

19



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN



Expediente de los Profesionales

INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA SOBRE EL CAMBIO EN EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS OCASIONADO POR EL EFECTO DE DIVERSAS VARIABLES DURANTE LOS PROCESOS DE FABRICACION DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTA:
JOSE GARCIA MEJIA

ASESOR:
D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
 CUAUTITLAN
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen Garcia Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Inventariado Bibliográfico sobre el cambio en el planeta cristiano de los Eternos ocasionado por el Irata de Dios en las Escrituras durante los procesos de Redención de Moisés y sus hijos.

que presenta el pasante: José David Peña
 con número de cuenta: 2537710 para obtener el título de:
Arquero Bibliotecario Bibliotecario

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 02 de Julio de 2001

- PRESIDENTE D.A.R. Juan José Díaz Esquivel
- VOCAL Q. María A. Hernández Delgado
- SECRETARIO D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez
- PRIMER SUPLENTE M. en C. Efrén Hernández Salazar
- SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Enrique Amador González

Para mi madre María de Jesús, quien ha guiado siempre mis pasos y por no dejarme caer cuando más he necesitado ser escuchado, querido, comprendido y regañado

Gracias! Te... Todo!

A todos y cada uno de mis hermanos: Cecy, Chucho, Tito, Cristy, Marcelino, Claudia, Angel y Mayca. Por soportarme y aceptarme siempre.

A la memoria de mi Padre Jesús al cual nunca he olvidado y jamás podre agradecerle todo lo que hizo por mí aún en el más allá.

Con respeto a todas aquellas personas que luchan por sus ideales, aún cuando alguna enfermedad limite sus sueños "No hay montaña tan alta".

Para mi asesor D.E.S.S. Rodolfo Cruz, ya que sus valiosos conocimientos y gran experiencia fueron una guía muy importante para la elaboración de este trabajo.

Con agradecimiento a mis sinodales por su colaboración en el presente trabajo.

Con cariño para quienes han estado siempre muy cerca de mí y me han dado su infinito apoyo y comprensión: Olga y Gabo.

	INDICE	PAG.
INTRODUCCION		i
CAPITULO I EFECTO DE LA OPERACION DE MOLIENDA SOBRE EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS		1
1.1 GENERALIDADES		1
1.1.1 DEFINICION		2
1.1.2 CLASIFICACION DE EQUIPOS		2
1.2 ASPECTOS FARMACEUTICOS		4
1.2.1 IMPORTANCIA EN FARMACIA		6
1.2.2 CARACTERIZACION DEL ESTADO CRISTALINO		7
1.2.3 REACCIONES EN EL ESTADO SOLIDO POR EFECTO DE LA MOLIENDA		17
1.2.4 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD APARTIR DE LA OPERACION DE MOLIENDA		26
1.3 TRANSFORMACION POLIMORFICA DURANTE LA MOLIENDA		31
1.3.1 CARACTERIZACION DE DIFERENTES FORMAS POLIMORFICAS EN FARMACOS		33
1.3.2 CUANTIFICACION DE POLIMORFOS		38

	PAG.
CAPITULO II EFECTO DE LA OPERACION DE MEZCLADO SOBRE EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS	46
2.1 GENERALIDADES	46
2.1.1 DEFINICION	47
2.1.2 CLASIFICACION DE LOS SISTEMAS DE MEZCLADO	47
2.2 ASPECTOS FARMACEUTICOS	49
2.2.1 IMPORTANCIA EN FARMACIA	50
2.3 CARACTERIZACION DE POLIMORFOS EN MEZCLAS BINARIAS	51
2.3.1 EFECTO DEL TIEMPO DE MEZCLADO SOBRE LAS PROPIEDADES FARMACEUTICAS EN TABLETAS	57
CAPITULO III EFECTO DE LA OPERACION DE GRANULADO SOBRE EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS	72
3.1 GENERALIDADES	72
3.1.1 DEFINICION	73
3.1.2 TEORIAS DE GRANULACION	74
3.1.3 METODOS Y EQUIPOS DE GRANULACION	74
3.2 ASPECTOS FARMACEUTICOS	75
3.3 EFECTO DE LA GRANULACION SOBRE LA COMPACTABILIDAD EN DIFERENTES TIPOS DE LACTOSA	76
3.4 CARACTERIZACION DEL ESTADO SOLIDO EN LA GRANULACION	82

	PAG.
CAPITULO IV EFECTO DE LA OPERACION DE SECADO SOBRE EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS	90
4.1 GENERALIDADES	90
4.1.1 DEFINICION	91
4.1.2 MECANISMO DE SECADO	92
4.1.3 TIPOS DE SECADORES	93
4.2 ASPECTOS FARMACEUTICOS	93
4.2.1 IMPORTANCIA EN FARMACIA	94
4.3 CARACTERIZACION DEL ESTADO CRISTALINO DURANTE LA OPERACION DE SECADO	95
4.3.1 EFECTO DEL SECADO EN LAS PROPIEDADES DE COMPRESION DE TABLETAS EFERVESCENTES	101
CAPITULO V EFECTO DE LA OPERACION DE COMPRESION SOBRE EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS	108
5.1 GENERALIDADES	108
5.1.1 DEFINICION	109
5.1.2 ETAPAS DE LA COMPRESION	109
5.2 ASPECTOS FARMACEUTICOS	110
5.3 FACTORES QUE SE VEN AFECTADOS DURANTE LA COMPRESION	111
5.3.1 MONITOREO, IDENTIFICACION Y CARACTERIZACION DE POLIMORFOS DURANTE LA COMPRESION	128

	PAG.
CONCLUSIONES	136
BIBLIOGRAFIA Y HEMEROGRAFIA	138

INDICE DE FIGURAS

	PAG.
CAPITULO I	
F I-A. Efecto de la molienda sobre los patrones de difracción de rayos x de UDCA	9
F I-B. Relación entre el tiempo de molienda y cristalinidad de UDCA	9
F I-C. Efecto de la molienda en curvas de CDB de UDCA	10
F I-D. Efecto de la cristalinidad sobre la disolución de UDCA en etanol a 25°C	11
F I-E. Cambio en la difracción de rayos x de la mezcla SA y PHAN por efecto de la molienda	12
F I-F. Cambio en la difracción de rayos x de SA y PHAN a 120°C	13
F I-G. Cambio en los perfiles de difracción de Cefalotina de sodio durante la molienda	14
F I-H. Cambio en el espectro infrarrojo de Cefalotina de sodio durante la molienda	15
F I-I. Cambio en las curvas de ATD de cefalotina de sodio durante la molienda	16
F I-J. Cambio en la cristalinidad de varios tipos de Lactosa cristalina durante la molienda	18
F I-K. Cambio en la adsorción y contenido de agua de la Lactosa	19
F I-L. Cambio en el contenido de alfa Lactosa de varios tipos de Lactosa cristalina durante la molienda	19
F I-M. Efecto de la humedad sobre la relación entre el contenido de alfa Lactosa y la cristalinidad después de la molienda	20
F I-N. Cambios de los perfiles de difracción de rayos x de varios tipos de Lactosa durante la molienda	21

	PAG.
F I-N. Cambio de las curvas de ATD de varios tipos de Lactosa durante la molienda	22
F I-O. Cambio en las curvas TG de varios tipos de Lactosa cristalina durante la molienda	23
F I-P. Termogramas de CBD de Nitrazepam con sistemas TM-B-CyD	25
F I-Q. Espectro infrarrojo de Nitrazepam con sistemas TM-B-CyD	25
F I-R. Patrones de difracción de rayos x de Nitrazepam con sistemas TM-B-CyD	26
F I-S. Efecto de la molienda sobre el perfil de difracción de rayos x de Cefixima trihidratada	28
F I-T. Termograma de ATG de Cefixima Trihidratada.	29
F I-U. Efecto de la molienda sobre las curvas de CBD de Cefixima trihidratada	29
F I-V. Efecto de la molienda sobre la estabilidad de cefixima trihidratada	30
F I-W. Seguimiento del tiempo de decoloración de Cefixima trihidratada	30
F I-X. Patrón de difracción de rayos x de polimorfos de FR76505	35
F I-Y. Curvas de TG/ATD de polimorfos de FR76505	36
F I-Z. Efecto de la molienda sobre las curvas de las formas A y B	36
F I-A'. Difractograma característico de Cafeína anhidra formas II y Y	37
F I-B'. Transición de la forma I a la forma II como una función del tiempo de molienda	38
F I-C'. Perfiles de difracción de rayos x de los polimorfos del palmitato de cloranfenicol	39
F I-D'. Espectro RMN de los polimorfos de Clorpropamida	40

	PAG.
F I-E'. Patrones de difracción de rayos x del efecto de la molienda sobre mezclas físicas de ADC-MND (a) mezcla física, (b) molida por 1 min., (c) molida por 3 min., (d) molida por 5 min., (e) molida por 10 min., (f) coprecipitado ADC-MND molida 10 min.	41
F I-F'. Curvas de CBD de los sistemas ADC-MND (a) ADC, (b) MND, (c) mezcla física, (d) coprecipitado, (e) mezcla molida por 10 min.	42
F I-G'. Espectro I.R. de los sistemas ADC-MND (a) ADC, (b) MND, (c) mezcla física, (d) coprecipitado, (e) mezcla molida por 10 min.	42
F I-H'. Curvas TG de Lactitol monohidratado (a) intacto, (b) molido	43
F I-I'. Curvas TG de Lactitol dihidratado (a) intacto, (b) molido	43
CAPITULO II	
Tabla II-A. Propiedades físicas de nimodipina, modificaciones I Y II.	52
F II-A. Diagramas de fase y termogramas de CBD de nimodipina; conglomerado; compuesto racémico; enantiómero.	52
F II-B. Infrarrojo y espectro de Raman de las modificaciones de nimodipina I y II.	53
F II-C. Trabajo total de compactación contra la presión aplicada a los compactados de una mezcla de maltodextrina/acetaminofen.	54
F II-D. Fuerza de ruptura contra la presión aplicada de los compactados con excipientes al 95% de concentración.	55
F II-E. Espectro CP-MASNMR del estado sólido del cristal molecular 4 y estos componentes duroquinona 3 y durano a.	56
F II-F. Efecto del tiempo de mezclado sobre la dureza de tabletas comprimidas con 0.3% de esterato de magnesio	57
F II-G. Relación semilogarítmica entre la dureza de tabletas con esterato de magnesio 0.1%, 0.3%, y 0.5%.	58
F II-H. Relación semilogarítmica entre la fuerza de eyección con esterato de magnesio 0.1%, 0.3%, y 0.5%.	58
F II-I. Relación semilogarítmica entre el tiempo de desintegración con esterato de magnesio 0.1%, 0.3%, y 0.5%.	58

	PAG.
F II-J. Perfiles de difracción de rayos x de tres tipos de lactosa.	59
F II-K. Efectos del mezclador y tiempo de mezclado sobre el valor de la constante.	60
F II-L. Efectos del mezclador y tiempo de mezclado sobre la presión producida.	60
F II-M. Efectos del mezclador y tiempo de mezclado sobre la dureza de las tabletas.	60
F II-N. Efectos del mezclador y tiempo de mezclado sobre los perfiles de disolución para la alfa-monohidratada.	60
F II-Ñ. Porcentaje de peso acumulado demasiado grande como una función del tiempo de mezclado rotatorio para tabletas.	61
F II-O. Porcentaje de peso acumulado demasiado grande como una función del tiempo de mezclado rotatorio para tabletas.	62
F II-P. Porcentaje de peso acumulado demasiado grande como una función del tiempo de mezclado planetario para tabletas.	63
F II-Q. Perfiles del valor de disolución de dispersiones sólidas en el tamizado de 300-500 micrómetros.	65
F II-R. Tiempo de desintegración contra el tiempo de mezclado para diferentes tamizados de avicel pH 102	66
F II-S. Fuerza de ruptura contra el tiempo de mezclado para tamizados de avicel pH 102.	66
F II-T. Termogramas de CBD de los sistemas de PAP-DM-B-CyD (a) PAP, (b)Dm-BCyD, (c)PAP-DM-B-CyD 1:1 mezcla física, (d)PAP-DM-B-CyD 1:1 complejo, (e)PAP-DM-B-CyD 1:2 mezcla física, (f)PAP-DM-B-CyD 1:2 complejo	67
F II-U. Patrones de difracción de rayos x de los sistemas PAP-DM-B-CyD (a)PAP, (B)DM-B-CyD, (c)PAP-DM-B-CyD 1:2mezcla física,(d)PAP-DM-B-CyD 1:2 complejo	68
F II-V. Patrones de difracción de rayos x de Teofilina anhidra y Teofilina monohidratada	69
F II-W. Patrones de difracción de rayos x de mezclas físicas de PVP-Teofilina	69

