

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES
FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO”**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

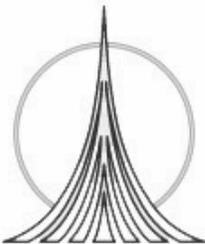
HILDA SERRANO GONZÁLEZ

M. en C. ELIZABETH G. SÁNCHEZ GONZÁLEZ
DIRECTOR

M. en C. VICENTE HERNÁNDEZ ABAD
ASESOR

México D.F

2008.





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.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

DEDICATORIAS

A Dios, por haberme permitido cumplir esta meta.

A mis padres, por todo su esfuerzo, amor, apoyo y por infundir en mi siempre el deseo de superación.

A mi esposo, por su cariño, amor, paciencia y por ser un hombre excepcional al cual agradezco su apoyo y comprensión siempre.

A dos ángeles Sebastián y Ximena por ser mi motivación en la vida.

A mi hermana, por el espacio y tiempo compartidos (Te quiero mucho nena).

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

AGRADECIMIENTOS

A todos mis maestros, en especial a la M. en C. Elizabeth G. Sánchez González y al M. en C. Vicente Hernández Abad por la disposición y ayuda brindada durante la realización de esta tesis.

A los Q.F.B Cinthya Espinoza, Israel Villagran y Ericka Plaza por las atenciones que tuvieron para conmigo durante mi estancia en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica.

Al Q.F.B José Novales por su colaboración durante la parte experimental de este trabajo.

Al laboratorio de Parasitología e Histología de la unidad de Pediatría del Centro Medico Siglo XXI por todas las facilidades otorgadas para la realización de esta tesis.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

ÍNDICE

CONTENIDO

		Página
1.	INTRODUCCIÓN	6
2.	ANTECEDENTES	7
2.1	AINES	7
	2.1.1 Clasificación química	7
	2.1.2 Mecanismo de acción	7
	2.1.3 Acciones farmacológicas	9
2.2	Sulindaco	10
	2.2.1 Propiedades físico-químicas	11
	2.2.2 Propiedades terapéuticas	11
	2.2.3 Farmacocinética y Farmacodinamia	12
	2.2.4 Mecanismo de acción	12
	2.2.5 Contraindicaciones	13
	2.2.6 Dosis	13
	2.2.7 Presentaciones comerciales	14
2.3	Cápsulas de gelatina dura	14
	2.3.1 Ventajas y desventajas	15
	2.3.2 Controles de calidad aplicables a cápsulas	16
	2.3.2.1 Identidad del principio activo	17
	2.3.2.2 Valoración	17
	2.3.2.3 Desintegración	17
	2.3.2.4 Disolución	17
	2.3.2.5 Uniformidad de dosis	17
	2.3.2.6 Variación de masa	18
	2.3.2.7 Humedad	18
2.4	Estudio de reología de polvos	18
2.5	Polimorfismo	21
	2.5.1 Polimorfismo de Sulindaco	21
	2.5.2 Celdas unitarias	22
	2.5.2.1 Clasificación	22
	2.5.3 Formas microscópicas de las partículas	23
	2.5.4 Relevancia farmacéutica	26
	2.5.5 Pseudopolimorfos	27
	2.5.6 Formas amorfas	27

**ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE
SULINDACO**

Hilda Serrano González

	2.5.7 Técnicas para la identificación de f. cristalinas	27
	2.5.8 Efecto del polimorfismo en las formas farmacéuticas	34
2.6	Disolución	35
	2.6.1 Factores que modifican la velocidad de disolución	35
	2.6.2 Aparatos de disolución	38
	2.6.3 Medio de disolución	39
	2.6.4 Factores que afectan la disolución de cápsulas de gelatina dura	39
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA		44
4. OBJETIVO GENERAL		45
5. HIPÓTESIS		46
6. INSUMOS REQUERIDOS PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO		47
7. METODOLOGÍA DEL PROYECTO		49
8. DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA		50
9. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS		58
10. CONCLUSIONES		79
11. SUGERENCIAS		80
12. ANEXO		81
13. BIBLIOGRAFIA		84

1. INTRODUCCIÓN

Una amplia cantidad de sustancias de uso farmacéutico, ya sean excipientes o principios activos poseen una propiedad conocida como polimorfismo.

El polimorfismo es la capacidad de las sustancias sólidas de presentarse en más de una forma cristalina. El estudio de esta característica es de gran importancia debido a que las propiedades fisicoquímicas de los polimorfos como pueden ser solubilidad, velocidad de disolución, procesabilidad y estabilidad son diferentes, la biodisponibilidad es afectada y por lo tanto la eficiencia terapéutica.

En la industria farmacéutica se han presentado casos en los cuales la omisión de un estudio de polimorfismo del principio activo ha provocado que se retiren medicamentos del mercado al presentar problemas de estabilidad, lo cual ocasiona pérdidas millonarias para los laboratorios.

El objetivo general de este trabajo es evaluar el efecto del polimorfismo del sulindaco, en cápsulas de gelatina dura, con la finalidad de determinar las ventajas que presenta trabajar con alguna de las dos formas cristalinas. Este principio activo es un agente analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

1. ANTECEDENTES

2.1 AINES

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) forman un grupo numeroso de fármacos que comparten acciones terapéuticas y efectos adversos.

2.1.1 Clasificación química

Los AINES se clasifican según la familia a la que pertenecen en:

- ❖ Salicilatos
- ❖ Pirazonas
- ❖ Derivados indolacéticos
- ❖ Derivados arialcéticos
- ❖ Derivados arilpropiónicos
- ❖ Oxicams
- ❖ Fenamatos
- ❖ Derivados p-aminofenol
- ❖ Benzoxazocinas/ Indazolaminas/ A. antranílico

2.1.2 Mecanismo de acción

Han sido llamados eicosanoides las familias de prostaglandinas, leucotrienos y compuestos similares porque derivan de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos. En seres humanos, el ácido araquidónico es el precursor más abundante y proviene del ácido linoleico de los alimentos o se ingiere como parte de la dieta. El ácido araquidónico se encuentra esterificado a los fosfolípidos de membrana (figura. 1).

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Enzimas que generan ácido araquidónico

Cuando se produce la agresión de los tejidos por diferentes agentes se activa la FLA2 (Fosfolipasa A2); esta enzima hidroliza el enlace éster de fosfolípidos de la membrana con la liberación de ácido araquidónico desprendido de la membrana celular. Los corticosteroides inhiben a la FLA2, lo que impide la liberación de ácido araquidónico.

Enzimas que participan en la síntesis de prostaglandinas

La primera enzima en la vía de síntesis es la sintetasa de endoperóxido de prostaglandina llamada comúnmente ciclooxigenasa de ácido graso. Existen dos formas de la enzima que son la COX-1 (Ciclooxigenasa 1) y la COX-2 (Ciclooxigenasa 2). La primera se expresa en forma constitutiva en casi todas las células, la COX-2 necesita ser inducida, se expresa en forma transitoria y casi exclusivamente en células inflamatorias estimuladas y promueve la formación rápida y en gran escala de mediadores de la inflamación.

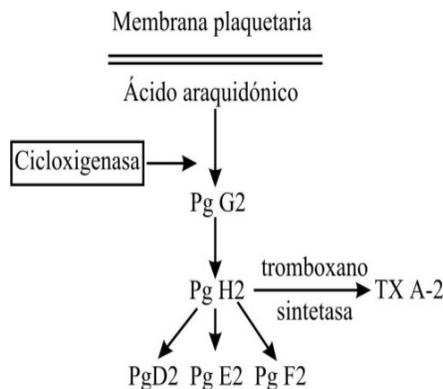


Figura 1. Mecanismo de acción de los AINES.

Los AINES ejercen su actividad antiinflamatoria a través de la inhibición de la COX-2 en el sitio de la inflamación. Pero también estos fármacos son capaces de inhibir la COX-1 en los tejidos gastrointestinales y renales, lo que genera efectos indeseables, y puede limitar su utilidad terapéutica, expresando en otros términos la relación beneficio riesgo de los AINES, que dependerá de su capacidad de bloquear en mayor o menor grado a estas formas de COX. El endoperóxido PGH2 (Prostaglandina H2) también es metabolizado en las

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

plaquetas a TXA₂ (Tromboxano A₂), sustancia poderosamente vasoconstrictora y agregante plaquetario, la tromboxano sintetasa es la enzima que media la formación de este mediador químico.

La PGI₂ (Prostaglandina I₂) es formada también a partir de PGH₂ por acción de la prostaciclina sintetasa, solamente en el nivel de los endotelios. La PGI₂ tiene efectos opuestos al TXA₂, ya que es vasodilatadora y antiagregante.

En cambio el ácido araquidónico, que es metabolizado por la LOX (Lipooxigenasa), dará lugar a la producción de leucotrienos, que son sustancias hipersensibilizantes y vasoconstrictoras.

Las prostaglandinas y leucotrienos son importantes mediadores del proceso inflamatorio y serán responsables de las manifestaciones clínicas de la inflamación.

2.1.3 Acciones farmacológicas

Efecto analgésico

Alivian el dolor asociado a la inflamación o a la lesión de un tejido, al disminuir la producción de prostanoides, que sensibilizan los nociceptores a mediadores como la bradicina. Son eficaces en dolores de intensidad leve o moderada. En combinación con opioides alivian el dolor postoperatorio y pueden reducir su dosis.

Efecto antipirético

Este se produce por inhibición de la producción de la producción de prostaglandinas en el hipotálamo e interferencia con los mecanismos de regulación de la temperatura.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Efecto antiinflamatorio

Reducen el componente de la respuesta inflamatoria en la que los prostanoideos desempeñan un papel importante, como es la vasodilatación, el edema y el dolor. No tienen efecto sobre los procesos que contribuyen a lesionar el tejido (liberación de enzimas liposomales, producción de radicales de O₂).

Efecto antiagregante plaquetario

Tiene especial interés el ácido acetilsalicílico por su efecto inhibitor irreversibile de la ciclooxigenasa de las plaquetas. Es de utilidad en la prevención de accidentes tromboembólicos y cerebrales.

Efecto uricosúrico

Es consecuencia de la inhibición del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal hasta el espacio intersticial. Solo se aprecia con algunos AINES a dosis altas (fenilbutazona, sulfipirazona o los salicilatos).¹

2.2 Sulindaco

Los salicilatos y otros agentes como el Sulindaco empleados para tratar las enfermedades reumáticas, comparten la capacidad de suprimir los signos y síntomas de la inflamación. Algunos medicamentos también ejercen acciones antipiréticas y analgésicas, pero son sus propiedades antiinflamatorias las que los hacen útiles en el manejo de trastornos en los cuales el dolor está relacionado con la intensidad del proceso inflamatorio. Los medicamentos empleados por sus propiedades antiinflamatorias son heterogéneos en estructura química y variados en su mecanismo de acción².

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

2.2.1 Propiedades fisicoquímicas

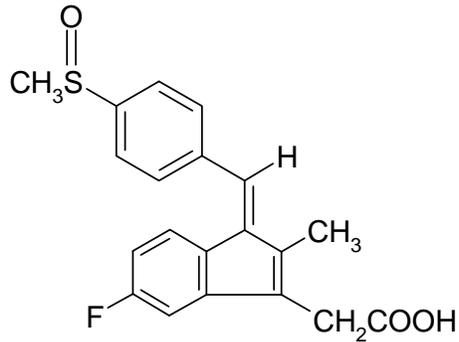


Figura 2. Estructura química del Sulindaco

Formula condensada: C₂₀H₁₇FO₃S

Peso molecular: 356.42 g/mol

Forma: Cristales de color amarillo

Punto de fusión: 182-186°

Solubilidad: Insoluble en agua, soluble en metanol y acetato de etilo.

pka (25°): 4.7³.

2.2.2 Propiedades terapéuticas

El Sulindaco es un agente antirreumático no esteroideo con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, esta indicado en el tratamiento a corto o largo plazo de los siguientes padecimientos: osteoartritis, artritis espondilitis anquilosante, artritis reumatoide crónica, artritis reumatoide juvenil artritis gotosa aguda, trastornos periarticulares como hombro doloroso agudo y síndrome de dolor lumbosacro.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

2.2.3 Farmacocinética y farmacodinamia

En el hombre se absorbe aproximadamente 90% del Sulindaco administrado por vía oral. El metabolito sulfuro biológicamente activo alcanza concentraciones plasmáticas máximas en unas 2 h cuando el Sulindaco se administra en ayuno y en 3 h cuando se administra con alimentos. La vida media del Sulindaco es de 7.8 h, mientras que la del metabolito sulfuro es de 16.4 h. Para una acción antiinflamatoria prolongada, el Sulindaco se administra en una o dos tomas al día.

En comparación con el metabolito sulfuro, el Sulindaco y el metabolito sulfona presentan una extensa circulación enterohepática, la cual, unida al metabolismo reversible, probablemente contribuyen en gran medida a las concentraciones plasmáticas sostenidas del medicamento activo.

En los estudios farmacocinéticos con dosis múltiples en las que se comparó la dosificación de 400 mg de Sulindaco una vez al día con la de 200 mg dos veces al día, se encontró que una vez alcanzado el estado de equilibrio, las concentraciones séricas máximas y mínimas del sulfuro no eran significativamente diferentes con esas dos dosificaciones.

Además, las concentraciones plasmáticas del Principio activo en las primeras horas de la mañana fueron significativamente mayores cuando se administró la dosis total diaria en una sola toma por la noche que cuando se dividió en dos dosis al día.

La vía de excreción principal en el hombre es la urinaria, en forma de Sulindaco, su metabolito sulfona y conjugados glucurónidos.

Aproximadamente, 50% de una dosis oral se excreta con la orina, en su mayor parte como metabolito sulfona conjugado y alrededor de 25% se encuentra en las heces, principalmente como metabolito sulfona sulfuro.

2.2.4 Mecanismo de acción

El Sulindaco es un derivado del ácido acético y actúa inhibiendo la prostaglandina sintetasa.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

2.2.5 Contraindicaciones

El Sulindaco esta contraindicado en pacientes que hayan presentado hipersensibilidad al Sulindaco, o bien asma, rinitis o urticaria. No se debe administrar a pacientes en los que el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, hayan precipitado ataques asmáticos agudos, urticaria o rinitis. El Sulindaco no debe ser administrado a pacientes con hemorragia gastrointestinal activa.

2.2.6 Dosis

La dosis más común para adultos es de 200 mg dos veces por día, aunque esta dosis debe optimizarse para cada individuo. La dosis diaria máxima es de 400 mg. Por lo general el fármaco se administra con alimentos para reducir los síntomas gástricos, aunque esto puede demorar la absorción y reducir la concentración plasmática.

En artritis reumatoide juvenil, la dosificación inicial recomendada es de 4.5 mg/kg/día, distribuidos en dos dosis y administrados con alimentos. Si con esa dosificación no se logra controlar los síntomas, se puede aumentar a 6.0 mg/kg/día, también en dos dosis una vez logrado el control, la dosificación usual es de 4.5 a 6.0 mg/kg/día, en dos dosis. No se recomienda administrar mas de 6.0 mg/kg/día⁴.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

2.2.7 Presentaciones comerciales

Tabla 1. Presentaciones comerciales de sulindaco⁵

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	PRESENTACIÓN
CLINORIL (MSD)	CAJA CON 20 TABLETAS DE 200 mg
CLISON (Alpharma)	CAJA CON 20 TABLETAS DE 200 mg
KENALIN (Kendrick)	CAJA CON 20 TABLETAS DE 200 mg
SULINDACO GI (Apotex)	CAJA CON 20 TABLETAS DE 200 mg
ATRISER (Serral)	CAJA CON 20 TABLETAS DE 200 mg
COPAL (Probiomed)	CAJA CON 20 TABLETAS DE 200 mg

2.3 CÁPSULAS DE GELATINA DURA

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas en las que el fármaco está encerrado en un recipiente o cubierta soluble de gelatina. La gelatina utilizada en cápsulas se obtiene a partir de colágeno por hidrólisis. Hay dos tipos de gelatina. El tipo A que deriva principalmente de la piel de cerdos por un procesamiento ácido, y el tipo B que se obtiene a partir de huesos y piel de animales por un procesamiento alcalino⁶.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Las cápsulas de gelatina dura (también denominadas cápsulas de llenado en seco), pues posee dos secciones una que se desliza sobre la otra, para rodear por completo la formulación del fármaco. Estas cápsulas se llenan al introducir el contenido en polvo en el extremo más largo o cuerpo de la cápsula, para luego deslizarlo sobre el casquete.

