental. 5ta. Edición. México. 1992; 31: 864 – 879
20. Griffin V, Laye P. Thermal Analysis: Differential Thermal Analysis and Differential Scanning Calorimetry. Royal Society of Chemistry. 1992; 2: 17-30.
21. Cruz R, Mijango F. La Calorimetría de Barrido Diferencial Algunos Fundamentos y Posibles Alternativas de Uso en el Área Farmacéutica. Tópicos de Investigación y Posgrado. 1994; 3(4): 14-18.
22. Wesley W. Thermal Analysis. Third Edition. John Wiley and Sons, Inc. 1986: 215-267.
23. Pérez F, Velázquez G, Vidal M. Calorimetría de Barrido Diferencial. Aplicación Farmacéutica. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. 2003: 16, 53-55.
24. Phillips E. An Approach to Estimate the Amorphous Content of Pharmaceutical Powders Using Calorimetry with no Calibration Standards. Int. J. Pharm. 1997;149: 267-271.
25. David W, York P. Entropy of Processing: a New Quantity for Comparing the Solid State Disorder of Pharmaceutical Materials. Int. J. Pharm. 1986; 30: 161-180.
26. York P, Grant W. A Disruption Index for Quantifying the Solid-State Disorder Induced by Additives or Impurities. Int. J. Pharm. 1986; 28: 103-112.
27. Pryce R, Eccleston G, Abu-Bakar B. Aminophylline Suppository Descomposition: an Investigation Using Differential Scanning Calorimetry. Int. J. Pharm. 1992; 86: 231-237.



28. León G., Cruz L. Desarrollo de una Formulación de Tabletas de Acetaminofen (compap L y compap L coarse) Naproxen. México: UNAM FES Zaragoza. 2001: 5-12
29. Martínez L., Villafuerte L. Caracterización de Polvos para Compresión. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2000; 25 (2): 19-25
30. Tellez L. Estudio de Preformulación y Formulación de un Polvo para Suspensión Oral con Actividad Analgésica- Antipirética-Antiinflamatoria. Universidad Nacional Autónoma de México. México. 2001:22-66.
31. Ramirez F., Villafuerte L., Ibarra T. Propiedades Reológicas de los Polvos Farmacéuticos; un Nuevo Equipo. Rev. Mexicana de Ciencias Farm. 2001; 32 (1):11-15.
32. Helman J. Farmacotecnia Teórica y Practica. 2ª. Impresión. Editorial Continental S.S de C.V. 1982; 4: 229-246.
33. Otsuka M, Novuyoshi K. Effect of Grinding on the Crystallinity and Chemical Stability in the Solid State of Cephalothin Sodium. Int. J. Pharm. 1990; 62: 65-73.
34. British Pharmacopoeia 2000. [CD-ROM]. Versión 4.0. London : Crown Copyringht. 1999.
35. The Merck Index. [CD-ROM]. Versión 12:1. Whitehouse Station, New Jersey : Merck.1996.
36. Mcevoy K. Gerald, Olín H. Welsh Jr. Marilyn L. Epstein B. AHFS Drug Information. USA: editorial Staf, 1996: 1025-1032.
37. Choudhari K. And Sanghavi N. Dissolution behavior and Characterization of Diazepan-Pullulan Cog round Mixtures. Int. J. Pharm. 1993;89: 207-211.
38. Grant. J. Entropy of Processing a new Quantity for Comparing the Solid State Disorder of Pharmaceutical Materials. Int. J. Pharm. 1986;30: 161-180.
39. York P., Grant W. A Disruption Index for Quantifying the Solid State Disorder Induced by Additives or Impurities. I Definition and Evaluation from Heat of Fusion. Int. J. Pharm. 1985; 25 :57-72.
40. Elsabee M. And Pranker R. Solid-State Properties of Drugs. II Peak shape Analysis and Deconvolution of Overlapping Endotherms in Differential Scanning Calorimetry of Chiral Mixtures. Ind. J. Pharm. 1989; 86 : 211-219.



41. Ticehurst D., Basford A., Dallman I., Lukas M. Marshall V., Smith D. Characterization of the Influence of Micronisation on the Crystallinity and Physical Stability of Revatropate Hydrobromide. *Int. J. Pharm.* 2000; 193: 247-259.
42. Thompson C., Draper P. Naufman J., Brenner S. Characterization of the Crystallinity of Drugs: B02669 Case Study. *Pharm. Research.* 1994;11 (9): 1362-1365.
43. Burt M., Mitchell A. Crystal Defects and Dissolution. *Int. J. Pharm.* 1981; 9: 137-152.
44. Lane J. Solution Calorimetry. *Pharmacopeial Forum: Pharmacopeial Previews.* 2002; 28 (4): 1299-1302.
45. Hogan E. And Buckton G. The Application of Near Infrared Spectroscopy and Dynamic Vapor Sorption to Quantify Low Amorphous Contents of Crystalline Lactose. *Pharmaceutical Research.* 2001; 18 (1): 112-116.
46. Ohta M., Yuichi T., Toshio O. And Keiji Y. Comparison of Crystallinity of Cefditoren Pivoxil Determined by X-Ray Differential Scanning Calorimetry and Microcalorimetry. *Chem. Pharm. Bull.* 1999; 47 (11): 1638-1640.
47. Buckton G., Yonemochi E., Yoon W., Moffat A. Water Sorption and Near IR Spectroscopy to Study the Differences Between Microcrystalline cellulose and Silicified Microcrystalline Cellulose Before and After Wet Granulation *Int. J. Pharm.* 1999; 181: 41-47.
48. Viades T., Portilla B., De la Vega G. Estudio Cinético de Estabilidad Térmica de Penicilina por Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC). *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.* 1998; 29 (4): 33-37.
49. Mauger J., Ballard J., Brockson R. Sinjan D., Gray V. and Robinson D. Intrinsic Dissolution Performance Testing of the USP. Dissolution Apparatus 2 (Rotating Paddle) Using Modified Salicylic Acid Calibrator Tablets Proof of Principle. *Dissolution Technologies.* 2003:6-13.
50. Di M., Barthelemy C., Piva F., Joiris E., Palmeri G. and Mertelli S. Improved Dissolution Behavior of Fenbufen by Spherical Crystallites. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1999; 25(10): 1073-1081.
51. Hak-Kim C. and Grant D. Influence of Compaction on the Intrinsic Dissolution Rate of Modified Acetaminophen and Adipic Acid Crystals. *Int. J. Pharm.* 1989; 57: 117-124.



52. Nicklasson M. And Brodin A. The Relationship between Intrinsic Dissolution Rates and Solubilities in the Water- Ethanol binary Solvent System. *Int. J. Pharm.* 1984; 18: 149-156.
53. Hancock C. And Parks M. What is True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals? *Pharm. Research.* 2000; 17(4): 397-404.