	PAG.
CAPITULO III	
F III-A. Fuerza de ruptura de tabletas comprimidas apartir de diferentes fracciones granulares de lactosa contra la densidad de las granulaciones antes de la compresión.	77
F III-B. Efecto del tamaño de partícula sobre la compactación de ácido ascórbico (a) y cloruro de potasio (b).	78
F III-C. La gráfica Heckel muestra la relación entre la presión y densidad relativa del polvo compactado durante la compresión.	78
F III-D. La fuerza de ruptura contra el área superficie específica (BET) de comprimidos a 20KN, apartir de un granulado de (250-300 micrómetros) y granulados de (212-425 micrómetros), apartir de alfa-lactosa monohidratada y beta-lactosa.	79
F III-D'. La fuerza de ruptura contra la fuerza de compresión de compactos, comprimidos apartir de polvos ungranulados y fracciones granulares de beta-lactosa (a), alfa-lactosa monohidratada (b) respectivamente.	79
F III-E. Distribución del tamaño de poro, expresado como el volumen penetrado de mercurio, contra el radio del poro (a) comprimido a 5KN y (b) a 20 KN.	80
F III-F Difractogramas de rayos x de (a) CPZ(II) y (b) CPZ(I)-H' muestran usando la misma escala de intensidad para comparación.	81
F III-G. Termogramas de (a) CPZ(II), (b) CPZ(I)-H' y (c) CPZ(I).	82
F III-H. Cambios en las dimensiones de la celda de CPZ (Y) con la incorporación de agua.	82
F III-I. Difractogramas de rayos x de CPZ (I)-H' tratada como sigue: (a)Secado bajo silica gel a 70°C, (b) granulada y secada como en "a", (c) comprimida a 210MP los dos nuevos picos son debido al esterato de magnesio y talco, (d) secada por silica gel a 100°C.	83
F III-J. Micrografías de barrido electrónico de granulados de acetaminofen A-1,mezclador de alta velocidad, A-2 lecho fluidizado, A-3 secado en spray.	84
F III-K. Micrografia de barrido electrónico de granulados de ácido ascórbico B-1 mezclador de alta velocidad, B-2 lecho fluidizado, B-3 secado en spray, B-4 secado spray a 2ml/g, y B-5 secado en spray con diclorometano.	85

	PAG.
F III-L. Difracción de rayos x de gránulos de ácido ascórbico B-1 mezclador de alta velocidad, B-2 lecho fluidizado, B-3 secado en spray, B-4 secado en spray a 2ml/g, B-5 secado en spray con diclorometano.	86
CAPITULO IV	
F IV-A. Microcalorimetría típica como una función del tiempo para sulfato de salbutamol secado en spray, usando un polvo de 20 mg 80% H.R., 75% H.R., 65% H.R, 54% H.R.	96
F IV-B. Microcalorimetría típica como una función del tiempo para la lactosa secado en spray usando polvo de 20mg 85% H.R., 75% H.R., 65% H.R., 53% H.R.	96
F IV-C. Patrones de difracción de rayos x de fármaco puro (a), beta-ciclodextrinas (b), mezcla física (c), y producto secado por spray (d) de fármaco con ciclodextrinas. (A) series de acetaminofen, (B) series de indometacina,(C) series piroxicam, (D) series warfarina.	98
F IV-D. Termogramas de CSD de fármaco puro (a), beta-ciclodextrinas(b), mezcla física (c), y producto secado por spray (d) de fármaco con beta-ciclodextrina.(A) series de acetaminofen, (B) series de indometacinas, (C) series de piroxicam, (D) series warfarina.	99
F IV-E. Espectro infrarrojo de fármaco puro (a), beta-ciclodextrinas (b), mezcla física (C), y producto secado por spray (d) de fármaco con beta-ciclodextrinas. (A) series de acetaminofen, (B) series de indometacinas, (C) series de piroxicam, (D) series de warfarina.	100
F IV-F. Las características de compresión del bicarbonato de sodio normal y por secado spray.	101
F IV-G. Patrones de Difracción de rayos x de cinco formas sólidas de Lactitol (a) monohidrato, (b) dihidrato, (c) anhidro A, (d) anhidro B, (e) forma amorfa.	102
F IV-H. Patrones de difracción de rayos x de cada forma de Lactitol después de ser guardada a diferentes humedades relativas a 25°C durante 14 días (a) monohidrato 90% HR, (b) dihidrato 12% HR, (c) anhidro A al 90% HR, (d) anhidro B al 90% HR, (e) amorfos a 12% HR.	103
F IV-I. Patrones de difracción de rayos x de las formas A, B, C y D.	104
F IV-J. Curvas de Calorimetría de Barrido Diferencial de las formas A, B, C y D a valores caloríficos de 10°C/min.	105

	PAG.
F IV-K. Calorimetrías de Barrido Diferencial de Carbamazepina dihidratada a diferentes valores caloríficos (a) 2.5°C/min., (b) 5°C/min. (c) 10°C/min. y (e) 20°C/min.a presión constante de 100 psi.	106
 CAPITULO V	
F V-A. Isotermas de absorción de humedad de tabletas de teofilina comprimidas directamente durante su almacenamiento.	112
F V-B. Patron típico de difracción de rayos x del polvo de tabletas de teofilina comprimidas directamante , almacenadas a 52% de H.R. durante tres meses.	113
F V-C. Patrones de difracción de rayos x de polvo de componentes individuales de la formulación de la tableta (A) teofilina, (B) CMC, (C) esterato de magnesio, (D) HPMC.	114
F V-D. Patrones de difracción de rayos x de polvo de componentes individuales de la formulación de la tableta hidratada al 100% H.R. por una semana (A) teofilina, (B) esterato de magnesio, (C) CMC, (D) HPMC	114
F V-E. Patrones de difracción de rayos x de polvos de mezclas físicas binarias de los componentes de la formulación de tabletas hidratadas al 100% de H.R. durante una semana (A) Teofilina/CMC, (B) Teofilina/Esterato de magnesio, y (C) Teofilina/HPMC.	115
F V-F. Termogramas de exploración diferencial de componentes puros (A) Teofilina anhidra, (B) Esterato de magnesio, (C) Celulosa microcristalina, (D) Hidroxi-propil,metil-celulosa.	115
F V-G. Termogramas de exploración diferencial de mezclas físicas de los componentes de tabletas (A), Tablet as almacenadas a <52% de H.R. (B), y tabletas almacenadas a >52% de H.R.(C).	116
F V-H. Curvas CSD y TG de paracetamol/dioxano hemisolvato.	117
F V-I. Patrones de difracción de rayos x de paracetamol/dioxano hemisolvato (a), paracetamol después de la desolvatación (b), y paracetamol estandar (C).	118
F V-J. Evolución del espectro infrarrojo del paracetamol/dioxano hemisolvato durante el proceso de evaporación.	119
F V-K. Perfiles de difracción de rayos x de teofilina mono-hidratada en polvo antes y después de la deshidratación (a) antes de la deshidratación (monohidratada), (b) después de la deshidratación (anhidra).	120

	PAG.
F V-L. Efecto de las formas de dosificación sobre la deshidratación de tabletas de teofilina monohidratada.	121
F V-M. Espectro infrarrojo cercano de agua, tableta de aspirina, y cristales de ácido salicílico.	122
F V-N. El diagrama muestra la dispersión de la masa actual del ácido salicílico formado por hidrólisis en tabletas de aspirina pura, y la cantidad pronosticada por los cambios en el análisis de el espectro infrarrojo cercano de las tabletas.	123
F V-Ñ. CSD de carbamazepina, CSD del ácido estearico.	124
F V-O. CSD del ácido estearico: mezcla de carbamazepina 10:1 muestra ausencia de fusión endotérmica de carbamazepina.	125
F V-P. Fuerza pico tiempo de la compresión de Ludipres con las áreas usadas por la cuantificación del comportamiento de deformación.	126
F V-Q. Influencia de la velocidad de compresión sobre el cociente de las áreas A6/A5 como una función de la compresión por carga de almidón 1500.	127
F V-Q'. Comportamiento de la deformación de diferentes sustancias descritas por el cociente de las áreas A6/A5 por máquinas de diferente velocidad a una fuerza de compresión de 10KN.	127
F V-R. Perfiles de difracción de rayos x de polimorfos de cloropropamida (a) forma A, (b) forma B.	128
F V-S. Espectro infrarrojo de polimorfos de cloropropamida (a) forma A, (b) forma B.	129
F V-T. Curvas CSD de polimorfos de cloropropamida (a) forma A, (b) forma B.	129
F V-U. Diagramas de bloque de los aparatos de compresión de las tabletas.	130
F V-V. Cambios en los perfiles de difracción de rayos x de la forma A producida por compresión de tabletas (a) forma intacta A, (b) después de 1 compresión, (c) después de 3 tiempos, (d) después de 5 tiempos, (e) después de 10 tiempos, (f) después de 30 tiempos, (g) forma intacta C.	130

	PAG.
F V-W. Cambios en los perfiles de difracción de rayos x de la forma C por compresión de tabletas (a) forma intacta C, (b) después de 1 compresión, (c) después de 3 tiempos, (d) después de 5 tiempos, (e) después de 10 tiempos, (f) después de 30 tiempos, (g) forma intacta A.	131
F V-X. Efecto de la temperatura sobre la transformación polimórfica de CPM durante el tableteo (A) forma A, (B) forma C.	132
F V-Y. Relación entre la fuerza de ruptura de tabletas de las formas A y C y energía de compresión (A) forma A, (B) forma C.	132
F V-Z. Relación entre Log(fuerza de ruptura) de las formas A y C con la porosidad de la tableta de las formas A y C, a 45°C y 0°C.	133
F V-A'. Gráficas de Calorimetría de Barrido Diferencial de las formas I y II del paracetamol.	135
F V-B'. Valores de las características de compresión del polimorfo de paracetamol II ortorombico.	135

OBJETIVOS

- **Integrar una fuente de fácil acceso sobre el efecto de las principales operaciones unitarias para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas.**
- **Entrar al estudio de los cambios que se suscitan en el estado cristalino de los fármacos durante los procesos de fabricación, los cuales pueden afectar la estabilidad química, biodisponibilidad y calidad del producto.**
- **Construir una continuación adecuada al estudio del estado sólido que sirva de apoyo para todas aquellas personas interesadas en el tema.**

INTRODUCCION

El estudio del estado sólido es un tema de gran importancia en farmacia, debido a que mundialmente la mayoría de las formas farmacéuticas son sólidas, y por ser un tema de actualidad, podemos encontrar información al respecto en muchos libros, sin embargo, no se entra en detalles, tales como los cambios que se suscitan en el estado cristalino de los fármacos durante los procesos de fabricación; los cuales pueden afectar la estabilidad, estructura química, biodisponibilidad y calidad del producto.

El objetivo de este trabajo es integrar una fuente de fácil acceso sobre el efecto de los principales procesos de fabricación de formas farmacéuticas sólidas que ayude a contruir una continuación adecuada al estudio del estado sólido que sirva de apoyo para todas aquellas personas interesadas en el tema.

La teoría del estado sólido es una parte importante de estudio en física que hizo su aparición en visperas de este siglo y alcanzó un desarrollo particularmente grande después de la creciente mecánica cuántica (1930-1950) y de la amplia utilización (después de 1950) del aparato matemático de la teoría del campo creado en la electrodinámica cuántica (4).

De los estados de agregación de la materia los mejores estudiados son el gaseoso y el sólido cristalino (5). En este segundo se ha establecido que de acuerdo a el carácter de las fuerzas que ligan entre sí a los átomos (iones) los sólidos se dividen en: Cristales Covalentes y Moleculares. Donde las unidades estructurales fundamentales son objetos neutros, átomos y moléculas entre los cuales actúan fuerzas de radio pequeño covalente o de Vander Waals; Cristales Iónicos. Donde existen interacciones de Coulomb de gran radio de acción que actúan entre los iones que forman el cristal, el movimiento de los iones con carga eléctrica en estos cristales va acompañado de la aparición de un campo electromagnético dentro del cristal, por esto, la teoría del movimiento

oscilatorio de los iones, en los cristales iónicos es más complejo que la teoría de movimiento de los átomos en los cristales covalentes y moleculares (4). Desde un punto de vista general, el término sólido se aplica a sustancias que tienen un comportamiento elástico no solo cuando se le somete a fuerzas hidrostáticas, sino también a esfuerzos de tensión y cortantes, es el estado de agregación de la materia donde el movimiento molecular se resume a oscilaciones en posiciones fijas y regulares, se caracteriza por una estructura rígida que generalmente resiste la compresión, aunque, cuando se le sujeta a la suficiente fuerza se fractura (2). De acuerdo a esta definición, los materiales que se pueden considerar como sólidos en función de su arreglo tridimensional se dividen en dos categorías : los sólidos amorfos y los sólidos cristalinos (2).

Entre las sustancias amorfas, los átomos o moléculas pueden estar enlazados con bastante firmeza entre sí, pero poseen poca o ninguna regularidad o periodicidad geométrica, en la forma en que los átomos están dispuestos o acomodados en el espacio, estas sustancias son casi siempre viscoelásticas y se pueden considerarse como líquidos sobre enfriados. Por otro lado las sustancias cristalinas se caracterizan por tener una periodicidad perfecta o casi perfecta en su estructura atómica, esta regularidad de su estructura proporciona un cuadro conceptual muy simple de un cristal y facilita la tarea para comprender y calcular sus propiedades físicas(1).