Las cápsulas de gelatina dura se elaboran en su mayoría con gelatina colorante y algunas veces un agente opacificante como dióxido de titanio, las cápsulas de gelatina dura contienen de un 12 a 16% de agua, aunque este porcentaje puede variar según las condiciones de almacenamiento. Cuando la humedad es baja, las cápsulas se vuelven quebradizas, por el contrario si se almacenan con humedad elevada, las cápsulas se tornen flácidas y pierden su forma.

Las cápsulas se presentan en varios tamaños. Las vacías duras se enumeran desde el 000 (el tamaño mas grande que puede ser deglutido) al 5 que es el mas pequeño. Las formas mas grandes están disponibles para su uso veterinario. La capacidad aproximada para las cápsulas del 000 al 5 oscila entre 600 y 30 mg, aunque puede variar según las densidades de los materiales del fármaco en polvo.

2.3.1 Ventajas y desventajas de las cápsulas de gelatina dura

Algunas ventajas que ofrecen las cápsulas de gelatina dura son las siguientes:

- ❖ Protección del fármaco contra factores ambientales (humedad, luz, oxígeno, etc).
- ❖ Permite enmascarar características organolépticas desagradables.
- ❖ Mayor disponibilidad con respecto a las tabletas.
- ❖ Más agradables a la vista

- ❖ Simplicidad de su formulación, el número de componentes que acompañan al principio activo son reducidos.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

- ❖ Versatilidad, pueden prepararse dosis únicas de medicamento para pacientes individuales, aunque se pueden preparar formas de acción programada.

Desventajas:

- ❖ Dificil dosificación, que dependerá de la preparación de la formulación.
- ❖ Si no se dosifica bien, el peso tampoco será uniforme. Si no hay uniformidad el lote no puede ser comercializado.
- ❖ Almacenamiento, son sustancias sensibles a la humedad, sensibles a las variaciones térmicas, son necesarias condiciones especiales tanto para las llenas como para las vacías.
- ❖ Limitación en la formulación: no se pueden formular bajo cápsulas sustancias que sean incompatibles con la cubierta: citostáticas, higroscópicas, eflorescentes, eutécticos, salvo que sea absolutamente necesario su uso, habrá que adoptar cubiertas especiales: microencápsulado o uso de adsorbentes.
- ❖ Limitaciones en su uso de aplicación: no indicados en niños y ancianos (dificultad de ingerir) no se puede separar del contenido, ya que la formulación es para administrarlo bajo cápsula.

2.3.2 Controles de calidad realizados a cápsulas de gelatina dura

Los controles de calidad realizados a cápsulas de gelatina dura son los siguientes:

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

2.3.2.1 Identidad del principio activo

Los ensayos de identidad descritos en cada monografía están destinados a verificar la identidad de la sustancia. En general se conoce que el espectro IR constituye el mejor medio de identificación por la claridad con la que se caracteriza a una determinada sustancia medicamentosa. Los otros ensayos indicados en las distintas monografías se deben utilizar en correlación para verificar la identidad de la sustancia⁷.

2.3.2.2 Valoración

Es una operación experimental básica, donde se puede calcular la concentración exacta de contenido activo en una forma farmacéutica⁸.

2.3.2.3 Desintegración

Esta prueba se realiza utilizando como mínimo 6 cápsulas. La desintegración no implica la solubilización completa de las cápsulas o del principio activo. La desintegración completa se define como la condición en que no quedan mas residuos insolubles en la cubierta o gelatina sobre la muestra o malla del aparato de prueba, pudiendo quedar una masa suave sin núcleo palpable⁸.

2.3.2.4 Disolución

La disolución *in vitro* es la prueba fisicoquímica más usada para estimar la liberación del principio activo a partir de la forma dosificada, evaluar la variabilidad interlote en cuanto a características de liberación y en algunos casos para predecir la biodisponibilidad de los productos. Por la estrecha relación existente entre la velocidad de disolución del fármaco *in vitro* y la absorción *in vivo*, se consideraba al estudio de disolución como el criterio necesario y suficiente para permitir la comercialización de un producto⁸.

2.3.2.5 Uniformidad de dosis

El método de uniformidad de dosis se basa en medir la variación de la masa individual de las unidades de dosis en prueba, relacionada con el principio activo, suponiendo una distribución homogénea⁸.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

2.3.2.6 Variación de masa

Esta prueba consiste en seleccionar no menos de 30 unidades, pesar con precisión individualmente 10 cápsulas para obtener el peso bruto, identificando cada una. Vaciar el contenido de cada recipiente, pesar con precisión cada envase vacío y calcular el peso neto individual por diferencia de peso. Con el resultado de la valoración obtenido como se indica en la monografía individual calcular el contenido del ingrediente activo en cada una de las 10 unidades.

2.3.2.7 Humedad

La humedad es un factor entre otros, que acelera la degradación de un fármaco, se llama % de humedad a la cantidad de sustancias volátiles contenidas en un producto, el % de humedad puede determinarse con una lámpara de infrarrojo.

2.4 ESTUDIO DE REOLOGÍA DE POLVOS

Es de gran importancia conocer las características reológicas de los polvos para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas en la etapa de Preformulación, ya que los parámetros a evaluar influyen directamente en la elección del método de fabricación, disminuyendo problemas durante el proceso. Los parámetros comúnmente evaluados son: densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo e índice de compactación¹².

A. Densidad aparente.

Se define como la masa de polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo, incluye los espacios intra e interparticulares.

B. Densidad compactada.

Se define a la masa de las partículas dividida entre el volumen compactado.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

C. Velocidad de flujo.

Se define como el tiempo que tarda en pasar una cantidad de polvo a través del orificio del un embudo por la fuerza de gravedad.

D. Ángulo de reposo.

Se define como el ángulo formado entre la superficie de una pila de polvo y el plano horizontal. Permite observar la facilidad de flujo de un polvo, así como la cohesividad del mismo. A menor tamaño de partícula o partículas irregulares tienden a aumentar. La clasificación de los ángulos de reposo se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 2. Clasificación de los ángulos de reposo¹³

Ángulo de reposo	Flujo
20-25°	Excelente
20-30°	Bueno
30-40°	Regular
40°<	Pobre

E. Índice de compactación

Este factor corresponde a la aptitud de un polvo para modificar su densidad por el efecto de compactación. Es deseable que los valores de compactación sean superiores del 5% y menores al 23%, para alcanzar adecuadas propiedades de flujo.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Tabla 3. Clasificación del % de compactación⁹

% de compactación	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-22	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
Mayor de 40	No fluye

F. Índice de Hausner

Este parámetro indica el grado de fluidez de un polvo, entre mas compresible sea, menor fluidez tendrá. Se calcula a partir de la densidad aparente y compactada.

Tabla 4. Interpretación de Índice de Hausner¹³

Índice de Hausner	Flujo
Menor de 1.25	Excelente
1.25 – 1.5	Bueno
Mayor a 1.5	Pobre

G. Distribución de tamaño de partícula

Para determinar la distribución y el tamaño de partícula se dispone en primera medida de métodos directos en los cuales se separan las partículas visualizadas en fracciones por tamaño o por peso referente a una escala. En los parámetros indirectos, la medida de tamaño se basa en la medición de una propiedad física (por ejemplo volumen equivalente, volumen de sedimentación,

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

masa, densidad, viscosidad, adsorción, etc) relacionada con el tamaño de las partículas. Entre los métodos directos están el método por retención de tamices y el microscópico¹⁴.

2.5 POLIMORFISMO

El estudio de polimorfismo de una sustancia es parte importante en la preformulación de un medicamento.

El polimorfismo es la capacidad de una sustancia de presentarse en dos o mas formas cristalinas que tienen diferentes arreglos o conformaciones de moléculas o iones en la red cristalina¹⁵. El cambio de forma se produce por estructuras de resonancia, rotación de partes de la molécula en ciertos enlaces, pequeñas distorsiones en los ángulos y cambios en las distancias de los enlaces o por incorporación de moléculas de disolventes en su disposición espacial. Estas distorsiones de la forma molecular cambian el comportamiento óptico debido a variaciones en las posiciones relativas de las moléculas adyacentes en dos formas cristalinas diferentes¹⁴. Es una propiedad del estado sólido. El 90 % de los principios activos son sólidos. Un tercio de los compuestos orgánicos conocidos presenta polimorfismo⁷.

El concepto de polimorfismo fue introducido por Klaproth en 1788, pues fue el primero en identificar dos formas diferentes del carbonato de calcio la calcita y la dragonita.¹⁶

Los polimorfos muestran las mismas propiedades en el estado líquido o gaseoso pero se comportan diferente en el estado sólido.

2.5.1 Polimorfismo de Sulindaco

El sulindaco es capaz de cristalizar en 3 diferentes formas cristalinas, conocidas como polimorfos I, II y III, los cuales son preparados mediante recristalización con diferentes disolventes (Página 47), también se encuentran reportados 3 pseudopolimorfos o solvatos, los cuales a diferencia de los polimorfos presentan coloración naranja.

La forma I funde a 191°C, la forma II a 186°C y la forma cristalina III a 145°C, el polimorfo II es el más estable a temperatura ambiente y la forma I es más estable a temperaturas altas, sin embargo la forma I es metaestable con respecto a la II a temperatura ambiente¹⁷.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

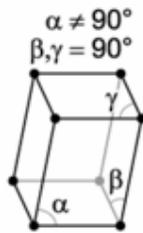
Hilda Serrano González

2.5.2 Celdas unitarias

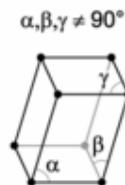
En el estado cristalino, las moléculas presentan un alto orden estructural dando una unidad tridimensional llamada celda unitaria. La estructura total del cristal es generada por la repetición periódica de esa celda unitaria. En general, en las sustancias farmacéuticas, estas unidades están constituidas por más de una molécula.

2.5.2.1 Clasificación

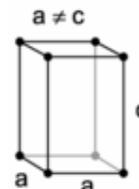
Se definen 7 tipos fundamentales de celdas unitarias:



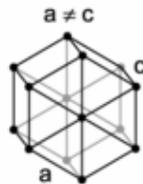
Monocíclica



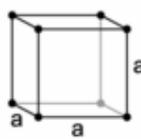
Triclinica



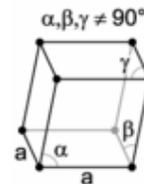
tetragonal



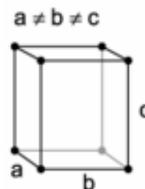
Hexagonal



Cúbica



Romboidal



Ortorrómbica

Figura 3. Celdas unitarias.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Cúbica: posee 3 ejes de igual longitud que se interceptan en ángulos rectos. Estos son isotrópicos.

Tetragonal: Contiene 3 ejes que se interceptan en ángulos rectos; de los cuales, 2 son de igual longitud pero el tercero es más largo o más corto.

Hexagonal: Posee 3 ejes en el mismo plano que se interceptan a 60° y un cuarto eje más largo o más corto que es perpendicular al plano de los anteriores.

Rómbica: Posee 3 ejes de longitud desigual que se interceptan en ángulos rectos.

Monoclínica: Posee tres ejes de longitud desigual; de los cuales 2 de ellos se interceptan a ángulos rectos y un tercero es perpendicular a uno y no al otro.

Triclínica: Posee 3 ejes de longitud desigual, y ninguno de éstos se interceptan en ángulos rectos.

Ortorrómbica: Tiene tres ejes perpendiculares dos a dos con longitudes distintas¹⁴.

Los siete sistemas cristalinos, no necesariamente tienen una posición absoluta, sino que tienen diferentes orientaciones dadas por los vectores de traslación, es así que estos siete sistemas van a dar origen a las catorce redes de Bravais. Por cristalografía, estas catorce redes dan origen a 32 clases de simetría y a 230 grupos espaciales cristalográficos. El Grupo espacial cristalográfico: es el conjunto de operaciones geométricas que describen como se repite en forma tridimensional la unidad de celda que da lugar a la estructura cristalina externa.

2.5.3 Formas microscópicas de las partículas

La celda unitaria cuando se repite en las tres dimensiones del espacio, va generando un cristal más grande hasta que se forma la estructura macroscópica de ese cristal, es decir su espacio externo, llamado hábito cristalino. Los cristales pueden tener hábitos que se denominan como:

Aciculares: Partículas con forma semejante a agujas con altura y anchura similar.

Columnares: Partículas delgadas y alargadas con anchura y longitud mucho más grande que una partícula acicular.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Hojelares: Partículas delgadas, aplanadas de similar longitud y anchura.

Placales: Partículas planas de similar longitud y anchura pero con una mayor altura.

Cuchillares: Partículas planas, alargadas en forma de cuchillas.

Cúbicas: Partículas de similar altura, longitud y espesura. Aquí se incluyen también las formas esferoidales¹⁸.

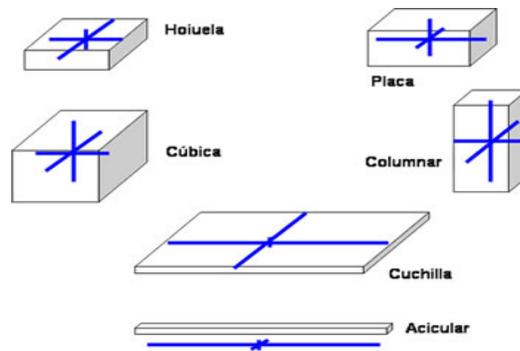


Figura 4. Formas microscópicas de partículas.

Las distintas estructuras cristalinas ejercen fuertes efectos sobre los diferentes parámetros fisicoquímicos: solubilidad, volumen molar, capacidad calorífica, conductividad, densidad; viscosidad, tensión superficial, dureza del cristal, forma del cristal y color, velocidad de disolución, etc. Todas estas propiedades están determinadas por la naturaleza del estado cristalino.

Como puede observarse en la tabla 5, las formas sólidas exhiben variaciones en las propiedades fisicoquímicas y fisicotécnicas (relacionadas a su comportamiento mecánico) que pueden afectar el proceso de elaboración y el comportamiento del producto final.

Por lo cual, resulta importante mencionar que la conversión polimórfica puede producirse también durante el proceso de elaboración debido a los siguientes procesos:

- Molienda/ micronización
- Liofilización compactación

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

- Granulación húmeda/ secado, interconversiones entre sustancias anhidras e hidratos
- Secado por aspersión
- Almacenamiento
- Compresión

Tabla 5. Propiedades físicas que se modifican con el polimorfismo

PROPIEDADES	
TERMODINÁMICAS	<ul style="list-style-type: none">• Temperaturas de fusión y sublimación• Energía interna y entropía• Capacidad calorífica• Potencial químico y energía libre• Actividad termodinámica• Presión de vapor• Solubilidad
ESPECTROSCÓPICAS	<ul style="list-style-type: none">• Transiciones electrónicas UV-Vis• Transiciones vibracionales IR-Raman• Transiciones rotacionales IR lejano• Transiciones espín nuclear RMN
CINÉTICAS	<ul style="list-style-type: none">• Velocidad de disolución• Velocidad de reacción de estado sólido• Estabilidad
DE EMPAQUETAMIENTO	<ul style="list-style-type: none">• Volumen molar y densidad• Índice de refracción• Conductividad térmica y eléctrica• Higroscopicidad
SUPERFICIALES	<ul style="list-style-type: none">• Energía libre de superficie• Tensiones interfaciales• Habito cristalino (forma)
MECÁNICAS	<ul style="list-style-type: none">• Dureza, compactabilidad y propiedades de tableteado.• Tensión superficial y mezclado

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Por ello es aconsejable, durante los procesos de preformulación, realizar un control de producto intermedio para asegurarse que no se produce un cambio polimórfico en ninguna de las etapas críticas del proceso¹⁶.