El estudio de la cristalinidad es de interés en materiales farmacéuticos como es el caso de los liofilizados, por que el material cristalino es más estable termodinámicamente que los amorfos, cuando se cambian las condiciones de liofilización, estas pueden cambiar la cristalinidad, afectando la estabilidad química del producto final. Los métodos de análisis para diferenciar las diversas formas cristalinas de una misma sustancia (polimorfo) se utilizan para explicar mejor sus cambios o fenómenos y poder así establecer los procedimientos adecuados de fabricación para los fármacos (11) a partir de sus características fisicoquímicas (14) y poder evidenciar la presencia de más de una forma cristalina que pudieran tener su origen a partir de diferencias en sus métodos de manufactura, teniendo como consecuencia diferente conformación molecular (15, 16).

Dentro de los procesos de manufactura, se ha comprobado que la molienda afecta la cristalinidad

de los fármacos (17, 18) disminuyendo conforme aumenta el periodo de la molienda, dando lugar a la aparición de diferentes estados cristalinos (19). Dependiendo de los procesos de manufactura, un fármaco puede existir en más de una forma cristalina como amorfa (20). Las características fisicoquímicas de los fármacos durante su elaboración pueden sufrir cambios muy importantes (21) que pueden provocar alteraciones en la cristalinidad de algunos fármacos, como las condiciones de su almacenamiento (20) y verse así afectada su biodisponibilidad (21); mientras que en una forma amorfa se ve afectado por poseer un estado de mayor energía. Los efectos de las condiciones de almacenamiento sobre la cristalinidad (20) y descomposición pueden tener una relación en la disminución de la cristalinidad del estado sólido de los fármacos (21).

Para diferenciar macroscópicamente a los sólidos cristalinos de los sólidos amorfos, es importante saber que una de las características específicas de los cristales es la anisotropía, debido a la anisotropía los cristales presentan una dirección preferencial para medir sus propiedades.

La temperatura es otra variable que puede ocasionar reacción en las estructuras de sólidos cristalinos y originar diversos tipos de crecimiento "habito cristalino" (25, 26); la temperatura puede provocar también interconversión en el estado sólido, ya que si esta se incrementa o disminuye pueden presentarse diferentes conformaciones en la estructura de un cristal (39), por cambios en sus uniones geométricas (54), por ejemplo puede sufrir interconversión en su estructura molecular de silla a bote cuando la temperatura incrementa (6, 8).

Existen otro tipo de cambios conformacionales que se originan a través de componentes homólogos que indican el grupo terminal, provocando así defectos en la estructura del cristal (7).

Un punto no menos importante es la búsqueda de nuevos compuestos químicos con un potencial de actividad biológica, para así identificar la dependencia entre la estructura química y la actividad biológica, en donde se utilizan los métodos estadísticos (regresión, correlación), como técnicas de reconocimiento estructural en relación cuantitativa a la actividad antifúngica de compuestos cuaternarios de imidazol, donde dichos compuestos parten de dos atributos, la estructura y la

actividad biológica; crucial para la toma de decisiones en la síntesis de nuevos compuestos imidazoles antifúngicos (32); la estructura de una molécula orgánica puede llevar a cabo su actividad a través de la conformación espacial que debido a su extensa conformación y orientación en su estructura pueden llegar a facilitar el efecto terapéutico del fármaco (32).

Algunos de los autores proponen que una molécula puede sufrir cambios estructurales en el estado sólido por efecto de la luz y dar origen a posibles conformaciones tal como el estado de isomerización, perdiendo así su actividad biológica (33), así como la influencia de grupos químicos que pueden también alterar algunas propiedades fisicoquímicas y termodinámicas en la estructura de un sólido (34).

Pueden existir también interacciones estructurales entre surfactantes iónicos y polímeros neutros, encontrándose que los surfactantes cargados pueden interactuar de alguna manera con el polímero formando agregados (formación de soluciones sólidas) (35).

Dependiendo del estado de hidratación de algunos lubricantes que se utilizan en la Industria Farmacéutica, pueden estar presentes como mono, di ó trihidratos, éstos tienen diferentes hábitos cristalinos, que dan como resultado diferentes propiedades lubricantes durante la elaboración de formas farmacéuticas sólidas (36, 37, 38).

En preparaciones farmacéuticas sólidas se llevan a cabo estudios cinéticos para la determinación de su estabilidad (41), tal como en estudios de cinética de hidratación, que han demostrado su dependencia sobre factores geométricos (40), a través de varios modelos cinéticos del estado sólido(43), aquí la temperatura juega un rol importante en términos de estabilidad, ya que a través de métodos de degradación isotérmica acelerada a diferentes temperaturas (41) y mediciones termoanalíticas, podemos obtener información cinética que nos permita predecir la vida de anaquel de un producto (42) y poderlo así caracterizar a través de métodos de análisis tales como: calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X, entre otros (41, 10, 21).

En el estado sólido, además pueden presentarse mecanismos de descomposición que implican la pérdida de masa, dicha descomposición se puede atribuir a efectos térmicos sobre el sólido,

obteniendo parámetros a partir de cálculos cinéticos donde depende de la cantidad de muestra (44). Las ecuaciones cinéticas nos ayudan a su vez a describir procesos (53) activados en la superficie de un sólido, y poder establecer así la ecuación apropiada para determinar un tiempo óptimo, así como los tipos de interacción de partículas que mejor describa su dinámica (45) o si son susceptibles a sufrir interconversión en su estructura química (46).

Cada vez más los fármacos, exhiben más de una modificación polimórfica (47), a partir de las condiciones en un método de cristalización y uso adecuado de un solvente (9), donde se pueden tener diferentes estructuras externas de una misma molécula, causadas por factores tales como: la temperatura, la velocidad de enfriamiento del sistema, la velocidad de agitación, presencia de algún cosolvente (10); las cuales pueden ser distinguidas y caracterizadas a través de diversos métodos (12). La transformación en el estado sólido de los fármacos ha revelado que la estabilidad de dos polimorfos metaestables, depende de la tensión que se somete para su elaboración (50), por molienda prolongada o altas temperaturas (46); así el efecto de la temperatura es causante de la transformación polimórfica durante un proceso de compresión, a través de un efecto mecanoquímico (48). La transición de polimorfos (47) y las diferentes conformaciones de algunos grupos de moléculas en un cristal es ocasionada por diferencias termodinámicas (49) en sus puntos de ebullición (12) y entalpías de ebullición. Por medio de los diferentes métodos de análisis se pueden identificar diferentes grupos químicos y tipos de enlace (47); los polimorfos de una misma sustancia pueden diferir marcadamente en la solubilidad y disolución (50), así como en una cristalización las condiciones del sistema son importantes para controlar la forma cristalina deseada en un determinado tiempo (51, 52), por esto es importante considerar todas las propiedades y características que exhibe el estado sólido de los fármacos durante su elaboración, almacenaje y distribución, para obtener así una forma farmacéutica sólida con la mejor biodisponibilidad en nuestro organismo.

CAPITULO I

EFFECTO DE LA MOLIENDA SOBRE EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS

CAPITULO I

**EFECTO DE LA MOLIENDA SOBRE
EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS**

1.1 GENERALIDADES

En la industria farmacéutica es común la necesidad de proceder a una disminución del tamaño de partícula en productos sólidos, lo que generalmente se realiza por aplicación de fuerzas mecánicas, en equipos de trituración y molienda. Esta necesidad puede estar basada en las siguientes razones:

- Aumentó en la superficie del sólido, con vistas a facilitar operaciones posteriores, en razón a la mayor área de intercambio, secado, extracción con solventes, reacciones químicas, etc. (54,58, 59,60,62, 63).
- Modificar u obtener determinadas propiedades que dependen del tamaño de partícula (recubrimiento, color) (61).
- Facilitar el mezclado posterior, ya sean polvos para formulaciones de comprimidos; o polvos y líquidos para la elaboración de suspensiones. La disminución del tamaño supone mejorar la posibilidad de dispersión del sólido, disminuyendo su velocidad de sedimentación (64).
- Dar a determinados productos su forma final uniforme, de fácil acondicionamiento y transporte para una mejor presentación comercial (58, 65).

CAPITULO I

1.1.1 DEFINICION

En la industria farmacéutica es la operación unitaria encargada de reducir el tamaño de partícula de materiales o sustancias, que facilite las operaciones posteriores para la elaboración de formas farmacéuticas (85).

1.1.2 CLASIFICACION DE EQUIPOS DE MOLIENDA

La reducción del tamaño que puede efectuar un equipo determinado es limitada, por lo que si aquella reducción es grande suele ser necesario utilizar varias máquinas operando en etapas sucesivas, de modo que el producto de una constituye la alimentación de la siguiente. El pasaje del sólido a través del equipo va a depender de la geometría de este, de su modo de acción (impacto, compresión, corte, abrasión) y de las características del material (54).

CAPITULO I

Los equipos disponibles son numerosos y difieren no solo en el tipo de acción predominante, sino en el tamaño y en detalles de diseño para asegurar determinadas ventajas que proporcione un material manejable, un tamaño de partícula definido, una mejor dispersión y separación de impurezas. La clasificación usual de los equipos de reducción de tamaños, se hace sobre la base de considerar el tamaño de alimentación y del producto final de la operación. Se habla así de una molienda gruesa, molienda intermedia, molienda fina y micronización; por lo que para fines de este capítulo nos referimos únicamente a los equipos utilizados en el proceso de molienda.

CUADRO I-A. SELECCION DE UN EQUIPO DE MOLIENDA

TRITURADO	TAMANO DE ALIMENTACION	TAMANO DEL PRODUCTO	REDUCCION DE TAMANO	TIPO DE OPERACION	TIPO DE MATERIAL	MODELO DE EQUIPO
Primaria	150/10	50/2	3/1-4/1	Seca	Duros	1-2-3
Secundaria	10/4	2/0.5	hasta 10/1	Seca	D/B	1-2-3-4
Primaria	5/2	0.5/0.1	10/1	S/H	D/B	4-5-6-7-8-9-10
Secundaria	2/0.5	0.1/0.01	30/1	S/H	D/B	4-5-6-7-8-9-10
Molienda fina	0.5/0.2	0.01/0.001	50/1	S/H	D/B	7-8-9-10-11
Molienda Ultrafina	0.002	0.01 micrón	200/1 o más	S/H	D/B	11-12-13

Las medidas van expresadas en cm S= molienda en régimen seco, H= molienda en régimen húmedo, D= materiales duros, B= materiales blandos

1.2 ASPECTOS FARMACEUTICOS

Como resultado en el proceso de molienda se producen fracturas, creando nuevas superficies, lo que supone un aumento en el valor de energía superficial, el aumento de superficie del sólido es proporcional a la energía aplicada, pero, la eficiencia de operación va a depender del tipo de equipo utilizado, es decir, de la forma y velocidad con que se entrega la energía al sólido. La mayor parte de esa energía no es utilizada en aumentar superficies en el sólido, sino que aparece como ruido, calor, vibración, y pérdidas por fricción, por lo cual se ha establecido el término de eficiencia de molienda. Como el cociente entre el aumento de energía superficial como resultado de la molienda y la energía recibida por el material, la cual es de primordial importancia en cuanto a costo de energía se refiere (54).

La operación de molienda tiene un efecto directo sobre las propiedades fisicoquímicas de fármacos, lo cual es de gran importancia considerar para el desarrollo de formas de dosificación sólidas (61); dichas propiedades fisicoquímicas son : la cristalinidad, estabilidad química, estabilidad del color (61) además la molienda causa efecto sobre

las propiedades farmacéuticas de formas sólidas (71) esto sucede cuando sólidos farmacéuticos son sometidos al proceso de molienda, caso de la celulosa microcristalina, ciclodextrinas, por deterioro se vuelven formas amorfas y muestran anomalías en sus propiedades farmacéuticas al disminuir su estado cristalino (72). La cristalinidad es una propiedad de la cual dependen la disolución, estabilidad química, compresión y biodisponibilidad de formas de dosificación sólidas (73, 79). Se ha descubierto que los componentes de la bilis tales como sales biliaras, que son surfactantes que disminuyen la energía superficial, las posibles fracturas, además de modificar las condiciones de la molienda; se ha reportado que estos ácidos biliaras poseen formas multimoleculares donde hay inclusión de compuestos, con una variedad de sustancias orgánicas en el estado sólido(80, 81) de las interacciones del estado sólido molecular, entre el fármaco y las sales biliaras son afectadas por la entalpía del sólido, las interacciones en el estado sólido pueden afectar el comportamiento de disolución del fármaco y la de las preparaciones farmacéuticas (69).