2.5.4 Relevancia farmacéutica

Las propiedades fisicoquímicas de los ingredientes farmacéuticos activos son factores clave en el desarrollo de formas farmacéuticas apropiadas. La mayoría de las sustancias orgánicas existen en estado sólido como polimorfos, pseudopolimorfos (solvatos) o amorfos.¹⁵ En el área farmacéutica, es relevante el número de principios activos que presentan polimorfismo: 70% barbitúricos, 60% de sulfonamidas, 23% de esteroides son algunos ejemplos que existen en diferentes formas polimórficas.¹⁶ Todas las propiedades fisicoquímicas en el estado sólido son afectadas principalmente en términos de solubilidad, disolución, biodisponibilidad, procesabilidad y estabilidad (Tabla 6), esto obliga a investigar el comportamiento polimórfico de principios activos sólidos, dicha investigación incluye la manufactura de las posibles fases sólidas, su caracterización y el conocimiento de los factores cinéticos y termodinámicos implicados en el proceso, parámetros y condiciones de almacenamiento del ingrediente activo y de la forma farmacéutica¹⁵.

Tabla 6. Propiedades de interés para el área farmacéutica que se modifican con el polimorfismo

PROPIEDADES FARMACÉUTICAS Y BIOFARMACÉUTICAS	
<ul style="list-style-type: none">• Densidad• Dureza• Tensión superficial• Fluidez• Punto de fusión• Higroscopicidad• Propiedades ópticas y eléctricas	<ul style="list-style-type: none">• Estabilidad química y física (reactividad)• Solubilidad aparente• Velocidad de disolución• Biodisponibilidad• Bioequivalencia

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

2.5.5 Pseudopolimorfos

La forma solvatada de un fármaco es una entidad sólida en la cual una molécula de un disolvente es incorporado en relación estequiométrica en el retículo cristalino junto a las del principio activo. Así es que tenemos, solvatos, cuando se trata de un disolvente de recristalización (benceno, hexano, n-propanol, etanol, acetato de etilo, etc.) e hidratos, cuando se trata de moléculas de agua¹⁹.

El disolvente, generalmente de recristalización, queda retenido dentro de la red por uniones puentes de hidrógeno o fuerzas de Van Der Waals. Estos compuestos se encuentran en la literatura como pseudopolimorfos y una gran mayoría presentan color en contraste con la forma cristalina anhidra.

2.5.6 Sustancias amorfas

Tenemos dos grandes grupos de sólidos, los cristalinos y los amorfos.

Los amorfos carecen de un orden cristalino. Son formas no cristalinas. La ausencia de energías de red estabilizantes, causa que la energía interna molar o entalpía molar de estos sea mayor que la del estado cristalino.

La ausencia de un orden, provoca que la entropía molar de las sustancias amorfas exceda la del estado cristalino. Por ello, tendremos una baja estabilidad y una alta reactividad, como consecuencia de una mayor energía libre de Gibbs. Los sólidos amorfos suelen ser hasta 1000 veces más solubles que las formas cristalinas.

Las formas amorfas son las preferidas en la preparación de inyectables, que deben ser reconstituidas, debido a las diferencias en las velocidades de disolución.

2.5.7 Técnicas para la identificación de formas cristalinas

En muchos casos, la presencia de diversos polimorfos en una muestra se puede poner de manifiesto visualmente debido a diferencias en la coloración o el hábito cristalino de cada una de las diversas formas. No obstante, el polimorfismo también se puede detectar utilizando una gran variedad de técnicas experimentales que van desde las medidas más sencillas hasta los métodos de análisis más sofisticados²⁰.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

El análisis térmico y la microcalorimetría son las mejores técnicas para la determinación de la relación entre las diferentes fases: transiciones enantiotrópicas o monotrópicas de polimorfos verdaderos, transiciones entre diferentes solvatos o hidratos y polimorfos, así como los puntos de transición de cristales y/o amorfos.

El análisis térmico engloba al conjunto de técnicas analíticas que estudian el comportamiento térmico de los materiales. Cuando un material es calentado o enfriado, su estructura y su composición química presentan cambios: fusión, solidificación, cristalización, oxidación, descomposición, transición, expansión, sinterización, etc; Estas transformaciones se pueden medir estudiar y analizar midiendo la variación de distintas propiedades de la materia en función de la temperatura.

Así, bajo la denominación de análisis térmico se agrupa una serie de técnicas en las cuales se sigue una propiedad de la muestra, en una determinada atmósfera, en función del tiempo o de la temperatura cuando dicha muestra es sometida a un programa de temperatura controlado. El programa de temperatura puede ser calentar o enfriar a una determinada velocidad, o mantener la temperatura constante, o una combinación de ambas.

Estas técnicas de análisis pueden ser aplicadas en distintos campos tales como:

- Ciencia y tecnología de polímeros
- Ciencia de materiales
- Catálisis
- Industria farmacéutica
- Industria metalúrgica
- Mineralogía y petrología

En concreto, se pueden citar las siguientes aplicaciones:

- Estudios de descomposición y estabilidad térmica
- Estudios composicionales
- Determinación de la pureza de un material
- Determinación de contenido en humedad, materia volátil, cenizas o carbono
- Estudios de gasificación de muestras carbonosas
- Estudios cinéticos²¹
- Estudios de compatibilidad fármaco-excipientes

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Las técnicas termoanalíticas tales como calorimetría diferencial de barrido, microcalorimetría y termogravimetría pueden acoplarse con microscopia, espectroscopia, difracción de rayos-x o espectrometría de masas, ello proporciona interpretaciones más precisas y específicas²⁰.

Microscopía óptica

Para manejar esta técnica es necesario tener conocimientos de cristalografía, los polimorfos tienen estructura interna diferente, lo cual influye en las propiedades ópticas. Los cristales tienen formas isotrópicas y anisotrópicas. La termomicroscopía consiste en usar un microscopio polarizante dotado de platina caliente o fría que permite visualizar la solubilidad de polimorfos, solvatos o clatratos, ya que trabajamos con puntos de fusión diferentes. También pueden identificarse por las diferencias de color frente a los nícoles cruzados.

Microscopía electrónica de barrido (SEM)

En muchos campos de la química, de las ciencias de los materiales, de la geología y de la biología, es cada vez de más importancia el conocimiento detallado de la naturaleza física de las superficies de los sólidos. El método clásico para obtener información fue la microscopía óptica que todavía es una técnica importante para la caracterización de superficies. Sin embargo, la resolución de la microscopía óptica está limitada por los efectos de difracción de la longitud de onda de orden similar a la de la luz. Normalmente, la información se obtiene sobre las superficies con una resolución, considerablemente elevada, mediante tres técnicas: la microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía de barrido de efecto túnel (STM) microscopía de fuerzas atómicas (AFM).

El microscopio electrónico de barrido (SEM)

En un microscopio electrónico de barrido se barre mediante un rastreo programado en la superficie del sólido con un haz de electrones de energía elevada y como consecuencia de ello se producen en la superficie varios tipos de señales. Estas señales incluyen electrones retrodispersados, secundarios y Auger; fotones debidos a la fluorescencia de rayos X y otros fotones de diversas energías. Todas estas señales se han utilizado en estudios de superficies, pero las más usuales son las que corresponden a: (1) electrones retrodispersados y secundarios, en los que se fundamenta el microscopio de barrido de electrones y (2) la emisión de rayos X, que se utiliza en el análisis con microsonda de electrones.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Aplicaciones

El microscopio electrónico de barrido proporciona información morfológica y topográfica sobre la superficie de los sólidos que normalmente es necesaria para entender el comportamiento de las superficies de un sólido²⁰.

Espectrofotometría de Infrarrojo

La espectrofotometría infrarroja se considera generalmente como un método satisfactorio por sí solo para la comprobación de identidad de las sustancias orgánicas no ionizadas, aparte de las sales de ácidos o de las bases orgánicas. Este método siempre implica la utilización de una sustancia o de un espectro de referencia.

En un espectro IR se mide la absorción de la luz IR, generalmente expresada como tanto por ciento de transmitancia que se produce cuando varía la longitud de onda, que normalmente se expresa como el número de onda en cm^{-1} (número de onda en $\text{cm}^{-1} = 10^4 / \lambda$ en μm).

En el análisis cualitativo, el número, posición e intensidad relativa de las bandas de absorción son característicos de un compuesto, por tanto, si dos espectros son exactamente iguales puede decirse que retrata del mismo compuesto, diferentes formas cristalinas de un mismo compuesto pueden originar espectros diferentes, debido al fenómeno de polimorfismo. Para este ensayo de identificación de fármacos estos deben recristalizarse en el disolvente apropiado, y además del registro en estado sólido, debe medirse su absorción en un disolvente, utilizando este como blanco, y comparar con la sustancia patrón en las mismas condiciones.

La interpretación de un espectro IR es relativamente sencilla con ayuda de tablas y catálogos. Aunque no pueden asignarse todas las bandas, ya que muchas son vibraciones de esqueleto, son típicas las frecuencias que caracterizan a los grupos funcionales como NH, OH, C=O, ETC; así como determinadas regiones, como la situada entre $850\text{-}700\text{ cm}^{-1}$, que es indicativa de compuestos aromáticos²¹.

Una desventaja en la técnica de espectrofotometría IR, es que la muestra que se quiere estudiar se tiene que mezclar con polvo de KBr para fabricar un disco por compresión, se puede dar el caso que la compresión del polvo provoque las transformaciones polimórficas.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Espectroscopia Raman

La teoría de la dispersión Raman que en la actualidad se conoce perfectamente, demuestra que el fenómeno está relacionado con el mismo tipo de cambios vibracionales cuantizados que se producen en la absorción infrarroja. Por lo tanto, la diferencia de la longitud de onda entre la radiación visible incidente y la dispersada corresponde a las longitudes de onda de la región del infrarrojo medio.

En efecto, para una especie determinada, el espectro de dispersión Raman y el espectro de absorción infrarrojo, con frecuencia, suelen parecerse mucho. Sin embargo, hay suficientes diferencias entre los tipos de grupos funcionales que son activos en el infrarrojo y los que son en el Raman, como para que ambas técnicas no resulten competitivas sino complementarias. Para resolver algunos problemas el infrarrojo es una herramienta superior, sin embargo, para otros el Raman proporciona espectros más útiles.

Una ventaja importante de los espectros Raman con respecto a los de infrarrojo, se debe al hecho de que el agua no produce interferencias, por lo tanto, es posible obtener los espectros Raman de disoluciones acuosas. Además, se pueden utilizar cubetas de vidrio o cuarzo, lo que evita el inconveniente de tener que trabajar con ventanas de cloruro de sodio o de otros materiales inestables en la atmósfera.

Los instrumentos para la espectroscopia Raman constan de tres componentes: una fuente láser, un sistema de iluminación de la muestra y un espectrómetro adecuado.

La espectroscopia Raman se ha aplicado al análisis cualitativo y cuantitativo de sistemas inorgánicos, orgánicos y biológicos, entre las ventajas de esta técnica se incluyen el pequeño tamaño de la muestra requerido así como la mínima interferencia del agua.

Difracción de Rayos X

La difracción de rayos X es uno de los fenómenos físicos que se producen al interaccionar un haz de rayos X, de una determinada longitud de onda, con una sustancia. La difracción de rayos X se basa en la dispersión coherente del haz de rayos X por parte de la materia (se mantiene la longitud de onda de la radiación) y en la interferencia constructiva de las ondas que están en fase y que se dispersan en determinadas direcciones del espacio.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

El fenómeno de la difracción puede describirse con la Ley de Bragg, que predice la dirección en la que se da interferencia constructiva entre haces de rayos X dispersados coherentemente por un cristal²⁰:

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

n = Número entero

λ = longitud de onda de los rayos x

d = distancia entre los planos de la red cristalina

θ = ángulo entre los rayos incidentes y los planos de dispersión

Los difractogramas de rayos X son propios de cada especie cristalina, es uno de los mejores métodos para identificar estructuras cristalinas, se emplea también para ver la cristabilidad; no se obtiene información referente a la estructura química, hay que tener en cuenta que es necesario llevar a cabo un pulverizado previo, y esto puede dar lugar a cambios polimórficos.

También en el caso de muestras con determinadas morfologías (p.e. acicular) puede haber orientaciones cristalográficas preferenciales que invaliden el análisis cuantitativo con difracción de rayos X, aún así la difracción de rayos X resulta ser la técnica más útil para el estudio del polimorfismo de una muestra ya que los patrones de difracción de los diversos polimorfos siempre presentan notables diferencias¹⁹.

Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

La Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) puede ser de flujo de calor o de potencia compensada. En el primer caso, se mide la variación en el flujo de calor entre la muestra y la referencia cuando dicha muestra se somete a un programa de temperatura en una atmósfera controlada. En el segundo caso se mide la potencia que hay que aportar o retirar del sistema para que muestra y referencia se mantengan a la misma temperatura cuando dicha muestra se somete a un programa de temperatura en una atmósfera controlada. La CDB es una técnica cuantitativa que permite obtener información de la temperatura a

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

la cual tiene lugar el cambio energético en estudio y del calor involucrado en el proceso. En los últimos años se está extendiendo el uso de equipos de CDB modulado (CDBM), cuya característica principal es que mediante la tecnología de modulación de la temperatura (se superpone un programa de temperatura sinusoidal al perfil de temperatura lineal convencional) es posible separar el flujo total de calor en la componente cinética y la termodinámica.

Comparar entre la temperatura de la muestra y la del material de referencia, cuando ambas se calientan en un mismo horno común a una velocidad de calentamiento controlada. Los cambios de temperatura se deben a transiciones entálpicas y pueden ser endotérmicos o exotérmicos que suceden durante los cambios físicos o químicos de la sustancia que son detectadas por un método diferencial, entre la muestra y la sustancia de referencia plasmado en un termograma. A continuación se presentan las aplicaciones más relevantes de la CDB.

Aplicaciones de la Calorimetría Diferencial de Barrido:

- Estudio de transiciones de primer orden: fusión, solidificación, cristalización, etc...
- Estudio de polimorfismo.
- Detección de entalpías.
- Identificación de polímeros.
- Estudios de polímeros: transiciones vítreas, fusión, grado de cristalinidad.
- Estudios de oxidaciones.
- Determinación de purezas.
- Determinaciones de Calor específico.
- Estudios cinéticos.
- Compatibilidad fármaco-excipientes.

La desventaja de esta técnica es que si se tiene una mezcla de polimorfos con puntos de fusión muy cercanos, se puede llegar a dar una superposición de los picos correspondientes a los diferentes cristales²², la posible solución consistiría en realizar los barridos a diferentes velocidades de calentamiento.

Análisis termogravimétrico

Esta técnica determina la pérdida de peso en función de la temperatura a velocidad de calentamiento controlado, el análisis es de tipo cuantitativo.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

2.5.8 Efecto del polimorfismo en formas farmacéuticas

A. Suspensiones. Vehículos acuosos- Dos de las consecuencias de utilizar una forma polimórfica inadecuada de un principio activo es la de conversión de fases de la forma metaestable a la estable durante las operaciones unitarias de los procesos además puede adoptar diferente solubilidad y al entrar al punto de saturación se puede producir crecimiento cristalino, lo cual origina una indeseable distribución de tamaños de partículas, esto puede provocar serios problemas con suspensiones parenterales.

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

C. Cremas. Cuando las cremas son preparadas con el ingrediente activo suspendido en la base y usando un polimorfo inadecuado puede darse una inversión de una fase a una fase más estable. Como una consecuencia de la transformación se presenta el crecimiento cristalino, el cual puede ocurrir en el vehículo produciendo gránulos duros.

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

E. Supositorios- Los cambios polimorficos en la base de un supositorio son sometidos a un cambio de características de fusión. Si la base del supositorio está en el caso de que el cuerpo funda a temperaturas que libere el o los componentes activos de la formulación. Un pequeño cambio en el punto de fusión podría tener severas consecuencias, si el punto de fusión es disminuido

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

fundirá antes de que llegue a la temperatura corporal o en su defecto nunca lo hará²⁴, también se pueden formar mezclas eutécticas que benefician la fusión de la base y del principio activo.