IMPORTANCIA EN FARMACIA

El proceso de molienda en farmacia es una operación unitaria importante para la obtención de un mayor número de partículas, aumentando la superficie expuesta de los polvos, llegando a un tamaño de partícula determinado que permita contar con una dispersión adecuada (70) de estos polvos para procesos posteriores; sin embargo hay que considerar las características del material que es sometido a este proceso. Las características del material a procesar afectan en mucho a la operación y constituyen una guía insustituible en la elección del equipo a utilizar, entre las cuales tenemos: propiedades abrasivas, resistencia a la ruptura, friabilidad, estructura, coeficiente de fricción, contenido de humedad, contenido de grasas y aceites, tendencia a adherirse o expandirse, inflamabilidad, toxicidad, carácter explosivo, posibilidad de deterioro, contaminación por oxidación o temperatura elevada y propiedades corrosivas (54). También es importante considerar que durante la molienda se pueden originar cambios sobre las propiedades fisicoquímicas de los fármacos (61), debido a el efecto mecánico, tales como cambios estructurales (82), disminución en la cristalinidad (55,64, 68, 70), modificación en la estabilidad química (61,66), formación de polimorfos (83). Por ejemplo, el efecto de la molienda sobre la estabilidad química de cristales orgánicos, donde se llevan a cabo reacciones en su estado sólido, y favorece la formación de compuestos (62) gracias a sus propiedades fisicoquímicas. Esto es verdaderamente importante para la síntesis de fármacos con alta calidad (79), ya que de estas dependen sus propiedades farmacéuticas antes mencionadas (73, 79).

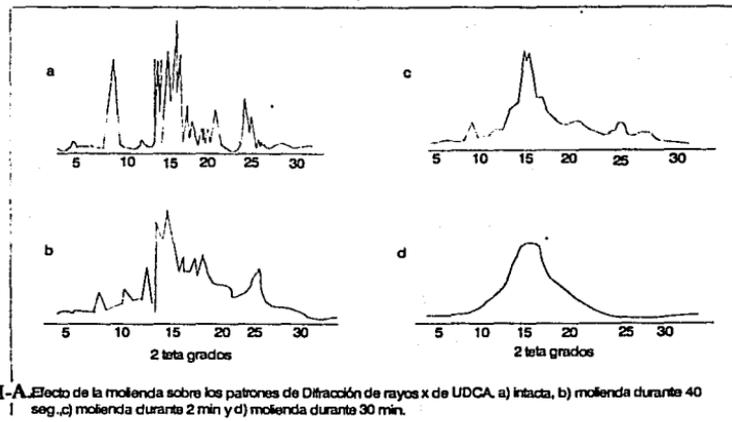
1.2.2 CARACTERIZACION DEL ESTADO CRISTALINO

A través de los métodos de análisis podemos llegar a conocer las propiedades físicas y químicas de los fármacos, por medio de la información que nos proporcionan en cada gráfico, ya que los cambios de dichas propiedades pueden causar efecto sobre las propiedades farmacéuticas de los materiales en cuestión.

En 1994 Otsuka, M. y Matsuda, Y. (69), estudiaron el comportamiento de disolución de complejos de fenitoina- sal biliar, las propiedades fisicoquímicas fueron caracterizadas por difracción de rayos X, calorimetría de barrido diferencial y cinéticas de disolución. Donde las intensidades de los picos de difracción de rayos X de las mezclas (1:1 molar), disminuyeron durante 3 hrs. de molienda y mostró un difractograma característico del estado amorfo.

En el mismo año Yonemochi, E. y colaboradores (68), determinaron a través de la molienda la s propiedades fisicoquímicas del ácido ursodeoxicólico (UDCA), mostrando los parámetros de difracción de rayos X de UDCA, después de varios tiempos de molienda.

Las intensidades de los picos de UDCA cristalina disminuyó al aumentar el tiempo de molienda después de 30 min. (Ver F I-A).

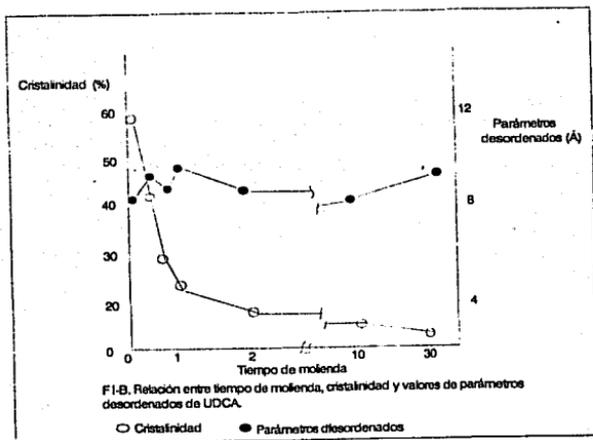


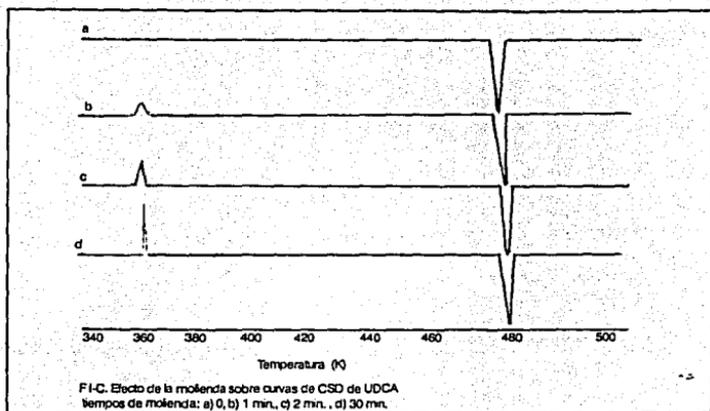
F I-A. Efecto de la molienda sobre los patrones de Difracción de rayos x de UDCA. a) intacta, b) molienda durante 40 seg., c) molienda durante 2 min y d) molienda durante 30 min.

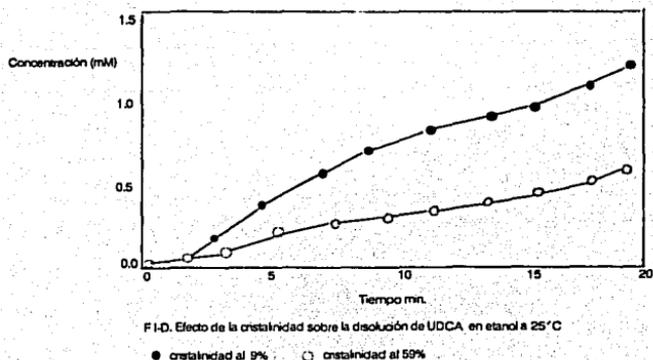
CAPITULO I

La cristalinidad de UDCA disminuyó conforme aumentó el tiempo de molienda, provocando un desorden en la red cristalina con una pequeña variación, donde estas alteraciones correspondieron al movimiento térmico y a las imperfecciones en la celda de los cristales (Ver F I-B).

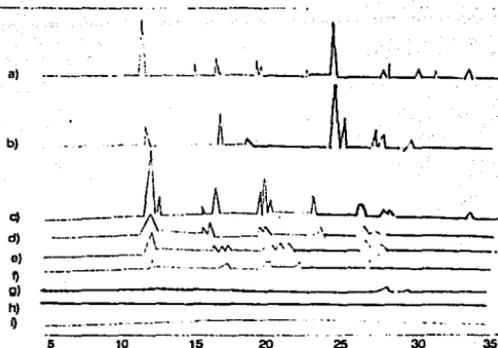
Las curvas de CBD de UDCA con cristalinidades diferentes, mostraron en el punto de fusión del cristal de UDCA a 480°K, los termogramas de las muestras de baja cristalinidad mostraron un pico exotérmico a 360°K que atribuyeron a la recristalización de UDCA. a partir de una disminución en la cristalinidad, observaron un incremento en el área del pico exotérmico que fue proporcional al calor de cristalización, la cristalinidad calculada pareció razonable (Ver F I-C).







Los autores finalizaron con un estudio de disolución, ya que la transformación del fármaco de un estado cristalino a un estado amorfo es un método práctico para aumentar la velocidad de disolución y mejorar su biodisponibilidad; compararon la disolución patrón de UDCA cristalina y amorfa en etanol a 25°C. Obteniendo una relación lineal entre la cantidad disuelta y el tiempo de disolución. Los estudios también se llevaron a 37 y 50°C. Las energías de activación calculadas para la disolución de UDCA dieron 20.4 y 24.4 KJ/mol para la UDCA cristalina y amorfa, respectivamente (ver F I-D).



F I-E. Cambio del poder de Difracción de rayos x de mezcla de SA y PHAN, por valor molar (1:1) por molinda mecánica.

a) PHAN, b) SA, c) mezcla antes de la molinda, d) molinda por 2h, e) molinda por 4h, f) molinda por 6h, g) molinda por 8h, h) molinda por 10h, i) molinda por 12h

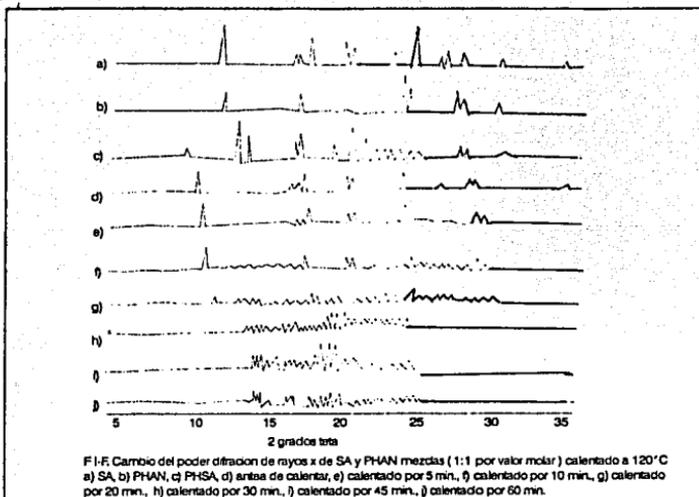
En 1993 Fakura, E. y colaboradores (62), comprobaron la reacción del estado sólido entre sulfacetamida (SA) y anhídrido ftálico (PHAN) por efecto de la molinda.

Obteniendo los cambios en los difractogramas de rayos X de la mezcla de SA y PHAN por molinda mecánica. Y obtuvieron la disminución de los cristales de SA, lo que indico que un amorfo de PHASA se formó por el efecto de la molinda mecánica en los polvos de SA y PHASA (ver F I-E).

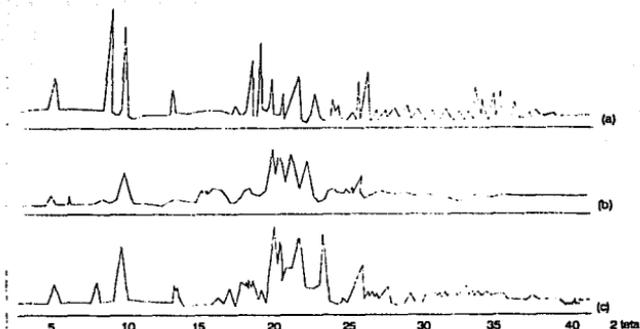
En los cambios de los difractogramas de rayos X de las muestras calientes de SA y PHASA (1:1 valor molar). Se observó que los picos de la difracción de los cristales de SA y PHASA disminuyeron y nuevos picos aparecieron al calentar.. Entre estos nuevos picos se presentó un comportamiento característico de PHASA; a partir de cromatografos de HPLC no se evidenció la presencia de algún otro producto de PHASA.

CAPITULO I

Este resultado pudo indicar la presencia de algunas formas polimórficas de PHASA que fueron obtenidas por la reacción en el estado sólido cuando una muestra es expuesta al calor (Ver F I-F).



TEMAS CON
FALLA DE ORIGEN

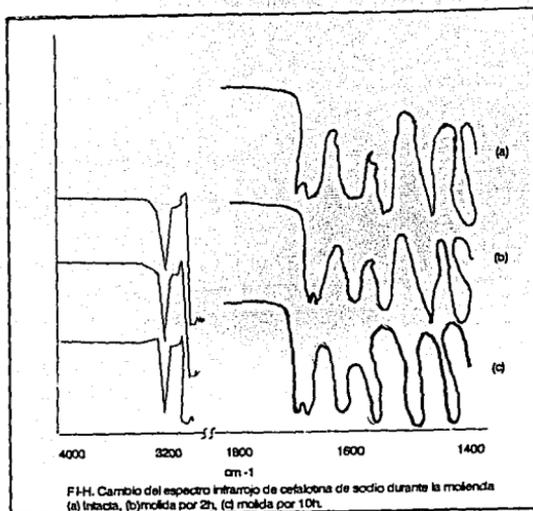


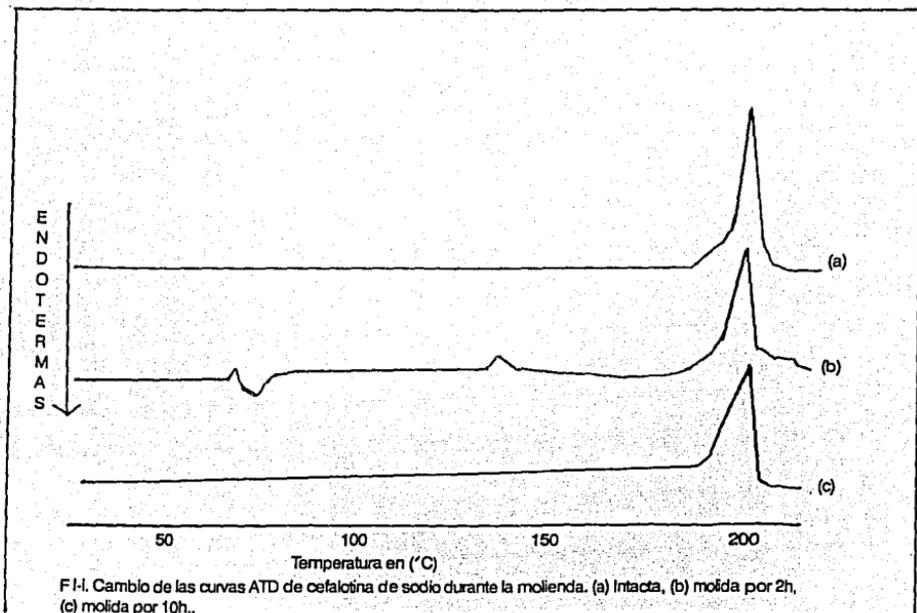
F I-G. Cambio de los perfiles de difracción de cefalotina de sodio durante la molienda. a) Intacta, b) molida por 2h, c) molida por 10h.

En 1989 Makoto Otsuka y Nobuyoshi Kaneniwa (66), evaluaron los efectos de la molienda sobre la cristalinidad y sobre la estabilidad de la sal sódica de cefalotina. Observaron cambios en los perfiles de difracción de rayos X sobre la sal sódica de cefalotina durante la molienda. Las intensidades de los picos de difracción de las muestras, disminuyeron conforme aumentó el tiempo de molienda. Sin embargo el perfil de difracción de rayos X de la sal sódica de cefalotina durante 10hrs. mostró cambios significativos en sus picos de difracción. Esto se le atribuyó a la parte de la sal sódica de cefalotina que fue convertida a un estado amorfo. Los picos de difracción de rayos X de la sal sódica de cefalotina de sodio tratada durante 2 hrs. son menores que los tratados por 10 hrs. de molienda (Ver F I-G).

En el espectro de Infrarrojo de la sal sódica de cefalotina no fue significativamente diferente al de la muestra intacta (Ver F I-H).

La curva de ATD de la sal sódica de cefalotina intacta mostró un pico exotérmico debido a la descomposición cercana a 215°C. Después de 2hrs. de molienda, la curva de ATD mostró nuevos picos exo y endotérmicos, debido a el punto de transición del cristal cerca de 70°C; un nuevo pico exotérmico cercano a 145°C se debió a la recristalización de la sal sódica de cefalotina amorfa, y un pico exotérmico cambio cerca de 208°C, debido a su descomposición. Después de la descomposición la muestra cambio de color a un café oscuro (Ver F I-I)





F a l t a

P á g i n a

1 | 6 |

1.2.3 REACCIONES EN EL ESTADO SOLIDO POR EFECTO DE LA MOLIENDA

En 1993 Otsuka M. y colaboradores (84), evaluaron el efecto de la humedad sobre la isomerización en el estado sólido de varios tipos de lactosa, durante el proceso de molienda. Observaron que durante el proceso las muestras de lactosa cristalina se transformaron en sólidos no cristalinos. Esto fue a través de varios tipos de lactosa cristalina que fue transformada a lactosa no cristalina por efecto mecánico durante la molienda a 5 y 60% de HR. El contenido de agua de los productos formados de todos los tipos de lactosa incrementaron como consecuencia de un decremento en la cristalinidad de la muestra (Ver F I-J).

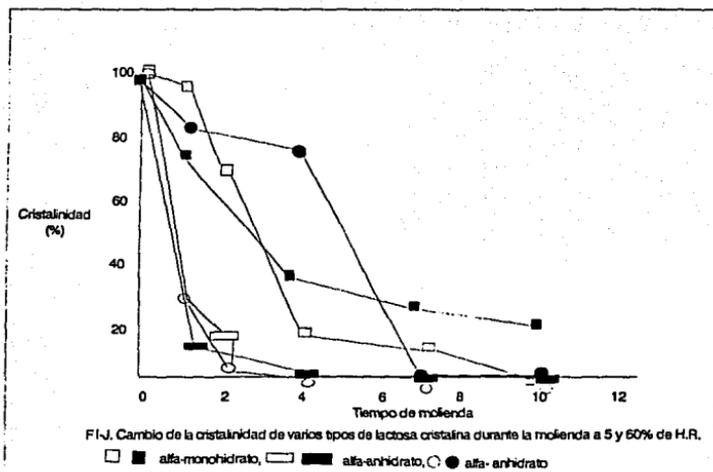
Esto se atribuyó a la higroscopicidad de la lactosa no cristalina, la cantidad de agua adsorbida aumenta conforme incrementa la proporción de la lactosa no cristalina (Ver F I-K).

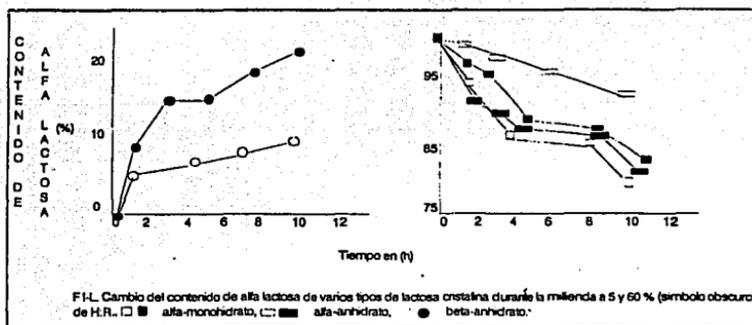
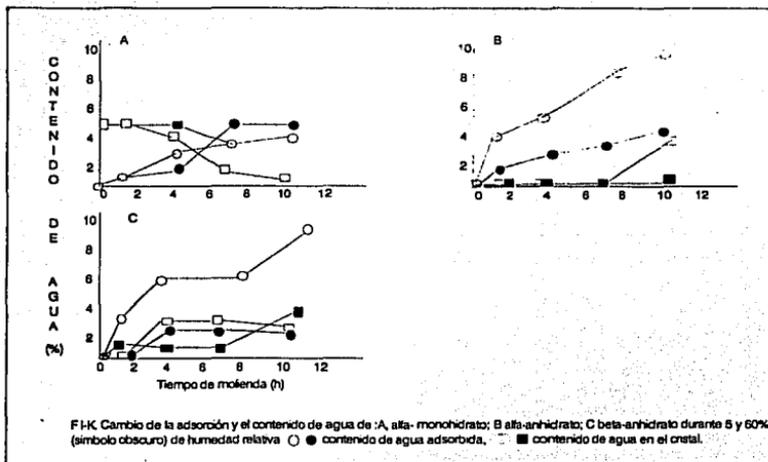
El efecto de la humedad sobre el cambio de alfa-lactosa, contenido en los diversos tipos de lactosa durante la molienda, sujeto a esa isomerización de alfa-anhidrato y beta-anhidrato, fue afectada por la humedad ambiental, pero la dependencia de alfa-monohidrato no fue significativa (Ver F I-L).

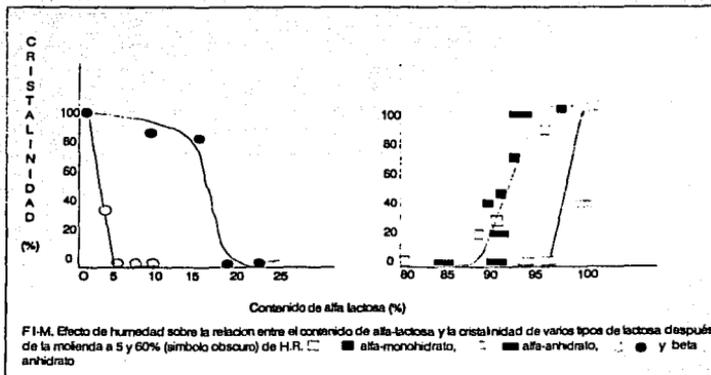
El valor de isomerización de alfa-monohidrato, no mostró dependencia significativa sobre la cantidad de agua adsorbida. Sin embargo, el valor de isomerización de alfa-monohidrato dependió de la cristalinidad del sistema (VER F I-M).

CAPITULO I

Por otra parte, el valor de isomerización de alfa-anhidrato y beta-anhidrato no se hizo dependiente sobre la cristalinidad. Concluyeron que el valor de isomerización dependió del contenido de agua adsorbida. Los resultados proponen el mecanismo de isomerización de lactosa cristalina.

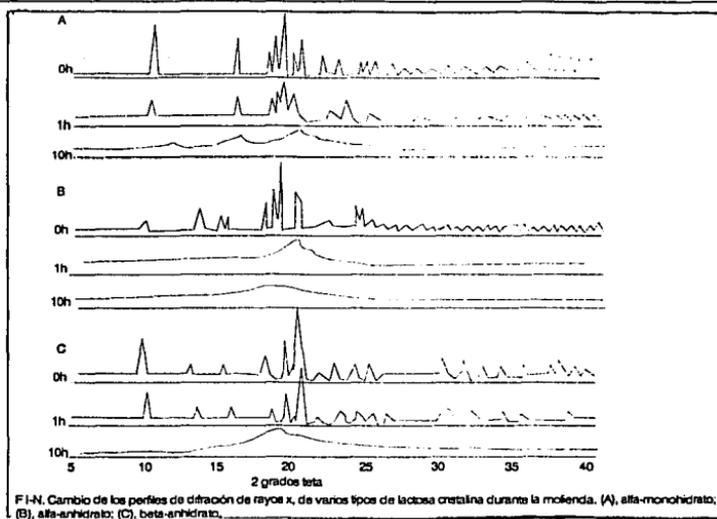






En 1991 Otsuka, M. y colaboradores (82), estudiaron la isomerización de la lactosa en el estado sólido por tensión mecánica durante la molienda. Ellos mostraron los cambios en los perfiles de difracción de rayo X de la lactosa cristalina durante la molienda. La intensidad del pico de difracción de todas las muestras, disminuyó conforme aumento el tiempo de molienda. Los perfiles de difracción de rayos X de alfa-anhidrato y beta-anhidrato mostró un pico después de 10hrs de molienda, pero el perfil de alfa-monohidrato, mostró unos picos pequeños a las 9 y 10hrs. de la molienda (Ver F I-N).

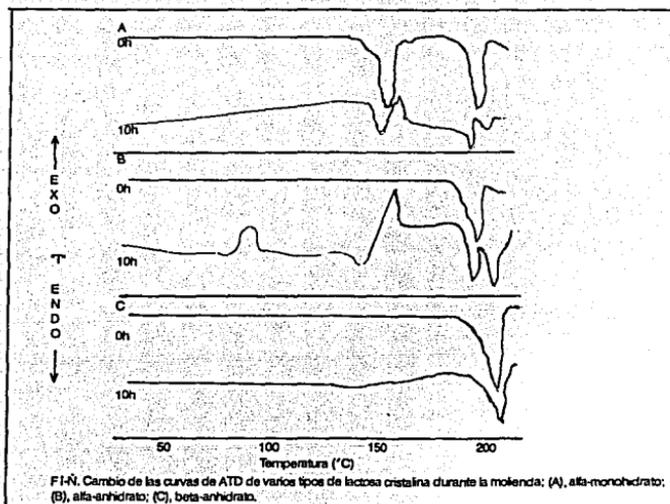
CAPITULO I

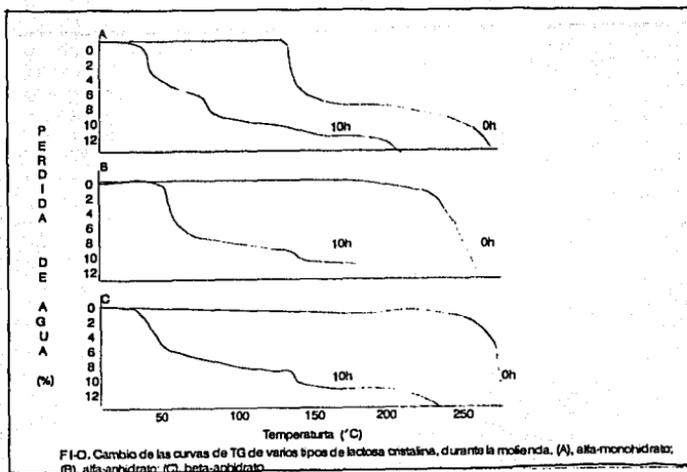


La curva de ATD de alfa-monohidrato tuvo un pico endotérmico a 154°C con una pérdida de peso del 5%, en la curva de TG atribuida a la deshidratación de una mol de agua en el cristal y un pico exotérmico a 170°C que se atribuyó a la transformación de alfa-anhidrato y un pico endotérmico a 221°C que fue atribuido a la degradación parcial de alfa-lactosa. Después de 10hrs. de molienda de alfa-monohidrato, la curva de ATD, tuvo un pico endotérmico a 120-150°C con pérdida de peso del 3.1% en la curva de TG y un pico exotérmico preciso a 160°C sin pérdida de peso, atribuido a la cristalización de un pico endotérmico a 220°C por la degradación parcial de alfa-lactosa, y un nuevo pico endotérmico a 230°C que se atribuyó a la degradación parcial de beta-anhidrato. Después de 10hrs.de molienda de beta-lactosa, el 20%

CAPITULO I

fue transformada a alfa-lactosa. Los resultados obtenidos señalan que la lactosa cristalina fue transformada a un sólido no cristalino y el agua fue adsorbida sobre la lactosa no cristalina de alfa o beta-lactosa (Ver F I-N, F I-O).