2.6 Disolución

Desde el punto de vista macroscópico, la disolución de un sólido corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea. Así, las partículas liberadas se distribuyen en la fase disolvente mediante el proceso de difusión que tiene lugar a partir de la superficie del sólido. Asimismo, puede ser considerada como el fenómeno inverso a la cristalización; es decir, es el proceso por el cual un compuesto químico o fármaco rompe su energía de red y se disuelve en el medio formando una dispersión verdadera del tipo homogéneo.

La velocidad de disolución in vitro es la cantidad de principio activo contenido en una forma farmacéutica sólida disuelto por una unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de interfase liquido-sólido, temperatura y composición del medio. La velocidad de disolución in vivo se define como la cantidad de fármaco disuelto por unidad de tiempo en los fluidos biológicos del sitio de absorción, a partir de una forma farmacéutica intacta o de fragmentos o partículas formadas a partir de la misma después de su administración.

2.6.1 Factores que modifican la velocidad de disolución

Factores que dependen del sistema

a) Intensidad de la agitación

De acuerdo con la teoría de Nerst y Brüner, el espesor de la capa del líquido que rodea a las partículas es inversamente proporcional a la velocidad de agitación. Si la disolución de un sólido esta controlada por la difusión de moléculas disueltas que va soltando la superficie sólida, el espesor de la capa de difusión es un factor importante en el proceso de disolución.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

b) Temperatura

La temperatura influye en la solubilidad de sólidos en líquidos y, por consiguiente, en su velocidad de disolución. Según el principio de Le Chatelier, un proceso endotérmico es favorecido por el aumento de la temperatura, no así aquellos procesos exotérmicos que exhiben calores de disolución negativos. La mayoría de los sólidos presentan calores de disolución positivos y, por lo tanto, un aumento en la temperatura favorece su solubilidad y velocidad de disolución.

c) Composición del medio

Acidez

El pH del medio líquido también tiene un efecto sobre el grado de ionización de sustancias constituidas por electrolitos. Las moléculas ionizadas son mucho más solubles en un medio acuoso que las moléculas no ionizadas; las moléculas básicas son más solubles en un medio ácido que en un medio alcalino.

Viscosidad

Si se considera que el coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad del medio, resulta evidente que esta puede afectar en forma negativa a la velocidad de disolución de un sólido en un medio acuoso.

Presencia de adsorbentes

En general, en el proceso de disolución, la concentración del soluto en solución aumenta y el gradiente de concentración disminuye, lo que también decrece a la velocidad de disolución. Si la solución contiene un agente adsorbente, las moléculas de soluto disueltas se fijan sobre la superficie activa del adsorbente y de este modo el gradiente de concentración tiende a permanecer constante, lo que también sucede, al menos teóricamente, con la velocidad de disolución.

Tensión superficial

Los agentes tensoactivos pueden actuar debido a tres posibles mecanismos:

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

- ❖ Los agentes tensoactivos pueden mejorar la humectación de las partículas, favoreciendo el contacto entre estas y el disolvente. La humectación completa no se realiza más que cuando la tensión interfacial sólido-liquido adquiere un valor inferior a la tensión interfacial sólido aire sobre toda la extensión de la superficie sólido-liquido.
- ❖ Los agentes tensoactivos pueden aumentar la solubilidad de los compuestos insolubles o poco solubles por un efecto de solubilización micelar. Una sustancia tensoactiva no ejerce acción sobre la solubilidad de los compuestos hidrófobos cuando se encuentran dispersos al estado molecular en la solución. A partir de una cierta concentración cuando la sustancia tensoactiva ya no esta en solución.
- ❖ Los agentes tensoactivos también pueden influir sobre los fenómenos de difusión asociados a los procesos de disolución. Cuando la disolución de una sustancia se realiza en presencia de un tensoactivo, es necesario considerar dos tipos de difusión: la de la sustancia propiamente dicha y la del producto de la interacción sólido-micelas.

Sales u otros compuestos

El producto de solubilidad permite calcular la solubilidad de una sal cuando se modifica el pH o cuando se agrega un electrolito al disolvente. En este caso, la adición de una sal que posea un ion común tiene por efecto reducir la solubilidad. En contraste, la sal que posee ion diverso con el electrolito débilmente soluble, aumenta la solubilidad.

d) Factores que dependen del sólido a disolver

Solubilidad

La solubilidad es un parámetro termodinámico que representa la concentración de la solución de un principio activo en equilibrio con el soluto. Según la ecuación de Noyes y Whithney, la solubilidad de una sustancia representa el factor más importante en la velocidad de disolución. Si la superficie del sólido permanece constante durante todo el proceso, la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Tamaño de partícula

El aumento del área superficial de las partículas que intervienen en el proceso de disolución determina un incremento proporcional a la velocidad de este. La solubilidad de los sólidos finamente divididos (dimensiones del orden de 1 μm) es mayor que la de las partículas grandes.

Otro factor que puede afectar la velocidad de disolución, también consecuencia de la disminución del tamaño de partícula, es el efecto de cargas eléctricas que aparecen en los polvos finamente divididos debido a la disociación iónica del sólido en solución.

Porosidad

La velocidad de disolución de los comprimidos en los cuales se ha eliminado el aire de los poros es más elevada debido a un mejor contacto del líquido con la superficie porosa. En el caso de los productos sólidos obtenidos por granulación u otros procedimientos en los cuales se crean grandes superficies debido a la porosidad del material, la velocidad de disolución también aumenta.

2.6.2 Aparatos de disolución

Existen siete aparatos oficialmente reconocidos por la USP. Los aparatos del 1 al 4 son para pruebas de disolución de tabletas. El aparato de canasta 1 se utiliza a menudo para pruebas de dosis no desintegrantes, tales como formulaciones de liberación prolongada con una velocidad de agitación de 100 rpm. El aparato 2 de paletas se usa frecuentemente para formas de dosis desintegrantes y no desintegrantes a 50 rpm. Una de las ventajas del aparato 3 de cilindro reciprocante es la facilidad con que se pueden efectuar los cambios de pH en función del tiempo. Este aparato más aplicable a las formas de dosis no desintegrantes como de liberación prolongada o liberación retardada (capa entérica). Las ventajas del aparato 4 de celda de flujo continuo de paso son la capacidad para probar principios activos de solubilidad acuosa muy baja en el modo de circuito abierto y la capacidad de cambiar convenientemente el pH durante la prueba.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

2.6.3 Medio de disolución

El medio y el volumen de disolución se seleccionan con base a los datos de solubilidad y la dosis en la que se satisfacen las condiciones de destino. El criterio para las condiciones destino es que la solución saturada del principio activo sea igual o mayor que tres veces la concentración de una tableta completamente disuelta.

Para mejorar las posibilidades de correlación es apropiado elegir medios que contengan soluciones amortiguadoras sobre el intervalo fisiológico (pH) con o sin tensoactivos, dependiendo de las características de solubilidad del principio activo. Es apropiado investigar sobre un intervalo de condiciones de medios, particularmente cuando se buscan las condiciones que suministren la correlación $I\bar{V}/\bar{V}$ o una robustez mejorada de la prueba. Sin embargo, los datos de solubilidad deben usarse como una guía para seleccionar racionalmente medios en los que la solubilidad es baja.

2.6.4 Factores que afectan la disolución de cápsulas de gelatina dura

Desde su llegada al estómago, la gelatina se comienza a disolver, la cubierta se embebe de líquido y después se rompe deshaciéndose por los dos polos, normalmente en un tiempo de 3 a 5 minutos. El contenido se dispersa progresivamente en el medio antes de que la cubierta se haya disuelto completamente y el fluido gástrico comienza a impregnar el contenido aún aglomerado.

- ❖ Ciertos factores pueden influir en la apertura de la cápsula:
 - a) Tamaño de cápsula: independientemente de la naturaleza del contenido, las cápsulas menores son las más lentas en romperse, este factor parece tener poca importancia.
 - b) pH gástrico: se ha observado in vitro una apertura y una disolución más rápida de la cubierta a pH ácido (HCl a 0.6% v/v), cuyo pH corresponde al jugo gástrico normal.
 - c) Temperatura: in vitro se han encontrado diferencias de 10 a 15 minutos en experiencias realizadas a 35 ó 37°C.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

- d) Posibilidades de interacción entre la gelatina y el contenido: ciertos fármacos interaccionan, con diferente rapidez en el tiempo, con la gelatina de la cápsula provocando su endurecimiento y un alargamiento, algunas veces notable, del tiempo de apertura. Esto se produce en particular con la aspirina.
- e) El envejecimiento y las condiciones de almacenamiento del medicamento: se puede provocar un alargamiento del tiempo de apertura, independientemente de una interacción gelatina-contenido.

❖ Humectación y dispersión del polvo

La dispersión del polvo es la condición necesaria para la buena disolución del fármaco, se encuentra condicionada a los siguientes factores:

Tamaño de partícula, granulación: existe un tamaño de partícula óptimo para que la disolución sea mejor. No demasiado grueso para que la superficie de disolución sea grande, pero tampoco demasiado fino para que no se formen agregados cargados eléctricamente. Lo mejor es utilizar partículas finas de fármacos aislados por un diluyente hidrófilo.

❖ Porosidad

Existe una porosidad de lecho determinada, para la que la humectación es óptima. Para una porosidad de lecho superior, existe demasiado aire incluido y, en la ausencia de un tensoactivo, la humectación sería baja si el fármaco pulverento es poco hidrófilo.

❖ Forma y estado de la superficie de las partículas

La superficie de las partículas puede presentar irregularidades o cavidades que tienen tendencia a retener aire, lo que dificultaría la humectación. Las partículas de ciertos cuerpos como el talco, poseen finos canalículos, que al contener aire dificultan la humectación en ausencia de agentes tensoactivos.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

❖ Naturaleza química del contenido

Es importante el carácter hidrófilo o hidrófobo de los fármacos. Para los fármacos cristalizados, la orientación de las moléculas en el cristal también es importante, ya que los grupos hidrófilos pueden o no estar en el plano de las superficies mayores que el cristal ofrece a la disolución.

❖ Excipientes

La naturaleza de los excipientes tiene más importancia sobre la biodisponibilidad de las fuerzas de compactación. Los excipientes más utilizados son los diluyentes puesto que, con frecuencia, la pequeña cantidad de un fármaco no es suficiente para ser introducido en estado puro en una cápsula; otros son los desintegrantes y los tensoactivos. El efecto de los excipientes será mayor cuanto mayor sea el tamaño de partícula del fármaco.

❖ Diluyentes

Si el diluyente es abundante, su masa en la cápsula deberá presentar, en función de su hidrosolubilidad, los caracteres de porosidad que permitan la mejor penetración del líquido. El diluyente deberá ser elegido en función de su solubilidad y la cantidad del fármaco.

❖ Deslizantes

La necesidad de un buen flujo para tener un llenado regular, obliga a utilizar agentes que lo faciliten. Estos recubren el polvo e impiden la formación de aglomerados. Pero, en general, son hidrófobos (talco, estearato de magnesio). Numerosos autores observaron una disminución de la velocidad de disolución en función del aumento de la cantidad de agentes deslizantes, hasta una cierta concentración límite a partir de la cual no se producen más cambios. Esta concentración, que corresponde al deslizamiento óptimo y a menor disolución, sería la del recubrimiento total de las partículas.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

❖ Tecnología de fabricación

El proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura esta compuesto por diferentes etapas a continuación se mencionan algunas que pueden llegar a interferir en la disolución de esta forma farmacéutica.

❖ Mezclado

La encapsulación de los polvos necesita una previa mezcla cuidadosa de los distintos elementos que la componen, la cual será mejor cuanto mas homogéneas sean las partículas en tamaño y en densidad. Si el mezclado es vigoroso y prolongado, ciertas partículas frágiles se pueden romper, para un polvo en el que se ha buscado mejorar el deslizamiento mediante el estearato de magnesio, el tiempo de mezcla disminuye la velocidad de disolución. Este fenómeno se debe a la rotura de las partículas de estearato durante la mezcla, permitiendo así un recubrimiento hidrófobo mas completo de las partículas a disolver.

❖ Etapas de adición de excipientes

Si se desea mejorar la humectación de un fármaco hidrófobo mediante un agente hidrófilo, será necesario añadir este, progresivamente, en etapas sucesivas.

❖ Nivel de llenado de la cápsula

Desde la apertura de la cápsula, frecuentemente se escapa una burbuja de aire. Esto es importante según el nivel de llenado de la cápsula, ya que puede ser un obstáculo a la penetración de líquido en el interior de la masa pulverenta.

❖ Tipo de Máquina

El polvo en el interior de la cápsula se encuentra en cierto grado compactada según el modo de llenado y el tipo de máquina utilizada, lo que representa

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

porosidades distintas. El tipo de máquina que induce una compactación grande del polvo en el interior de la cápsula de gelatina, podrá interferir de manera importante sobre la disolución del fármaco, sobre todo si este es poco hidrófilo.

Las máquinas que trabajan por enrase compactan poco los polvos. Las máquinas que llenan las cápsulas con un sistema dosificador de compresión producen en la cápsula un aglomerado coherente y compacto de polvo y una capa de aire que lo aislará de las paredes²⁵.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La utilización de un Principio activo en un medicamento, implica que este cumpla con distintos requisitos, tanto en el proceso de manufactura como en el comportamiento del producto final lo cual correspondería a la liberación del Principio activo en el organismo.

El polimorfismo que puede presentar una sustancia puede llegar a afectar su comportamiento debido a que aunque sea la misma sustancia las propiedades fisicoquímicas de los polimorfos son diferentes.

El Sulindaco es un p. activo que presenta 3 polimorfos: las formas I, II y III, por lo tanto es necesario caracterizarlas y analizar su comportamiento para elegir la más apta en la formulación de cápsulas.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

4. OBJETIVO GENERAL

- ❖ Evaluar el efecto de polimorfismo del Sulindaco en los perfiles de disolución de cápsulas que lo contienen como principio activo y de esta forma determinar las ventajas que presenta el hecho de trabajar con una u otra forma cristalina para la producción de las cápsulas.