En 1990 Osman, M. y Nakay, Y. (70), realizaron la formación de complejos de nitrazepam con beta ciclodextrinas metiladas en solución acuosa y en el estado sólido por molienda. En una curva de CBD de nitrazepam cristalino, se observó un pico endotérmico a 499°K, dos a la fusión de nitrazepam trio-metil-beta-ciclodextrina (TM-B-CyD) “curva c” no mostró algún pico en la región de fusión de nitrazepam y TM-B-CyD. La mezcla formada de nitrazepam con TM-B-CyD “curva d” muestra un pequeño pico exotérmico a 385°K y un pico endotérmico a 408°K, las alturas señalan los cambios en las mezclas formadas: la cristalización de nitrazepam, la formación del complejo con TM-B-CyD incluyendo la cristalización del complejo.

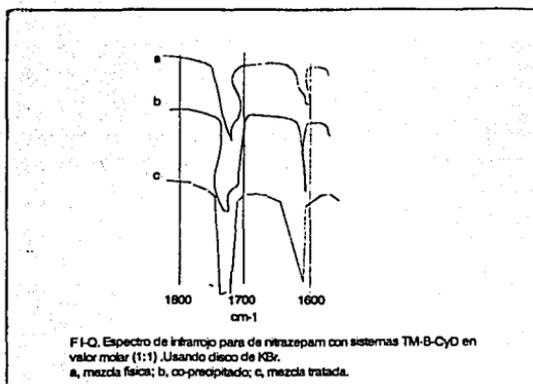
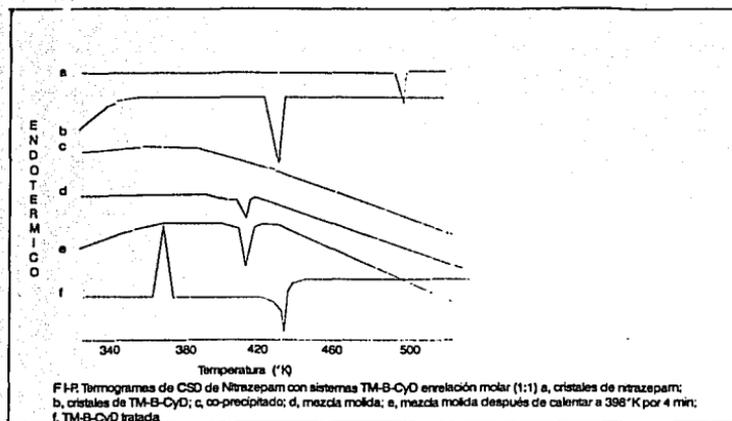
Como consecuencia de la temperatura, el pico exotérmico pudo deberse a la segunda cristalización de nitrazepam.

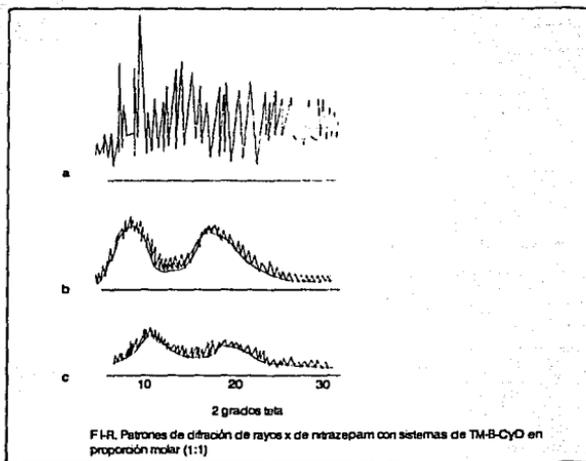
Por lo tanto la formación del complejo incluye la cristalización del complejo, fue lo más probable y esta consideración es soportada por la curva de CBD, donde sólo un cambio endotérmico fue observado a 367°K durante 4 min. El campo de TM-B-CyD "curva f" mostró dos picos: un pico exotérmico a 367°K debido a la cristalización, y un pico endotérmico a 423°K debido a la fusión del cristalizado de TM-B-CyD (Ver F I-P).

En el espectro infrarrojo, el nitrazepam tuvo una banda carbonil a 1704 cm-1 en estado cristalino. El co-precipitado "curva b" y la mezcla formada "curva c", mostraron similar frecuencia, cambia a 1721 cm-1 comparado con la mezcla física.

Apartir de éstos espectros infrarrojos, pudieron asumir el estado libre del grupo carbonil del nitrazepam bajo circunstancias hidrofílicas con TM-B-CyD (Ver F I-Q).

El patrón de difracción de rayos X de la mezcla física de nitrazepam con TM-B-CyD "curva a" fue simplemente una superposición de estos dos componentes, ese periodo de coprecipitado "curva b" y la mezcla formada "curva c" mostraron un comportamiento que indico la producción del estado amorfo de nitrazepam con TM-B-CyD por métodos de Co-precipitación o de molienda (Ver F I-R).





1.2.4 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A PARTIR DE LA OPERACION DE MOLIENDA

En 1989 Kitamura, S. y colaboradores (61), probaron el efecto de la molienda sobre la estabilidad del estado sólido de cefixima trihidratada. La posición de los picos de difracción de rayos X de las muestras disminuye, conforme aumenta el tiempo de molienda, indicando que el estado cristalino se vuelve amorfo por efecto de la molienda (Ver F I-S).

La curva de ATG de cefixima trihidratada intacta, mostró una pérdida de peso en el intervalo cerca de 50 a 120°C del 10.1%. Y esta pérdida de peso es casi igual en el valor estequiométrico de 10.6% para la cefixima trihidratada.

CAPITULO I

Por tanto, los picos endotérmicos cerca de los 110°C en las curvas de CBD para las muestras tratadas, confirman la pérdida de moléculas de agua en la red del cristal (Ver F I-T, F I-U).

Apartir de la ecuación $\ln A' = ((k_2 - k_1) \times k_2) t + \ln x_0$

Donde: k_1 y k_2 son los valores constantes de descomposición en el estado 100% cristalino (intacto).

A' = la potencia remanente de cefixima a un tiempo "t"

La linealidad de $\ln A'$ contra t fue buena en todos los casos. En este caso k_1 y k_2 se expresó para la descomposición del valor constante de la muestra intacta y tratada por 4hrs, por tanto la cristalinidad de la muestra tratada pudo calcularse usando dicha ecuación.

Así confirman los autores que la cristalinidad afecta la estabilidad química de cefixima trihidratada, y por consecuencia la cinética de descomposición, haciendo posible establecer el efecto cuantitativo de la molienda (Ver F I-V).

De la misma manera, apartir de la ecuación:

$$\log E = 1/1 - n (\log 1 - n) K + 1/1 - n \log t$$

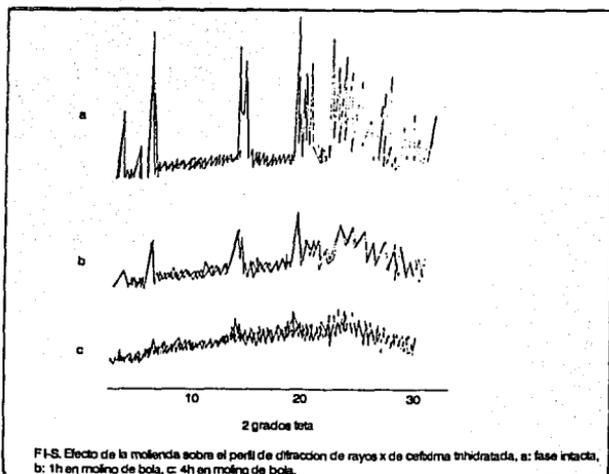
CAPITULO I

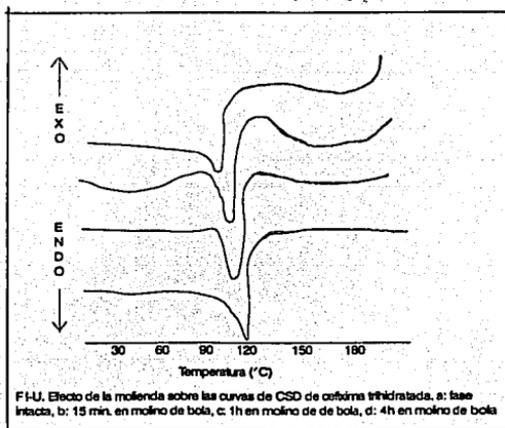
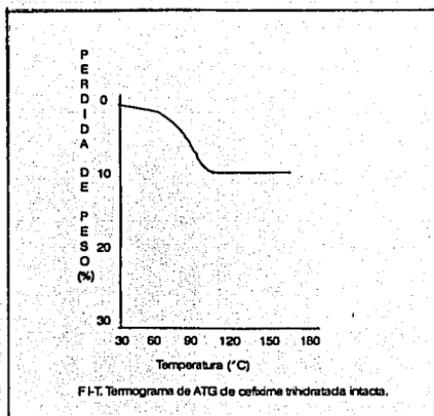
t = tiempo

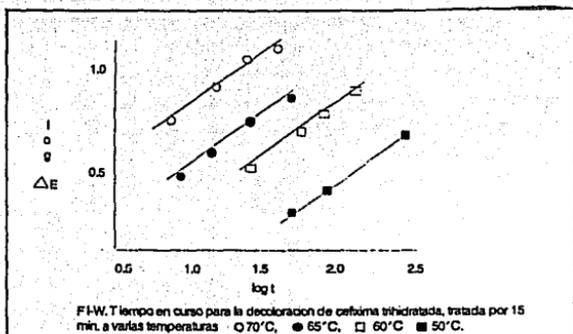
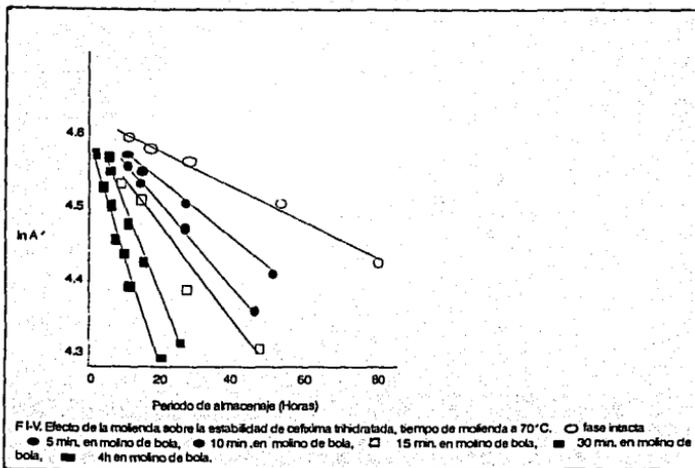
K = es el valor aparente

$n (< 1)$ es la relación de orden aparente

Realizaron un estudio cinético de decoloración, y concluyeron que los cambios de color de cefixima trihidratada fueron provocados por procedimientos de molienda (Ver F I-W).







1.3 TRANSFORMACION POLIMORFICA DURANTE LA MOLIENDA

Cuando dos o más cristales tienen idéntica composición atómica, pero diferente arreglo estructural son denominados polimorfos. Los polimorfos tienen diferentes propiedades físicas tales como: la solubilidad, valor de disolución, punto de ebullición, densidad, celda y forma del cristal. Algunos de los polimorfos es la forma estable a una temperatura y presión dada, otros son formas metaestables.

Diversas investigaciones sobre el polimorfismo de los fármacos tienen usualmente como propósito la caracterización de cada uno de ellos, la determinación de sus diferentes propiedades físicas y las propiedades de un polimorfo en su forma meta estable son de gran utilidad desde el punto de vista biofarmacéutico.

Las formas metaestables, no obstante, cambian a la forma estable y de esta manera la cinética del proceso puede ser establecida. Aunque dicha transformación puede darse por el tratamiento mecánico en la operación de molienda.

Muchos productos farmacéuticos existen en más de una forma cristalina. Su adecuada elección, puede ser importante en cuanto a sus propiedades físicas. Los polimorfos metaestables usualmente tienen solubilidades altas y valores de disolución altos, comparados con las formas estables.

La transformación de una forma polimórfica durante el tratamiento mecánico, puede cambiar considerablemente sus propiedades farmacológicas. Después de un proceso de molienda, los resultados que se obtienen son la composición de 2 o más polimorfos (64).

1.3.1 CARACTERIZACION DE DIFERENTES FORMAS POLIMORFICAS EN FARMACOS

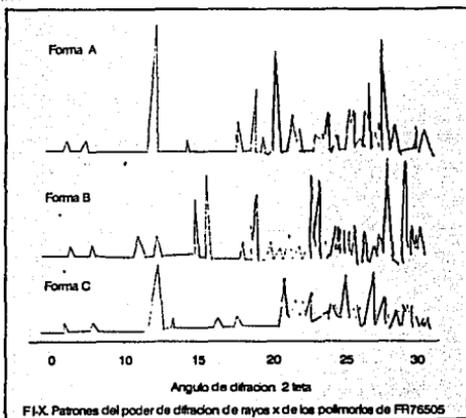
En 1994 Miyamae, A. y colaboradores (83), realizaron un estudio por medio de difracción de rayos X del efecto de la molienda sobre los polimorfos de un agente uricosúrico: FR 76505. Los patrones de difracción de rayos X de las formas A, B, y C de FR 76505, fueron lo suficientemente distintos para poder caracterizar cada forma cristalina. La forma A mostró un pico específico a 12.8°, la forma B a 14.8° y 15.4°, para la forma C a 12.9° y 19.4° (Ver F I-X).

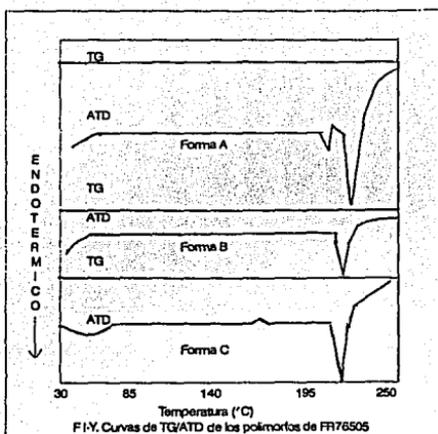
Las curvas de TG/ATD de las formas A, B y C de FR 76505, mostraron que solo la forma B presentó un pico endotérmico a 214°C debido a la fusión; la forma A mostró un pequeño pico endotérmico seguido de un exotérmico, uno entre 198°C y 214°C y el otro fue un pico largo endotérmico a 214°C que se le atribuyó a la fase térmica de transformación a partir de la forma A a la forma B que comprobaron mediante difracción de rayos X bajo condiciones de calentamiento. La forma C mostró un pequeño pico exotérmico a 144°C que pudo que atribuyeron a la transformación de la forma C a la forma B, seguido por un pico endotérmico debido a la fusión de la forma B a 214°C. Los resultados del análisis térmico, sugieren que sólo la forma B es forma estable, y que las formas A y C son formas metaestables (Ver F I-Y).

Las curvas de las muestras tratadas de la forma mostraron unos picos pequeños endo y exotérmicos, debido a la transformación de la forma A a la forma B entre 198°C y 214°C, donde se observó un decremento de la temperatura conforme se prolongó el tiempo de molienda.

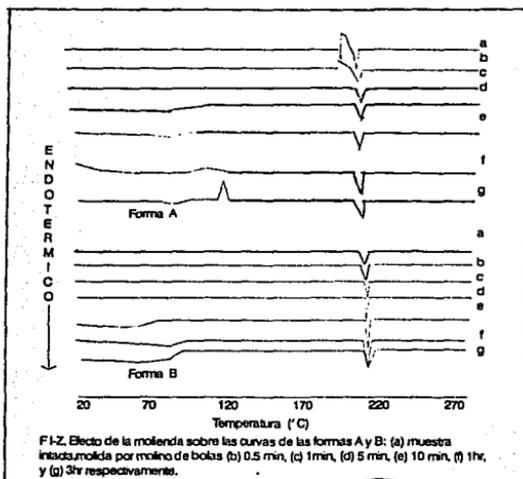
Estos pico desaparecieron en las curvas de CBD a más de una hora de molienda, debido a que a mayor proporción de la muestra remanente se presentó como un sólido no cristalino; después de 10 min. de molienda apareció un pequeño pico endotérmico al rededor de los 60°C, seguido de un pequeño pico exotérmico.

Estos picos se fueron acentuando conforme aumentó la temperatura acorde a cada incremento en el tiempo de molienda. Este fenómeno pudo interpretarse por una comparación con los estudios de difracción de rayos X, bajo condiciones de calentamiento, debido a que los picos más pequeños endo y exotérmicos recuperan su cristalinidad de la forma A ocasionado por el efecto mecánico de la molienda (Ver F I-Z).



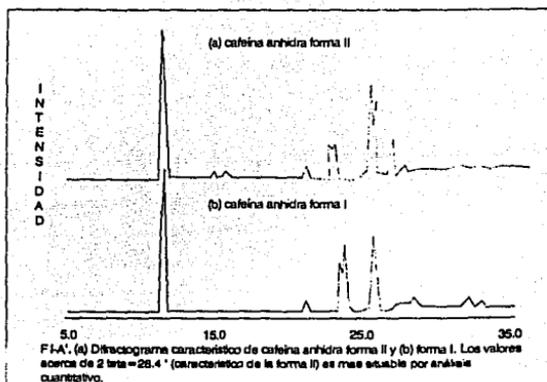


F1-Y. Curvas de TG/ATD de los polimorfos de FR76505



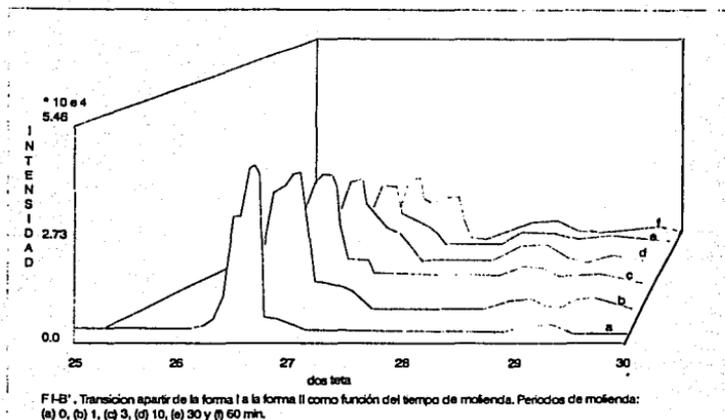
CAPITULO I

En 1993 Pirttimäki, J. y colaboradores (64), mostraron los efectos de la molienda sobre la estructura del cristal de cafeína anhidra. La molienda tuvo un efecto significativo sobre la transformación de la forma metaestable I a la forma metaestable II. Los difractogramas de ambas formas metaestables dieron un comportamiento diferente a un valor de 2 teta de 28.4° que es característica para la forma metaestable II (Ver F I-A').



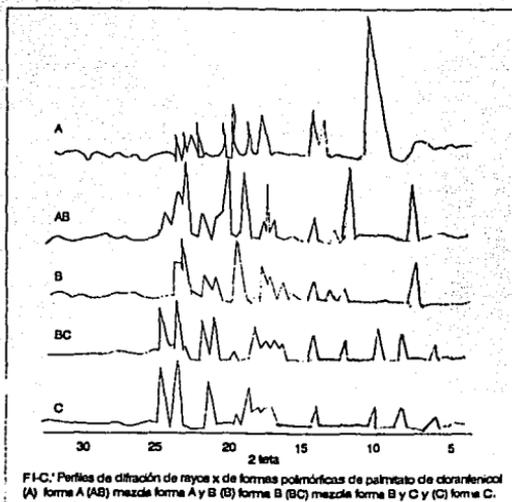
CAPITULO I

La transformación polimórfica de la forma I de cafeína a la forma II fue estudiada en función del tiempo de molienda. Las variedades de las transformaciones fueron estudiadas para comparar la intensidad correcta para la forma II pura (Ver F I-B').



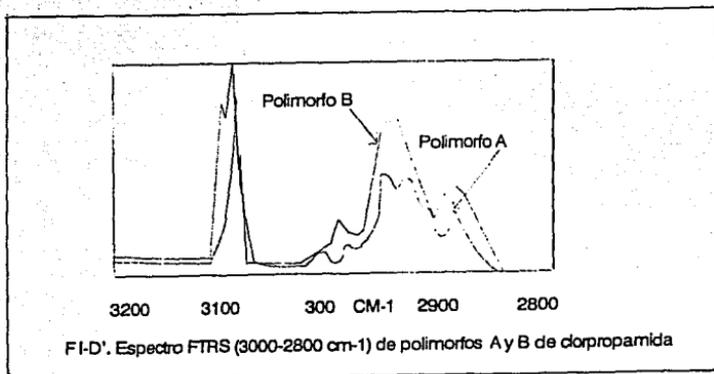
1.3.2 CUANTIFICACION DE POLIMORFOS

En 1993 De Villens, M.M. y colaboradores (46), llevaron a cabo un estudio cinético en el estado sólido de la interconversión térmica de los polimorfos del palmitato de cloranfenicol. Obtuvieron la relación existente entre el contenido de polimorfos y el log de los valores de las intensidades relativas de difracción de rayos X, a $2\theta=26.2$ y 23.0 por la relación entre C y B a $2\theta=23.0$ y 11.6 por la relación entre las formas B y A, y a $2\theta=26.2$ y 11.6 por la relación entre las formas C y A, encontrando que la energía de activación para la interconversión de la forma C a la B, fue significativamente menor que la interconversión para la forma B a la A. Los difractogramas de rayos X mostraron un cambio ideal para estudiar cuantitativamente la estabilidad de los polimorfos del palmitato de cloranfenicol (Ver F I-C').



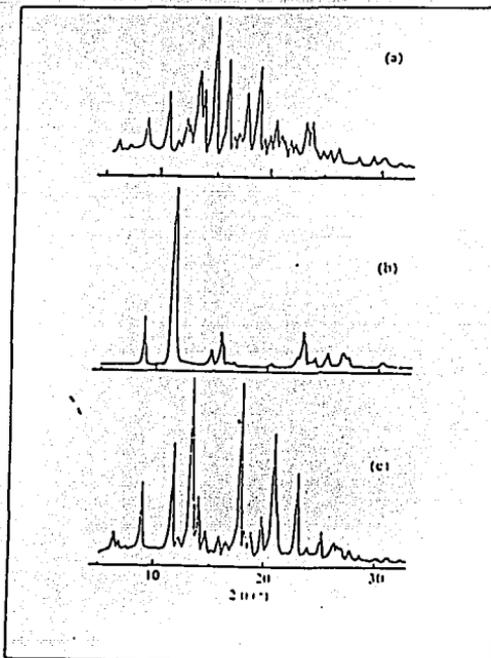
CAPITULO I

En 1991 Tudor, A.M. y colaboradores (50), aplicaron espectroscopia de Raman al análisis cuantitativo del polimorfismo de cloro propamida. Aquí todos los espectros mostraron una buena señal al valor propagado. Cuantitativamente existieron tres regiones principales, en que los dos polimorfos de cloro propamida mostraron un valor espectral diferente 3000-2800cm⁻¹ (C-H), 1500-750cm⁻¹ (CH₂SCH₃ y benceno) y 650-530cm⁻¹(S-C). Debido a la interacción de los grupos metileno, cercanos en las moléculas de cloro propamida cuyos resultados llevaron a la "desintegración del cristal" en las bandas, y por lo tanto se pudieron diferenciar cuantitativamente a estos polimorfos (Ver F I-D').

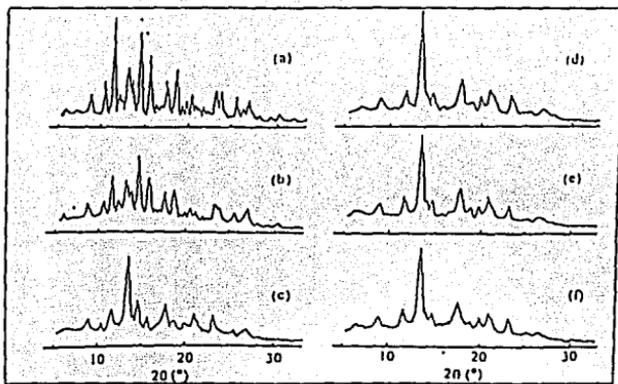


CAPITULO I

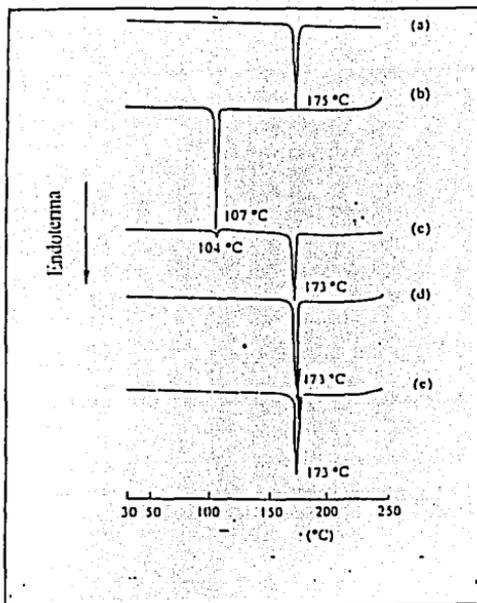
En 1997 Sontaya, L. y colaboradores (138), investigaron la formación de complejos que se presentan durante la operación de la molienda del ácido de oxalicólico (ADC) y la menadiona (MND). Para lo cual utilizaron como estándar un complejo de ADC-MND obtenido por un método de coprecipitación como modelo comparativo. Encontraron que a los 10 min. de molienda en la mezcla de ADC-MND, se obtuvieron los mismos resultados que con los complejos obtenidos por coprecipitación. En los difractogramas como en las calorimetrías e infrarrojos, también se obtuvieron resultados idénticos entre la mezcla que se molió durante 10 min. y los primeros complejos obtenidos por recristalización (Ver F I-E', F I-F', F I-G').