5. HIPÓTESIS

Al modificar las proporciones de aditivos en una formulación de cápsulas con polimorfos de Sulindaco, se optimizará la disolución de los polimorfos obteniendo así la bioequivalencia.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

6. INSUMOS NECESARIOS PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO

Rectivos

RECTIVOS	FABRICANTE	No. DE LOTE
Ácido clorhídrico	J. T Baker	Sin lote
Ácido fosfórico	J. T Baker	Sin lote
Agua destilada	Theisser	Sin lote
Cloroformo	J. T Baker	Sin lote
Estearato de magnesio	Helm de México	A39430
Etanol	J. T Baker	Sin lote
Fosfato de básico de potasio	J. T Baker	Sin lote
Fosfato monobásico de potasio	J. T Baker	Sin lote
Hidróxido de sodio	J. T Baker	Sin lote
Lactosa	Helm de México	203722
Metanol	J. T Baker	Sin lote
Referencia de Sulindaco	Retecma	Sin lote
Sulindaco	Retecma	

Equipo

Equipo	Marca	Modelo
Balanza analítica	Mettler	PLM 400
Balanza granataria	OHAUS	Explorer pro
Bomba de vacío	GAST	DOA
Calorímetro	Perkin Elmer	7 DX
Centrifuga	Sigma	2-4
Compactador	Erweka	SVM
Desintegrador	Mayasa	1379618
Disolutor	Vankel	Vk700
Durómetro	Vanderkamp	VK200
Espectro UV-visible	Varian	Cary 50BIO
Friabilizador	Mayasa	1379618
Lámpara de infrarrojo	AND	AD-4714
Microbalanza	Mettler	MT 5
Microscopio óptico	Iroscope	ES-24
Potenciómetro	Corning Pinnacle	540

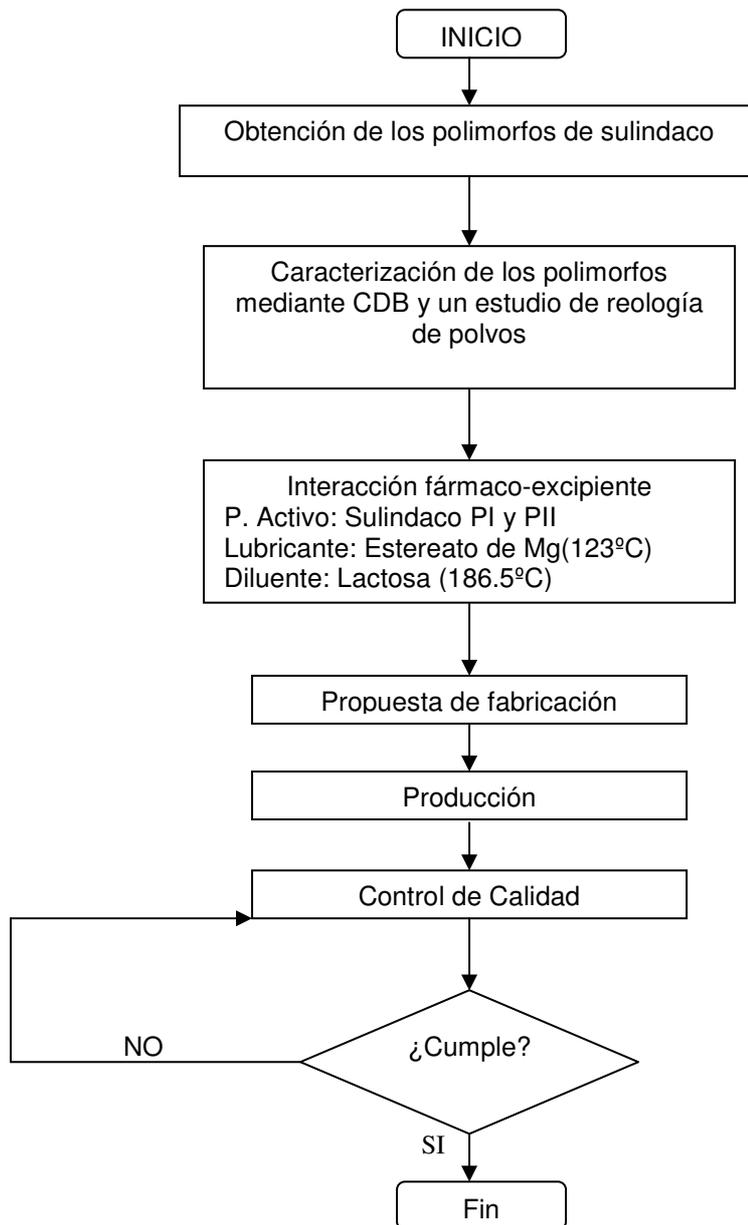
ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Material

Acrodiscos	Perilla
Anillo metálico	Pipeta volumétrica 1 mL
Brocha	Pinzas de disección
Celdas de cuarzo	Probetas
Desecador	Soporte universal
Embudos	Termómetro -10 a 110°C
Espátulas	Tubos de ensaye
Gradillas	Vaso de precipitados 10 mL
Jeringas	Vaso de precipitados 100 mL
Matraces	Vaso de precipitados 1000 mL
Matraces volumétricos 25 mL	Vaso de precipitados 25 mL
Mortero con pistilo	Vaso de precipitados 250 mL
Papel filtro	Vaso de precipitados 50 mL
Papel glassine	Vaso de precipitados 500 mL

7. METODOLOGÍA DEL PROYECTO



8. DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA

OBTENCIÓN DE LOS POLIMORFOS

Polimorfo I

- ❖ Disolver el Sulindaco en cloroformo (12 mg/mL) a 25°C con agitación continua.
- ❖ Enfriar la solución en un refrigerador a 5°C.
- ❖ Filtrar los cristales y secar sobre P₂O₅ a temperatura ambiente.

Polimorfo II

- ❖ Disolver el Sulindaco en una cantidad adecuada de etanol (15 mg/mL) y metanol (30 mg/mL) a 25°C.
- ❖ Filtrar el sólido no disuelto y enfriar la solución resultante a 5°C. Separar los cristales obtenidos por filtración a presión reducida y secarlos a temperatura ambiente²⁵.

CARACTERIZACIÓN DE LOS POLIMORFOS

Calorimetría diferencial de barrido

- ❖ Pesar entre 3 y 5 mg de cada uno de los polimorfos de sulindaco en los crisoles de aluminio y cubrirlos con su tapa, registrando el peso de cada uno.
- ❖ Preparar el calorímetro introduciendo los parámetros (temperatura inicial 100°C, temperatura final 200°C) y correr cada una de las muestras a una velocidad de 20°C/minuto.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

INTERPRETACIÓN DE LOS TERMOGRAMAS

Las endotermas que aparecen en los termogramas permitirán determinar si se obtuvo el polimorfo basándose en el punto de fusión de los cristales, el polimorfo I tiene un punto de fusión de 191 °C y el Polimorfo II de 186 °C, así como si se tiene una mezcla de polimorfos en el termograma aparecerán los dos picos.

INTERACCIÓN FÁRMACO-EXCIPIENTES

Principio activo-diluyente

- ❖ Preparar dos mezclas de 1 gramo de sulindaco-lactosa en proporciones 1:1 y 1:3 . Mezclar en un mortero durante 5 minutos aproximadamente.
- ❖ Colocar de 3 a 5 mg de la mezcla en un crisol de aluminio y cubrir con su tapa.
- ❖ Introducir el crisol de aluminio en la celda del calorímetro y analizar la muestra en un rango de temperatura de 150 a 300 °C a una velocidad de 20 °C/ minuto.

Principio activo-lubricante

- ❖ Preparar dos mezclas de sulindaco-estearato de magnesio en proporciones 1: 0.3 y 1: 0.15. Mezclar en un crisol durante 5 minutos aproximadamente.
- ❖ Colocar de 3 a 5 mg de la mezcla en un crisol de aluminio y tapar.
- ❖ Introducir el crisol en la celda de muestra y analizar en un rango de temperatura de 60 a 200 °C a una velocidad de 20 °C/minuto.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

REOLOGÍA DE PÓLVOS

Densidad aparente

- ❖ Pesarse una probeta de 25 mL y llenarla hasta la marca de 25 mL con sulindaco.
- ❖ pesarse la probeta con la materia prima.
- ❖ Calcular la densidad aparente utilizando la siguiente fórmula:

$$D.a = (P2 - P1) / V$$

Donde:

Da = Densidad aparente

P1 = Peso de la probeta vacía

P2 = Peso de la probeta con el polvo

V = Volumen ocupado por el polvo en la probeta

Densidad compactada

- ❖ Tapar la probeta utilizada en la densidad aparente, colocarla en el compactador operar el aparato a 200 golpes o hasta que el polvo no se compacte más e iniciar.
- ❖ Calcular la densidad compactada utilizando la siguiente fórmula:

$$D.c = (P2 - P1) / V$$

Donde:

Dc = Densidad compactada

P1 = Peso de la probeta vacía

P2 = Peso de la probeta con el polvo

Vc = Volumen compactado

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Velocidad de flujo

- ❖ Colocar un embudo de acero inoxidable a 10 cm de altura de una superficie horizontal plana.
- ❖ Tapar el orificio del embudo, llenar el embudo con el polvo al ras, destapar el orificio y registrar el tiempo que tarda en fluir, finalmente pesar el polvo.
- ❖ La velocidad de flujo se reporta como el cociente de la masa y el tiempo promedio de 3 determinaciones.

Ángulo de reposo

- ❖ Se determina midiendo la altura y el radio de la pila de polvo formada al realizar la velocidad de flujo. El ángulo de reposo se reporta mediante la fórmula:

$$\text{Ángulo de reposo} = \arctan H / R$$

Donde:

H = altura

R= radio

CONTROLES DE CALIDAD A PRESENTACIONES COMERCIALES DE TABLETAS DE SULINDACO

Apariencia

- ❖ Observar las tabletas y registrar sus características

Friabilidad

- ❖ Limpiar 6 tabletas con un lienzo limpio y seco, para eliminar el polvo.
- ❖ Pesar cada una de las seis tabletas, colocarlas en el friabilizador a 25 rpm durante 5 minutos.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

- ❖ Sacar las tabletas del friabilizador, limpiarlas nuevamente para remover el polvo y pesarlas.

Dureza

- ❖ Esta prueba se realiza con 6 tabletas, colocar cada una de ellas diametralmente en el durómetro y registrar su dureza.
- ❖ Calcular el promedio de las 6 tabletas.

Disolución

- ❖ Desgasificar el medio de disolución.
- ❖ Calibrar las paletas del equipo.
- ❖ Llenar el baño del equipo con agua destilada.
- ❖ Colocar 900 mL del medio de disolución en cada uno de los vasos.
- ❖ Cuando la temperatura del medio llegue a 37 °C adicionar una tableta a cada vaso y operar el equipo a una velocidad de 50 rpm.
- ❖ Tomar muestras a los siguientes tiempos: 5,10,15,20,25,30,35,40,45 y 50 minutos, filtrarlas y realizar diluciones 1:25 aforando con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.
- ❖ Leer las muestras en el espectro a una longitud de onda de 330 nm.

Valoración

- ❖ Pesar no menos de 20 tabletas, triturarlas hasta polvo fino.
- ❖ Pesar por triplicado el equivalente a 10 mg de sulindaco, disolver con metanol y aforar a 100 mL, centrifugar a 2000 rpm durante 5 minutos.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

- ❖ Tomar una alícuota de 5 mL, transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, aforar con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.
- ❖ Leer la muestra en el espectro a una longitud de onda de 330 nm.

DISEÑO DE LA FÓRMULACIÓN

- ❖ Realizar las siguientes mezclas con las proporciones indicadas y hacerles reología de polvos.

Sulindaco cápsulas de 200 mg

Formulación 1

Sulindaco	50.5%
Estearato de magnesio	1%
Lactosa	48.5%

Formulación 2

Sulindaco	50.5%
Estearato de magnesio	0.5%
Lactosa	49%

Formulación 3

Sulindaco	50.5%
Estearato de magnesio	0.75%
Lactosa	48.75%

PREPARACIÓN MANUAL DE CÁPSULAS

- ❖ Preparar 18 cápsulas con cada una de las 3 formulaciones y realizarles disolución así como valorarlas.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Disolución

- ❖ Desgasificar el medio de disolución.
- ❖ Calibrar las canastillas del equipo.
- ❖ Llenar el baño del equipo con agua destilada.
- ❖ Colocar 900 mL del medio de disolución en cada uno de los vasos.
- ❖ Cuando la temperatura del medio llegue a 37 °C adicionar una cápsula a cada una de las canastillas y operar el equipo a una velocidad de 100 rpm.
- ❖ Tomar muestras a los siguientes tiempos: 5,10,15,20,25,30,35,40,45 y 50 minutos, filtrarlas y realizar diluciones 1:25 aforando con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.
- ❖ Leer las muestras en el espectro a una longitud de onda de 330 nm.

Valoración

- ❖ Pesar 3 muestras de cada una de las formulaciones equivalente a 10 mg de sulindaco.
- ❖ Disolver con metanol y aforar a 100 mL, centrifugar a 2000 rpm durante 5 minutos.
- ❖ Tomar una alícuota de 5 mL, transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, aforar con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.
- ❖ Leer la muestra en el espectro a una longitud de onda de 330 nm.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE CÁPSULAS DE SULINDACO COMO SUSTANCIA POLICRISTALINA EN DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCIÓN

- ❖ Preparar 12 cápsulas con cada uno de los polimorfos de sulindaco.
- ❖ Realizar disolución a las cápsulas utilizando como medio de disolución solución amortiguadora pH 4.8 y pH 6.8.

9. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Producción de los polimorfos I y II de Sulindaco

Los polimorfos se obtuvieron siguiendo el procedimiento descrito en la página No. 47.



Figura 4. Polimorfos de sulindaco

En la imagen que se muestra anteriormente se puede observar la diferencia en cuanto al color entre ambos cristales; siendo el polimorfo I de un color amarillo claro y el polimorfo II amarillo intenso, por lo tanto se pueden identificar a simple vista.

CARACTERIZACIÓN DE POLIMORFOS

Microscopía electrónica

Las siguientes imágenes fueron obtenidas mediante microscopía electrónica, en las que se observan las formas cristalinas que presentan los polimorfos de sulindaco, el polimorfo I presenta amorficidad y el polimorfo II formas tabulares. Estas muestras fueron analizadas en el laboratorio de Parasitología e Histología de la unidad de Pediatría del Centro Medico Siglo XXI.

**ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE
SULINDACO**

Hilda Serrano González

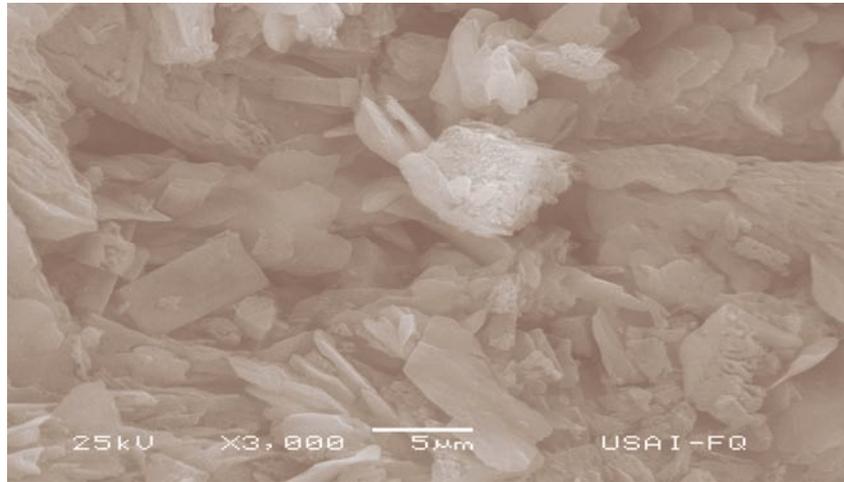


Figura 5. Polimorfo I

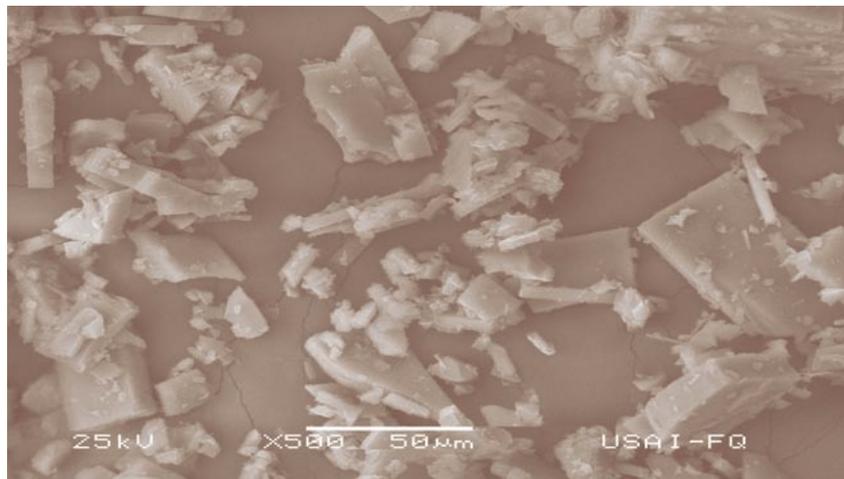


Figura 6. Polimorfo II

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

CARACTERIZACIÓN POR CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO DEL PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES

Tabla 7. Caracterización de materias primas

NOMBRE DEL COMPUESTO	PICO DESDE - A	PICO MÁXIMO	ORIGEN	ΔH DE FUSIÓN
POLIMORFO I	180.72-196.19°C	193.36°C	fusión	52.60 J/g
POLIMORFO II	177.91-191.55°C	188.67°C	fusión	75.76 J/g
ESTEARATO DE MAGNESIO	107.12-131.78°C	123.71°C	fusión	159.97 J/g
LACTOSA MONOHIDRATADA	207.21-223.33°C	215.06°C	fusión	125 J/g

Los puntos de fusión de los polimorfos permiten afirmar que se obtuvieron, ya que existe una diferencia de dos grados centígrados entre estos puntos de fusión y los reportados en la literatura.

Mediante los calores de fusión de los cristales se puede predecir su estabilidad, por lo tanto el polimorfo I es menos estable que el II, ya que su ΔH de fusión es menor y a menor ΔH de fusión menor estabilidad.

Interacción fármaco-excipiente

Se realizaron mezclas de principio activo, lubricante y diluyente en diferentes proporciones, analizándolas mediante CDB a una velocidad de calentamiento 20° C/min, en los termogramas se identificaron los picos individuales correspondientes a cada uno de los compuestos, lo cual demuestra que no hay interacción ya que no hay desaparición de picos. Los resultados obtenidos se localizan en la tabla 8.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Tabla 8. Interacción fármaco-excipiente

MEZCLA	PROPORCIÓN	PESO DE LA MUESTRA	COMENTARIO
Sulindaco-Estearato de M.	1: 0.3	3.901 mg	No existe interacción
Sulindaco-Estearato de M.	1: 0.15	4.190 mg	No existe interacción
Sulindaco- Lactosa	1 : 1	4.072 mg	No existe interacción
Sulindaco- Lactosa	1 : 3	4.586 mg	No existe interacción

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

Los resultados de distribución de tamaño de partícula del polimorfo II de sulindaco se muestran en la tabla No. 9

Tabla 9. Distribución de tamaño de partícula del polimorfo II de sulindaco

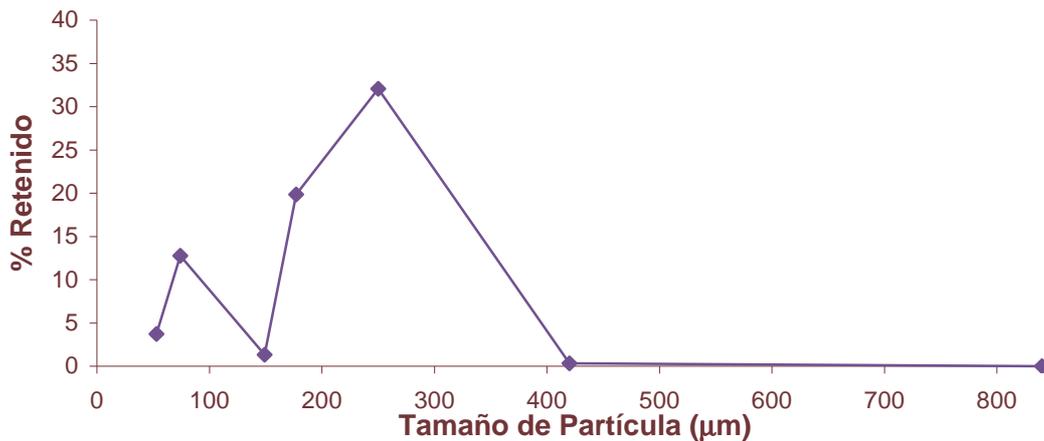
No. DE MALLA	MASA RETENIDA	% RETENIDO	TAMAÑO DE PARTÍCULA (μm)
20	0	0	840
40	0.0828	0.33	420
60	8.013	32.05	250
80	4.962	19.84	177
100	0.3326	1.33	149
200	31.898	12.75	74
270	0.9295	3.71	53

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Como se puede observar en la tabla anterior, existe una gran dispersión en el tamaño de partícula de Sulindaco, el mayor porcentaje se encuentra retenido en la malla No. 60 por lo cual tiene un tamaño de partícula mayor a 250 μm .

Grafico1. Distribución de tamaño de partícula



CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA

Se determinaron las propiedades mecánicas de ambos polimorfos con la finalidad de establecer sus características de flujo y si existen diferencias entre los dos polimorfos de sulindaco. Los resultados de la caracterización reológica se encuentran en las tablas 10, 11 y 12.

No se pudieron determinar la velocidad de flujo ni el ángulo de reposo para ninguno de los dos polimorfos, ya que no fluyeron a través del embudo, esto debido a que el sulindaco es un polvo muy fino. El ángulo de reposo reportado se obtuvo golpeando con una varilla el embudo forzando el polvo a salir, el ángulo para los dos polimorfos indica que tienen un flujo pobre, esto puede ser debido a que los polvos tienen formas irregulares.

El índice de Hausner (tabla 11) obtenido es alto, por lo tanto el flujo de los polvos es bajo.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

El índice de Carr (tabla 12) fue bajo, esto quiere decir que el polvo es muy compactable; entre mas se compacte un polvo más pobres son sus propiedades de flujo.

Ángulo de reposo y velocidad de flujo

Tabla 10. Ángulo de reposo y velocidad de flujo.

PRINCIPIO ACTIVO	ÁNGULO DE REPOSO	VELOCIDAD DE FLUJO	TIPO DE FLUJO
SULINDACO Polimorfo I	38	N/F*	Pobre
SULINDACO Polimorfo II	53	N/F*	Pobre

*N/F: No fluye.

Índice de Hausner

Tabla 11. Índice de Hausner

PRINCIPIO ACTIVO	DENSIDAD APARENTE (g/mL)	DENSIDAD COMPACTADA (g/mL)	ÍNDICE DE HAUSNER	TIPO DE FLUJO
SULINDACO Polimorfo I	0.3850	0.5288	1.37	Bueno
SULINDACO Polimorfo II	0.3483	0.7676	0.4193	Pobre

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Índice de Carr

Tabla 12. Índice de Carr

PRINCIPIO ACTIVO	ÍNDICE DE CARR	TIPO DE FLUJO
SULINDACO Polimorfo I	27.19	Pobre
SULINDACO Polimorfo II	54.62	Pobre

FORMULACIONES PROPUESTAS

Para elegir una formulación final de cápsulas de sulindaco se propusieron 3 formulaciones empleando lactosa (diluyente) y estearato de magnesio (lubricante), teniendo como variante la cantidad de este, evaluándose las propiedades reológicas de cada una de las formulaciones.

Cápsula con 300 mg de contenido total

Tabla 13. Formulaciones propuestas

FORMULACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO Sulindaco		DILUENTE Lactosa		Lubricante Estearato de Mg		Contenido total
	mg	%	mg	%	mg	%	
1	202*	67.33	95	31.66	3	1	300 mg
2	202*	67.33	96.5	32.16	1.5	0.5	300 mg
3	202*	67.33	95.75	31.91	2.25	0.75	300 mg

*202 mg para ajustar al 100% de pureza.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Resultados de la determinación de índice de Hausner

Cápsula con 300 mg de contenido total.

Tabla 14. Índice de Hausner de formulaciones 1, 2 y 3

FORMULACIÓN	DENSIDAD APARENTE (g/mL)	DENSIDAD COMPACTADA (g/mL)	ÍNDICE DE HAUSNER	TIPO DE FLUJO
1	0,4317	0,6251	1,45	Bueno
2	0,4091	0,5949	1,45	Bueno
3	0,4226	0,6155	1,46	Bueno

Resultados de la determinación de índice de Carr

Tabla 15. Índice de Carr de formulaciones 1, 2 y 3

FORMULACIÓN	ÍNDICE DE CARR	TIPO DE FLUJO
1	30,94	Malo
2	31,22	Malo
3	31,34	Malo

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Resultados de la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo

Tabla 16. Ángulo de reposo y velocidad de flujo de formulaciones 1,2 y 3

FORMULACIÓN	ÁNGULO DE REPOSO*	VELOCIDAD DE FLUJO	TIPO DE FLUJO
1	47.2°	N/F	Pobre
2	46,0°	N/F	Pobre
3	50.8°	N/F	Pobre

*Se obtuvo forzando el polvo a salir por el embudo.

N/F No fluye

No se pudo determinar la velocidad de flujo para ninguna de las tres formulaciones debido a que el polvo no fluye a través del embudo, por lo cual el ángulo de reposo se determinó forzando el polvo a salir del embudo. El ángulo de reposo para las tres formulaciones indica que el flujo del polvo es pobre.

El índice de Carr de las tres formulaciones muestra que tienen un flujo pobre, el índice de Hausner indica que el flujo de las tres formulaciones es bueno, pero al no fluir libremente ninguna de las formulaciones se aumentó el contenido de la cápsula a 400 mg (véase Tabla 17), manteniendo constante la cantidad de sulindaco por cápsula y el % de Lubricante.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Formulaciones propuestas

Cápsula con 400 mg de contenido total

Tabla 17. Formulaciones 1, 2 y 3

FORMULACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO Sulindaco		DILUENTE Lactosa		Lubricante Estearato de Mg		Contenido total
	mg	%	mg	%	mg	%	
1	202	50.5	194	48.5	4	1	400 mg
2	202	50.5	196	49	2	0.5	400 mg
3	202	50.5	195	48.75	3	0.75	400 mg

Se analizaron las propiedades reológicas de las tres formulaciones obteniéndose los resultados que se presentan en las tablas No. 18, 19 y 20.

Resultados de la determinación de índice de Hausner

Tabla 18. Índice de Hausner de formulaciones 1, 2 y 3

FORMULACIÓN	DENSIDAD APARENTE (g/mL)	DENSIDAD COMPACTADA (g/mL)	ÍNDICE DE HAUSNER	TIPO DE FLUJO
1	0,5203	0,7070	1,36	Bueno
2	0,4871	0,6766	1,39	Bueno
3	0,5069	0,7015	1,38	Bueno

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Resultados de la determinación de índice de Carr

Tabla 19. Índice de Carr de formulaciones 1, 2 y 3

FORMULACIÓN	ÍNDICE DE CARR	TIPO DE FLUJO
1	26,40	Malo
2	28,00	Malo
3	27,74	Malo

Resultados de la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo

Tabla 20. Ángulo de reposo y velocidad de flujo de formulaciones 1, 2 y 3

FORMULACIÓN	ÁNGULO DE REPOSO*	VELOCIDAD DE FLUJO	TIPO DE FLUJO
1	45,2°	N/F	Pobre
2	42,0°	N/F	Pobre
3	44,4°	N/F	Pobre

*Se obtuvo forzando el polvo a salir por el embudo.

N/F No fluye

Las propiedades de flujo de las formulaciones no mejoraron al aumentar el contenido de la cápsula a 400 mg, el polvo no pudo fluir a través del embudo con ninguna de las formulaciones, por lo tanto se fabricaron manualmente cápsulas de las tres formulaciones con ambos polimorfos y se analizó el efecto de la cantidad de lubricante en la disolución de cápsulas así como la influencia del pH del medio en la disolución de las mismas.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Propiedades reológicas de excipientes

Se determinó la reología de los excipientes de la formulación con la finalidad de establecer su influencia sobre el flujo de la formulación, al no mejorar las propiedades aumentando el contenido de la cápsula a 400 mg.

Los resultados obtenidos muestran que la lactosa tiene un buen flujo, el estearato de magnesio no fluyó a través del embudo, esto es debido a su forma acicular, este factor afecta el flujo del polvo, ya que tienden a empaquetarse dejando espacios vacíos, a diferencia de las partículas de forma esférica como las de lactosa, donde las partículas se deslizan disminuyendo los espacios vacíos.

La lactosa tiene un buen flujo, por lo tanto no es la causante de los problemas de flujo, el estearato de magnesio no posee buen flujo lo cual es normal, debido a que tiene forma acicular, no obstante su función en la formulación es la de recubrir las partículas haciendo que disminuya la rugosidad o eliminando la carga estática externa de las partículas.

Tabla 21. Propiedades mecánicas de excipientes

EXCIPIENTE	ÁNGULO DE REPOSO	VELOCIDAD DE FLUJO	TIPO DE FLUJO
LACTOSA	26,2°	87,3 g/seg	BUENO
ESTEARATO DE MAGNESIO	38,7°	N/F	POBRE

N/F: No Fluye

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

CONTROLES DE CALIDAD A 3 MARCAS COMERCIALES DE TABLETAS DE SULINDACO DE 200 mg

Para poder tener un comparativo en la disolución de las cápsulas se evaluaron 3 marcas comerciales de tabletas de sulindaco de 200 mg.

Tabla 22. Pruebas realizadas a sulindaco tabletas de 200 mg

MARCA	PRUEBAS					
	APARIENCIA	FRIABILIDAD %	VALORACIÓN %	DUREZA Kp	DESINTEGRACIÓN seg	DISOLUCIÓN
A (patente)	Tabletas lisas, color amarillo uniforme	0.2158	96.76	12.61	21	Cumple
B (Kendrick)	Tabletas lisas, color amarillo uniforme	0	96.41	10.45	39	Cumple
C (Apotex)	Tabletas lisas, color amarillo uniforme	5.8	101.54	8.21	15	Cumple

Las tabletas de Sulindaco de la marca B cumplen con las pruebas de friabilidad y dureza, ya que están dentro de los parámetros establecidos, así como el medicamento de patente, las tabletas de la marca C cumplen con la prueba de dureza pero no con la de friabilidad al encontrarse fuera de parámetro.

El tiempo de desintegración de las 3 diferentes marcas de tabletas fue muy rápido, las que más tardaron en desintegrarse fueron las de la marca B y su tiempo de desintegración fue de 39 segundos, por lo cual se sospecha la presencia de un superdesintegrante en las tres formulaciones de tabletas, lo cual favorecerá su disolución al liberarse más rápidamente el principio activo de la forma farmacéutica y ponerlo en contacto con el medio de disolución.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

En la valoración de las tabletas las tres marcas se encuentran dentro de los límites de especificación, la cual es del 90 al 110% de principio activo, las tabletas de la marca C son las que tienen un mayor porcentaje de sulindaco.

En cuanto a la disolución de las tabletas de las tres marcas analizadas, se encuentra un por ciento disuelto del principio activo mayor al 80 a los 15 minutos, por lo cual las tabletas cumplen con lo establecido por FEUM 8va. edición la cual marca un tiempo de 45 minutos, el breve tiempo de desintegración de las tabletas pudo haber favorecido la disolución de las mismas.

PERFILES DE DISOLUCIÓN DE PRESENTACIONES COMERCIALES DE TABLETAS DE SULINDACO

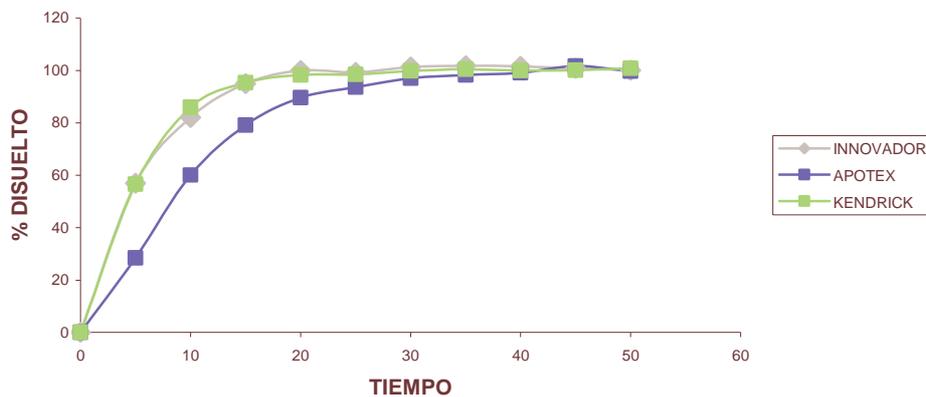


Gráfico 2. Perfiles de disolución de marcas comerciales de tabletas de sulindaco

Identificación de polimorfos de sulindaco en presentaciones comerciales de tabletas de 200 mg

En los termogramas se puede observar que el polimorfo II está presente en las tres diferentes tabletas y parece lógico, debido a que como lo indica la literatura de los tres polimorfos conocidos de sulindaco es el más estable a temperatura ambiente y el polimorfo I lo es a altas temperaturas, además la preparación del polimorfo II requiere reactivos menos costosos que los otros dos polimorfos.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Al analizar los termogramas se puede aseverar que los excipientes de las tabletas de las marcas B y C son los mismos, uno de ellos es probablemente estearato de magnesio, el cual tiene un rango de fusión de 117 a 150°C, en el termograma aparece un pico a los 150°C. El otro excipiente debe ser un superdesintegrante, por el tiempo de desintegración de las tabletas.

En el termograma de las tabletas de la marca A solo se ve el pico que pertenece al sulindaco, no aparecen otros excipientes, se recomendaría ampliar el intervalo de temperatura para que aparezcan los picos de los demás excipientes.

VALORACIÓN DE LOS POLIMORFOS DE SULINDACO

La valoración del polimorfo I da resultados por arriba del 100%, lo cual puede ser debido a que este se desarrollo en el laboratorio mediante una recristalización y se aumentó su pureza.

Tabla 23. Valoración de polimorfos.

POLIMORFO	% SULINDACO
I	102,2557
II	99,0218

DISOLUCIÓN DE CÁPSULAS CON POLIMORFOS I Y II DE SULINDACO

Se llenaron manualmente cápsulas del número 00 las cuales contenían únicamente 200 mg de principio activo sin excipientes, con la finalidad de servir como referencia para poder comparar el efecto de la concentración de lubricante en las formulaciones de cápsulas.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

En el perfil de disolución de las cápsulas con polimorfo I se observa que la disolución fue rápida, a los 5 minutos ya se encontraba disuelto más del 60% de sulindaco, contrario a lo previsto tuvo una velocidad de disolución mayor a la del polimorfo II, debido a que el polimorfo I tiene un mayor punto de fusión que el polimorfo II se podría predecir que es menos soluble, respecto al polimorfo II a los 5 minutos se disolvió tan solo el 17%, sin embargo ambas cápsulas cumplen con la especificación de la FEUM 8ª edición.

La comparación de los perfiles de disolución de cápsulas con los polimorfos de sulindaco se realizó también mediante el cálculo del factor de similitud (f_2), el cual fue de $f_2= 34,48$ por lo tanto los perfiles de disolución no son similares, lo cual también se observa gráficamente.

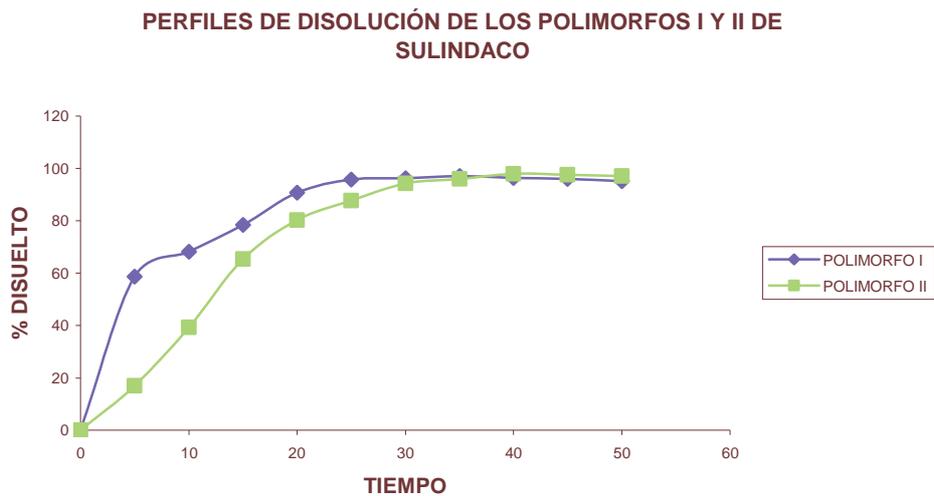


Grafico 3. Perfiles de disolución de polimorfos

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

EFFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE LUBRICANTE EN LA DISOLUCIÓN DE CÁPSULAS DE SULINDACO

Para probar el efecto del lubricante en las formulaciones 4,5 y 6 de cápsulas (Tabla 16) se llenaron manualmente con 200 mg de sulindaco, utilizando cápsulas del No. 000.

Gráficamente se puede observar la diferencia entre la velocidad de disolución del polimorfo I contenido en cápsulas sin excipientes y del polimorfo I en la formulación 1 sobre todo hasta el minuto 15, debido a que se libera mucho más rápido el polimorfo contenido en la cápsula sin excipientes, esto podría ser debido a que el lubricante retarda la humectación del polvo y por lo tanto la disolución, el cálculo del factor de similitud también demuestra que los perfiles son diferentes.

La velocidad de disolución del polimorfo I en la formulación 2 la cual contiene 0.5% de estearato de magnesio fue mas lenta que la formulación 1, a pesar de tener un menor porcentaje de lubricante.

PERFILES DE DISOLUCIÓN DEL POLIMORFO I EN LAS FORMULACIONES 1, 2 Y 3

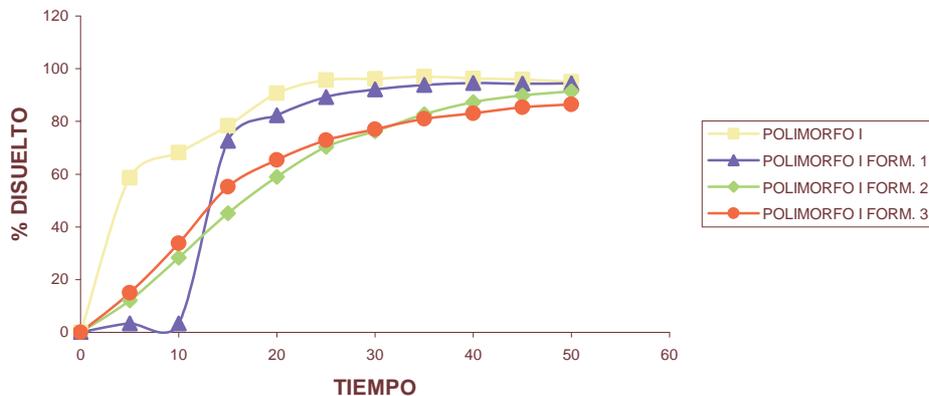


Gráfico 4. Perfiles de disolución de cápsulas con polimorfo I en 3 formulaciones

Como se observa en la grafica anterior de las 3 formulaciones desarrolladas con el polimorfo I, la formulación 3 que contenía 0.75% de estearato de magnesio fue la que tuvo un menor % disuelto de sulindaco.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

Tabla 24. Factores de similitud de formulaciones de polimorfo I

Formulación	Factor de similitud f_2
1	33,54
2	25,31
3	29,31

Los factores de similitud obtenidos de la comparación de los perfiles de disolución de las 3 formulaciones (Tabla No. 23) con el perfil de cápsulas con polimorfo I sin excipientes son menores a 50, lo cual indica que la disolución se ve afectada presumiblemente por el lubricante.

Al comparar los perfiles de disolución del polimorfo II en las formulaciones 1 y 2 gráficamente existe un incremento en la velocidad de disolución de de la formulación 2.

En el caso de la formulación 3 la cual contiene 0.75% de estearato de magnesio fue la que tuvo una mayor velocidad de disolución con el polimorfo II, a diferencia del polimorfo I donde esta formulación tuvo la menor velocidad de disolución.

Los factores de similitud calculados de los perfiles de disolución de las 3 formulaciones respecto al de las cápsulas sin excipientes revelan que el perfil de disolución de la formulación 1, la cual contiene el mayor porcentaje de lubricante son similares ($f_2= 58,39$), según lo encontrado en la literatura, se esperaba que la formulación 1 la cual tenía la mayor cantidad de lubricante retardara la disolución del sulindaco, debido a que este agente actúa recubriendo las partículas proporcionándoles fluidez, pero al ser hidrófobo impide la humectación y por lo tanto retarda la disolución, pero no sucedió así, por lo tanto se demuestra que para el polimorfo II el lubricante no afectó la disolución de las cápsulas.

Al no haber podido fabricar cápsulas de sulindaco debido al mal flujo de las formulaciones, se podrían realizar formulaciones aumentando el porcentaje de lubricante, tal vez a porcentajes de 1.5, 1.75 y 2 %, para determinar si se mejora la reología y si se ve afectada la disolución de las cápsulas.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

El factor de similitud que se obtuvo de la comparación de los perfiles de disolución de las formulaciones 2 y 3 fue de $f_2= 34,04$ y $f_2= 39,35$ respectivamente por lo cual se manifiesta que los perfiles no son similares.

En la siguiente gráfica se muestra una comparación de las tres formulaciones realizadas con el polimorfo II en cápsulas.

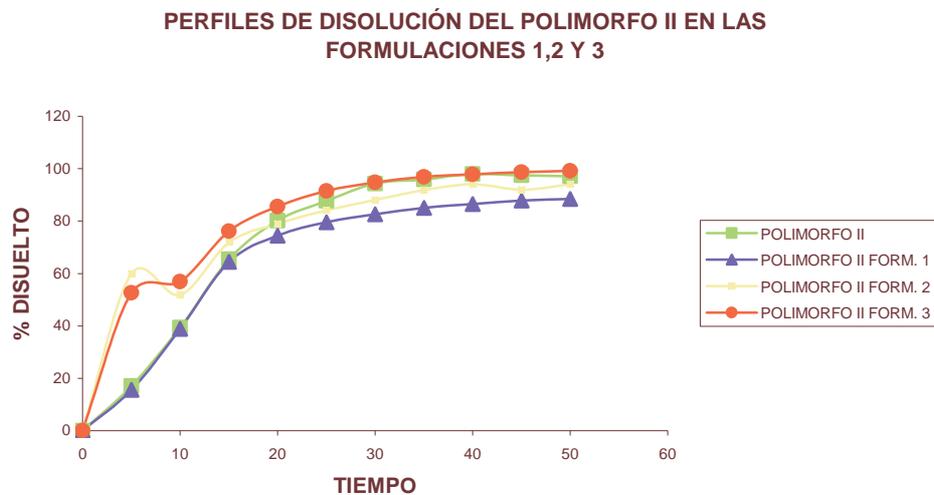


Gráfico 5. Perfiles de disolución de cápsulas con polimorfo II

EFFECTO DEL pH DEL MEDIO EN LA DISOLUCION DE CAPSULAS DE SULINDACO

La absorción de los fármacos depende entre muchos otros factores del pH del medio de disolución, para probar la influencia del pH en la disolución de los polimorfos de sulindaco, la cual es el precedente a la absorción se disolvió a 3 distintos valores de pH (4.5, 6.8 y 7.2), los cuales son cercanos a los pH's del intestino en donde es absorbido el Sulindaco.

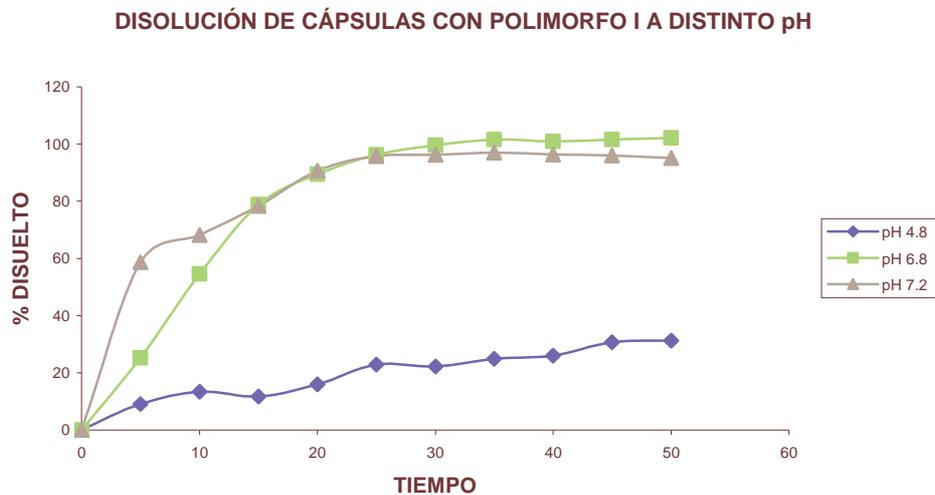


Grafico 6. Disolución de cápsulas con polimorfo I a diferentes valores de pH

Como se puede observar en los gráficos 6 y 7, a pH de 4.8 el polimorfo I tiene una mayor velocidad de disolución que el polimorfo II pero en ambos casos se disolvió no mas del 40% de sulindaco, este fármaco es de carácter ácido con un Pka de 4.7, fármacos con estas características se disuelven lentamente a pH ácido por encontrarse mayor concentración de la forma no ionizada y a valores de pH alcalinos la velocidad de disolución se incrementa al aumentar la forma ionizada de Sulindaco, lo cual se comprueba al observar los perfiles de disolución a pH de 6.8 y 7.2.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

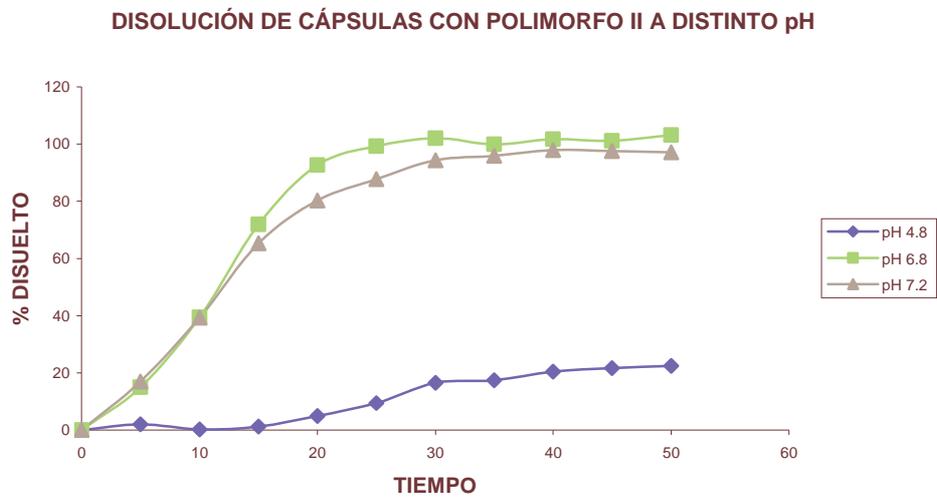


Grafico 7. Disolución de cápsulas con polimorfo II a diferente pH

10. CONCLUSIONES

Se cumplió con el objetivo planteado inicialmente, el cual consistía en evaluar los perfiles de disolución de cápsulas que contienen sulindaco como principio activo, encontrando que los perfiles de disolución de los polimorfos I y II son diferentes, el polimorfo I tiene una mayor velocidad de disolución que el polimorfo II, mas no representa una ventaja trabajar con el polimorfo I en la producción de cápsulas, debido a que presenta pobres propiedades reológicas. No muestran diferencia significativa en su velocidad de disolución a diferente pH. No se observaron transiciones en estado sólido entre las formas polimórficas de la forma metaestable I a la forma estable II a temperatura ambiente.

Respecto al efecto de polimorfismo de Sulindaco en la velocidad de disolución de cápsulas, todos los perfiles de disolución de las formulaciones de polimorfo I resultaron no ser similares comparados con el perfil de disolución de las cápsulas que contenían al polimorfo I sin excipientes el cual sirvió como referencia, el perfil de disolución del polimorfo II la formulación 1 es similar al perfil de referencia, por lo tanto la mayor concentración de lubricante no afectó la disolución de las cápsulas. A partir de los factores de similitud obtenidos se puede concluir que la mayor concentración de estearato de magnesio en las formulaciones de cápsulas afecto la liberación del polimorfo I pero no la del polimorfo II.

11. SUGERENCIAS

Algunas sugerencias que se realizarían para la continuación del proyecto son:

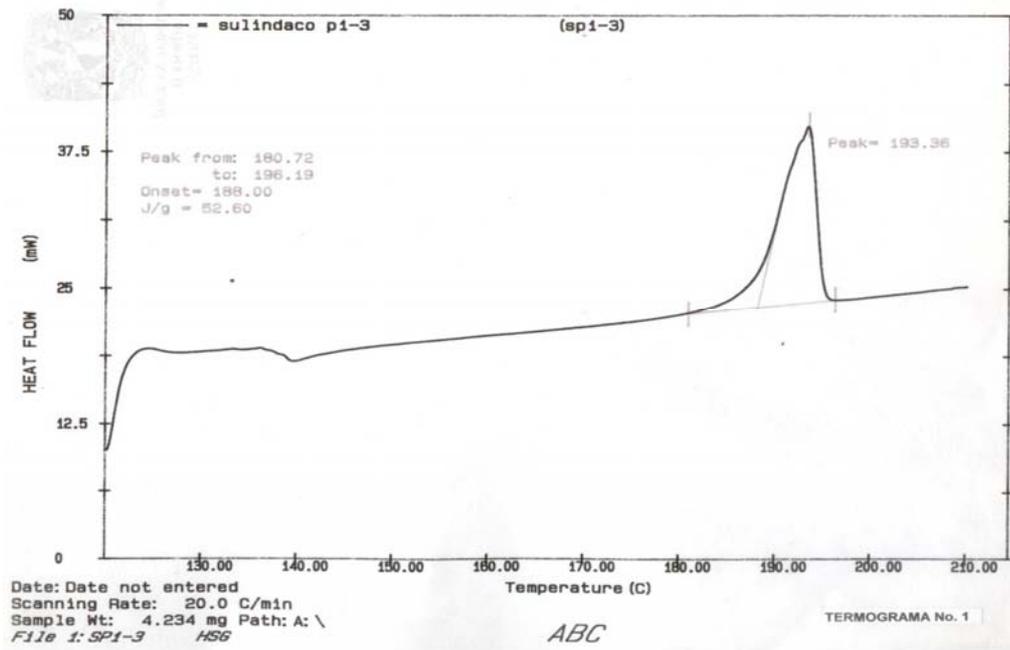
- ❖ Aumentar la concentración de lubricante en las formulaciones para probar si mejora la reología del polvo y una vez encapsulado realizar disolución y de esta forma determinar si se ve afectada.
- ❖ Otra sugerencia es la granulación para poder fabricar las cápsulas de Sulindaco ya que esta forma farmacéutica no existe en el mercado y el costo de producción es menor al de producir tabletas.
- ❖ Realizar un estudio a diferentes condiciones de almacenamiento y en distintas etapas de proceso (por ejemplo molienda y secado) para determinar si se dan transiciones polimórficas.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

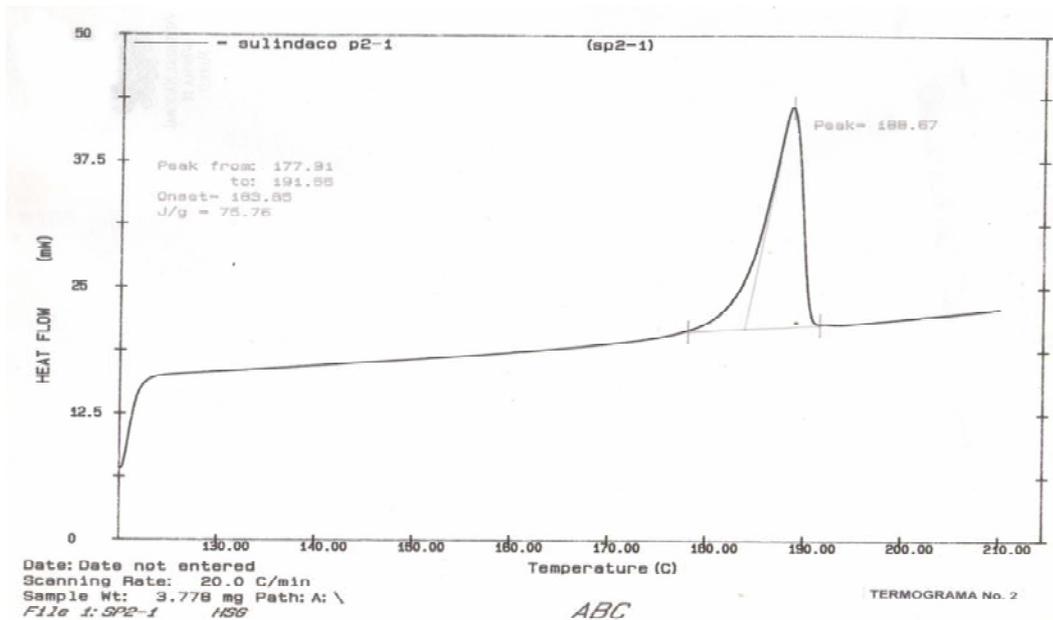
Hilda Serrano González

12. ANEXO

POLIMORFO I DE SULINDACO



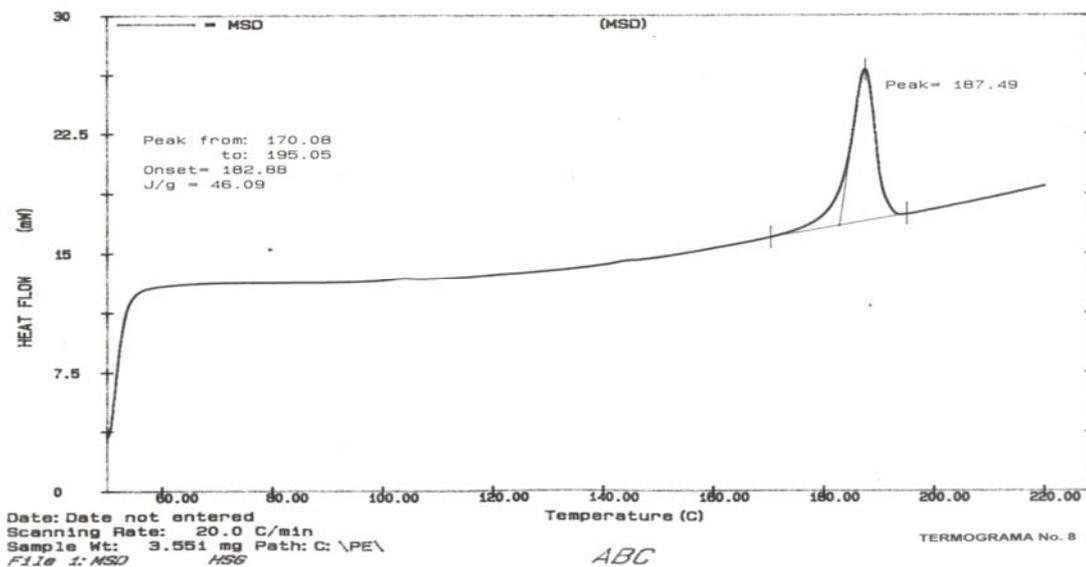
POLIMORFO II DE SULINDACO



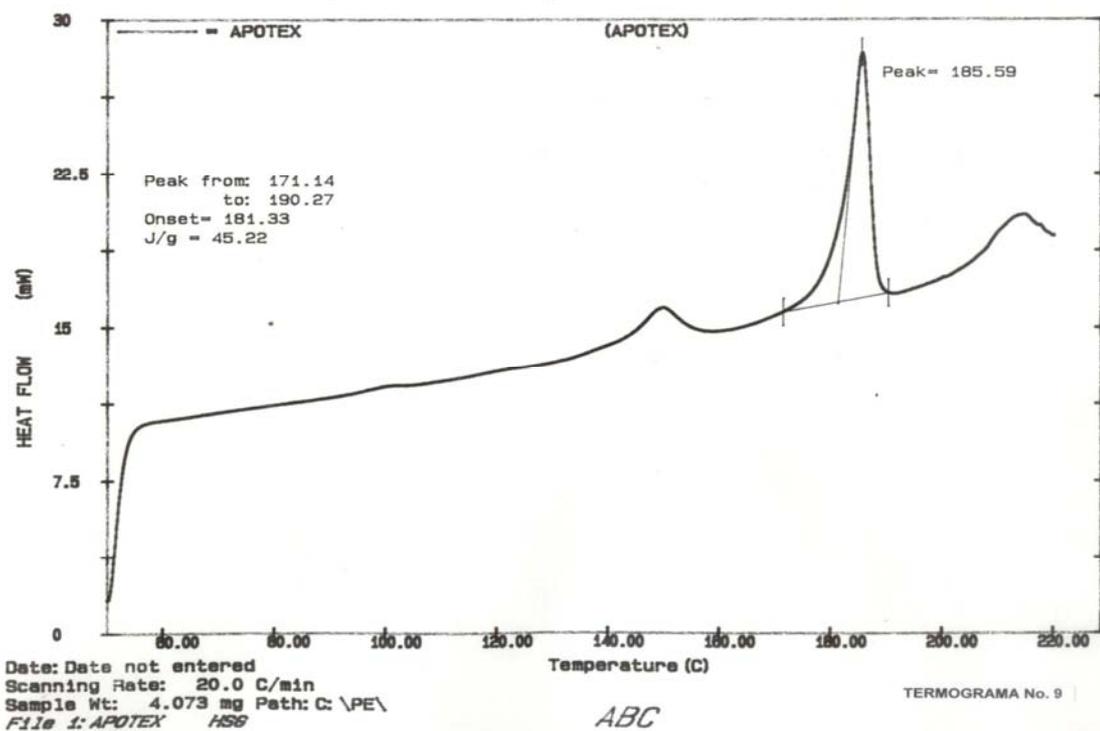
ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

TABLETAS MSD



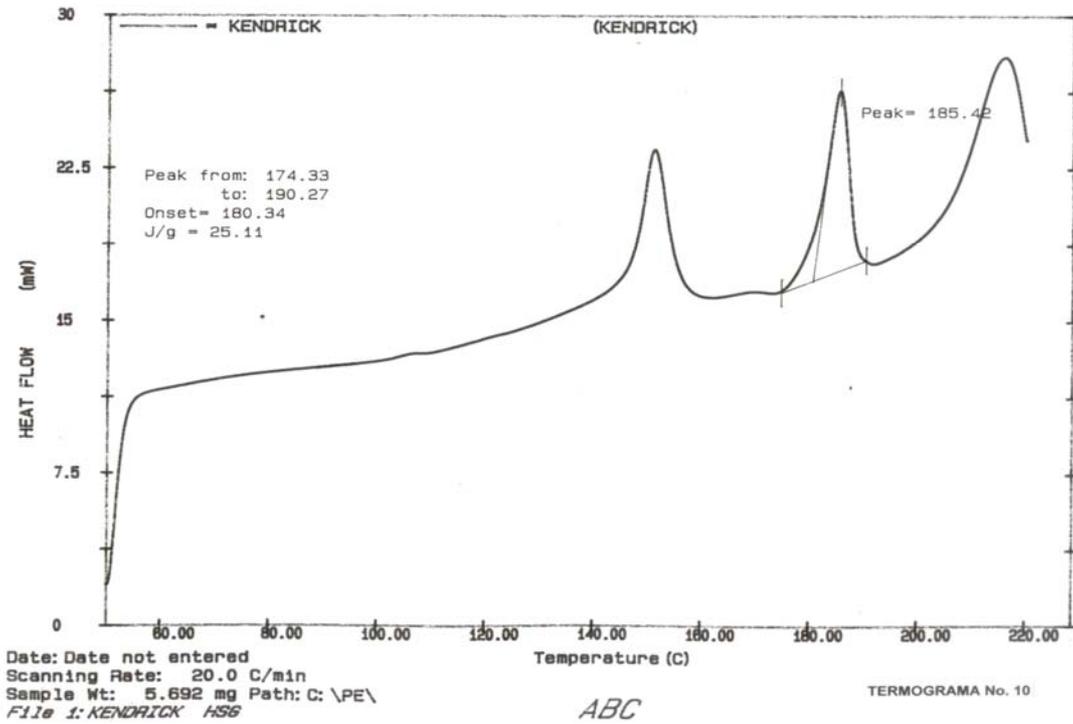
TABLETAS APOTEX



ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE
SULINDACO

Hilda Serrano González

TABLETAS KENDRICK



13. BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_General/FG_T43.pdf Consultada el 08/02/07 a las 7:21.
2. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7ª ed. Argentina: Médica panamericana; 1986. pp. 413-420.
3. The merck index. 11ª ed. New York: Merck & Co Inc. 1989.
4. <http://www.facmed.unam.mx> Consultada el 03/04/06 a las 11:35 am.
5. PLM Thomson. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 49 a. ed. México: 2003.
6. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8a. ed. México: 2005. pp 2059 y 2060.
7. <http://www.elergonomista.com> Consultada el 16/04/06 a las 10:15 am.
8. García Hernández Esmeralda.; Estudio comparativo de disolución de tabletas de naproxeno sódico de las distintas marcas comerciales del mercado nacional de venta al público en el área metropolitana del Distrito Federal, Tesis que para obtener el título de Q.F.B. FES. Zaragoza UNAM. México, 2005. pp 8,9.
9. Lachman L, Lieberman A.H, Kaning J.L . The Theory and Practice of industrial pharmacy. 2ª.ed. Philadelphia: Lea & febiger;1986. pp. 182-184.
10. Remington R. Farmacia. Vol. II. 19ª ed. Argentina: Médica Panamericana; 1998. pp 2219-2238.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE SULINDACO

Hilda Serrano González

11. Cartensen, j. Preformulation in modern pharmaceuticals by banker. New York: Marcel dekker; 1990. pp 75-82.
12. Liberman H. Lachman L. Schwartz J. Pharmaceutical Dosage forms tablets Vol. I,II. 2a ed. New York: Marcel Dekker; 1990. pp 75-127, 151-179, 198-224.
13. Handbook of pharmaceutical excipients. London: American Association; 1994. pp 53-55.
14. <http://www.docenciaudeaedu.co/qf/farmacotecnia/07/referencias.html>
Fecha de consulta: 07/03/06.
15. Giron D. Investigations of polymorphism and pseudopolymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. J thermal analysis & calorimetry. 2001; 64, 37-60.
16. Dabbene V, Cuffini S. Polimorfismo y su impacto en la biodisponibilidad: Parte I. Boletín del sistema unificado de farmacovigilancia. 2006; 5, 3-8.
17. Tros de Ilarduya MC, Martínez-Ohárriz MC, MartínC, Goñi MM. Polymorphism of sulindac: Isolation and characterization of new polymorph and three new solvates. J Pharm Sci 1997; 86, 248-251.
18. United States Pharmacopoeia 26 National formulary 21. 2003; 811, 2.
19. Burger A . Structure and solid-state chemistry of anhydrous and hydrated crystal forms of the trimethoprim-sulfamethoxypyridazine 1:1 molecular complex. J. Pharm Sci. 2000; 89,478-489.
20. Skoog Douglas A. Principios de análisis instrumental. 5ta edición. España: Mc Graw Hill; 1992.pp 463-478, 593-597.

**ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE
SULINDACO**

Hilda Serrano González

21. <http://www.ehu.es/imacris/PIE06/web/AT.htm>. Consultada el día 03/02/07 a las 3:15
22. Avendaño L. Introducción a la química farmacéutica. España: Interamericana; 1993.pp 941-942.
23. www.ua.es/es/investigacion/sti/analisis_termico.htm Consultada el día 5 de febrero del 2007.
24. Halebian J. Pharmaceutical Applications of polymorphism. J Pharm Sci. 1969; 58, 911-929
25. Bioequivalencia. México: Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
26. Añache J. M. Biofarmacia. México: El manual moderno, 1983. pp 218-225,236-241.
27. Katzung B. Farmacología básica y clínica. 2ª ed. México: El manual moderno; 1986. pp 662-665.
28. Maron H.S. Fundamentos de fisicoquímica. México: Limusa; 1980. pp 82-86.
29. Glasstone. Tratado de química física. 4ª. ed. España: Aguilar; 1961.pp 318-322.
30. Del Río, LA. Estudio de preformulación para el desarrollo de comprimidos de indometacina como sustancia policristalina, Ars Pharmaceutica, 43:1-2, pp. 147-171. Editorial de la Universidad Complutense, Madrid 2002.

**ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE
SULINDACO**

Hilda Serrano González

31. Marthi K. DSC Studies on the polymorphism and pseudopolymorphism of Pharmaceutical substances. *J Thermal Anal.* 1992; 38, 1017-1025.
32. Brown C, Estudios de disolución de compuestos poco solubles. *Pharmaceutical technology en español.* 2005; 2, 10-19.
33. Levy G, Gumtow R. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of active ingredient III. *J Pharm Sci.* 1963; 52, 1139-1144.
34. Perrenot B. Polymorphism by Differential Scanning Calorimetry. *Termochim Acta.* 1994; 234, 31-39.
35. Tros de Ilarduya MC, Martínez-Ohárriz MC, MartínC, Goñi MM. Solubilization and interaction of sulindac with β -Ciclodextrin in the solid state and aqueous solution. *J Pharm Sci.* 1998; 24, 301-306.
36. Liendenberg W. Identification of the Mebendazole polymorphic form present in raw materials and tablets available south Africa. *Drug development and industrial pharmacy,* 1998; 24, 485-488.