F I-E'. Patrones de difracción de rayos x del efecto de la molienda sobre mezclas físicas de ADC-MND (a) mezcla física, (b) molida por 1 min., (c) molida por 3 min., (d) molida por 5 min., (e) molida por 10 min., (f) coprecipitado ADC-MND molida 10 min.



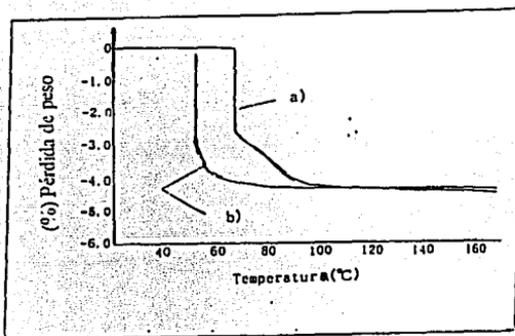
F I-F'. Curvas de CBD de los sistemas ADC-MND (a)ADC, (b)MND, (c)mezcla física, (d)coprecipitado, (e)mezcla molida por 10 min.



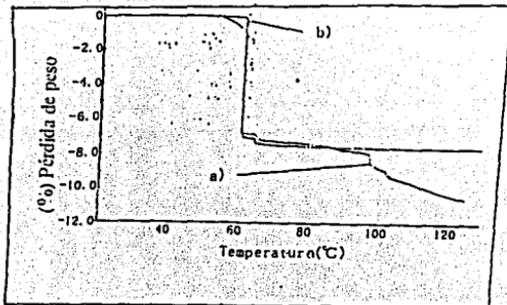
F I-G'. Espectro DSC de los sistemas ADC-MND (a)ADC, (b)MND, (c)mezcla física, (d)coprecipitado, (e)mezcla molida por 10 min.

CAPITULO I

En 1997 Koichi Y. y colaboradores (140), estudiaron el comportamiento térmico de lactitol mono y dihidratado por efecto de la molienda. Los resultados ilustraron una transformación polimórfica que pudo tener una influencia significativa sobre las propiedades de los fármacos, tales como son la forma de dosificar, la estabilidad y biodisponibilidad (139). Comprobaron el cambio del estado sólido de los fármacos en los procesos de manufactura como es el caso de la molienda, y como cada uno de los hidratos mostró en los termogramas comportamientos diferentes y característicos de cada uno (Ver F I-H', F I-I').



F I-H'. Curvas TG de Lactitol monohidratado (a) intacto, (b) molido



F I-1'. Curvas TG de Lactitol dihidratado (a) intacto, (b)molido

CAPITULO II

**EFFECTO DE LA OPERACION DE MEZCLADO
SOBRE EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS**

CAPITULO II

EFEECTO DE LA OPERACIÓN DE MEZCLADO SOBRE EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS

2.1 GENERALIDADES

Esta operación es una de las más antiguas y más utilizadas ya que la mayoría de las industrias químicas la aplican en una o varias etapas del proceso para la mezcla de materiales con algún fin determinado. De la eficiencia con que se realice el mezclado va a depender que se obtenga una forma farmacéutica sólida de calidad.

La operación de mezclado es de extrema complejidad por la gran variedad de situaciones que pueden presentarse; siendo las principales aplicaciones del mezclado las siguientes:

- Mezcla de sólidos
- Mezcla de sólidos y líquidos formando pastas
- Suspensión de sólidos en líquidos
- Disolución de sólidos, líquidos o gases
- Contacto entre fases con mira a su reacción química (aumento de superficies de contacto)
- Homogeneización de concentraciones
- Homogeneización de temperaturas (calor o frío)

CAPITULO II

2.1.1 DEFINICION

En la industria farmacéutica es la operación unitaria que puede presentarse en una o varias etapas del proceso para la mezcla de sustancias con algún fin determinado, sin que se presente reacción química, para obtener homogeneidad total o aparente (85).

2.1.2 CLASIFICACION DE LOS SISTEMAS DE MEZCLADO

De acuerdo a la naturaleza de los componentes de la mezcla es posible distinguir los siguientes sistemas:

- Sistemas líquidos de una sola fase. Supone condiciones homogéneas, cuyo objetivo puede ser la mezcla íntima de dos o más líquidos inmiscibles, ya sean puros o soluciones, o bien facilitar la transferencia de calor para homogenizar temperaturas en el sistema, o provocar calentamiento o enfriamiento (transferencia hacia el exterior).
- Sistemas líquidos de dos fases, sistema gas-líquido, sistema sólido-líquido. Son sistemas heterogéneos en donde los objetivos pueden ser dispersiones de una sola fase en otra, ya sea para solubilizar o incrementar áreas interfaciales en reacciones químicas o procesos difusionales, como también facilitar transferencia de calor entre las fases hacia el exterior (85).
- Sistemas sólido-sólido. La mezcla de los sólidos entre sí, presentan características propias.

CAPITULO II

Tipos de mezcladores

- Mezclador en "V" o de pantalón, para mezclas sólidas
- Mezclador de doble cono, para polvos
- Mezclador de cubo, para polvos
- Mezclador cilíndrico o de tambor, para polvos
- Mezclador de listones, para mezclas sólido-líquido
- Mezclador planetario, para pastas, fluidos de baja viscosidad, etc
- Mezclador de alta eficiencia, para pastas de alta viscosidad, y alta velocidad

2.2 ASPECTOS FARMACEUTICOS

Para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas uno de los problemas en la biodisponibilidad puede ser causado por una mala distribución del fármaco en formas farmacéuticas sólidas, de esta manera, el papel de la operación de mezcladores de suma importancia en farmacia para la gran mayoría de los excipientes (100). En estudios realizados (116-11) se demostró que algunos fármacos y excipientes interactúan con otros cuando son mezclados y que algunas partículas pueden cubrir al fármaco y a los excipientes, ocasionando una disolución incompleta y/o disminución en la dureza de las tabletas (96). La disminución en la velocidad de disolución del fármaco y dureza de las tabletas se atribuyó a la adición del estearato de magnesio como un lubricante en estas formulaciones. Estas interacciones y sus efectos sobre la disolución del fármaco puede evitarse mediante una evaluación y selección cuidadosa de los excipientes. Es por esto que es importante el estudio de los efectos del lubricante adicionado en interacciones fármaco-excipiente. Las condiciones de operación de los equipos también son importantes, ya que el tiempo de mezclado, la velocidad del equipo, la compresibilidad y disolución de las tabletas se ven afectadas; así como el tipo de mezclador que se utilice son de consideración para la optimización del proceso (101).

CAPITULO II

2.2.1 IMPORTANCIA EN FARMACIA

La operación de mezclado por ser de gran importancia en el área farmacéutica, depende de otras propiedades necesarias para la obtención de una forma farmacéutica sólida con calidad; tales como el efecto del tiempo de mezclado, tipo de lubricante; que pueden ocasionar cambios en la disolución, así como el tipo de equipo utilizado, tal es el caso del estearato de magnesio-lactosa que a diferentes tiempos de mezclado provocan disminución en la dureza de las tabletas (96).

Así fue aceptado que el estearato de magnesio (104) forma una película hidrofóbica sobre la superficie de las partículas, que retrasa la penetración de agua en los comprimidos, por eso el estearato de magnesio causa un incremento en el tiempo de desintegración y disolución cuando el tiempo de mezclado aumenta (98).

Es importante considerar el tamaño de partícula, ya que el estearato de magnesio fue mezclado a diferentes fracciones con diferentes tamizados de celulosa microcristalina. la influencia del tiempo de mezclado sobre el tiempo de desintegración de comprimidos, incrementa al aumentar el tamaño de partícula de fracciones de avicel. Cuando el estearato de magnesio fue mezclado con excipientes, el tamaño de estos materiales tuvo un efecto sobre el deterioro en las propiedades de los comprimidos como una función del tiempo de mezclado (104).

2.3 CARACTERIZACION DE POLIMORFOS EN MEZCLAS BINARIAS

En 1995 Grunenberg y colaboradores (95), encontraron polimorfismo en mezclas binarias (mezcla de dos elementos con diferentes propiedades fisicoquímicas) de nimodipina. En el análisis térmico los puntos de ebullición y entalpías de fusión de una modificación I (compuesto racémico) y modificación II (conglomerado) son mostrados en la tabla II-A.

El calor de fusión de la modificación II (46KJ/mol) fue mayor que la modificación I (39KJ/mol). Por otra parte, los puntos de ebullición y las entalpías de fusión de los enantiómeros puros fueron los mismos (p.eb. 135°C, calor de fusión 47 KJ/mol) sin embargo, estos resultados no fueron suficientes para detectar alguna diferencia con el método de medición utilizado.

Los resultados obtenidos en la cristalografía de la modificación I revelaron tratarse de cristales gruesos, en forma de platos hexagonales.

Los cristales de la modificación II fueron determinados a partir del método de I:R. el cual fue utilizado para identificar la modificación en las películas obtenidas por cristalización.

Las CBD mostraron un trazo para nimodipina calculada a partir de los puntos de ebullición y entalpías de fusión de nimodipina. Las CBD (sobre las temperaturas) obtenidas experimentalmente correlacionan muy bien con el punto de ebullición calculado.

CAPITULO II

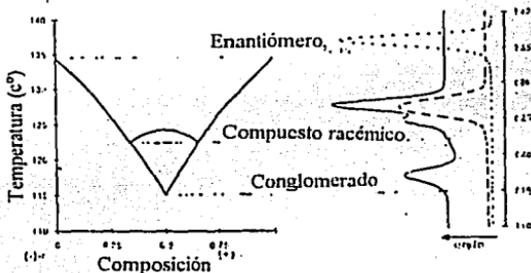
Dichos termogramas indican todo, cuatro picos endotérmicos: conglomerado +116°C, mezcla endotérmica +122°C, componente racémico + 124°C y la sustancia pura a 134°C (Ver F II-A).

Modificación	Modificación I	Modificación II
Entalpia de fusión	39 +/- 1 (a)	46 +/- 1 (a)
Entalpia de transición (KJ /mol)		7 +/- 2 (88+/-8) —modificación I
Densidad verdadera (g/cm3)	1.22 +/- 0.008 (a)	1.300 +/- 0.008 (a)
Densidad calculada (g/cm3)	1.271	1.303
Estabilidad bajo condiciones ambientales	metaestable	estable
Valores de laboratorio	l=94.3 a=-12.3 b=29.9	l=97.0 a=-3.8 b=7.4
Solubilidad (mg en 100ml)		
En agua a 25 +/- 0.1°C (metodo de elución)	0.036 +/- 0.007 (a)	0.018 +/- 0.004 (a)
En agua a 37 +/- 0.1°C (metodo de elución)	0.086 +/- 0.014 (a)	0.044 +/- 0.010 (a)
En etanol a 25 +/- 0.1°C	c	3988 (b)

(a) Intervalo al 95% de confiabilidad (cinco determinaciones)

(b) Promedio de los resultados de dos determinaciones

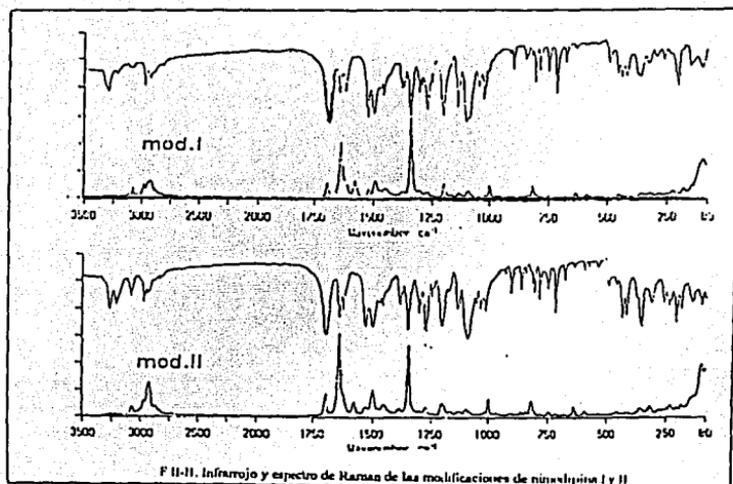
(c) No pudo ser determinado: durante la determinación de la modificación I transformada a la modificación II.



F II-A. Diagramas de fase y termogramas de CBD de nimodipina; conglomerado; compuesto racémico; enantiómero.

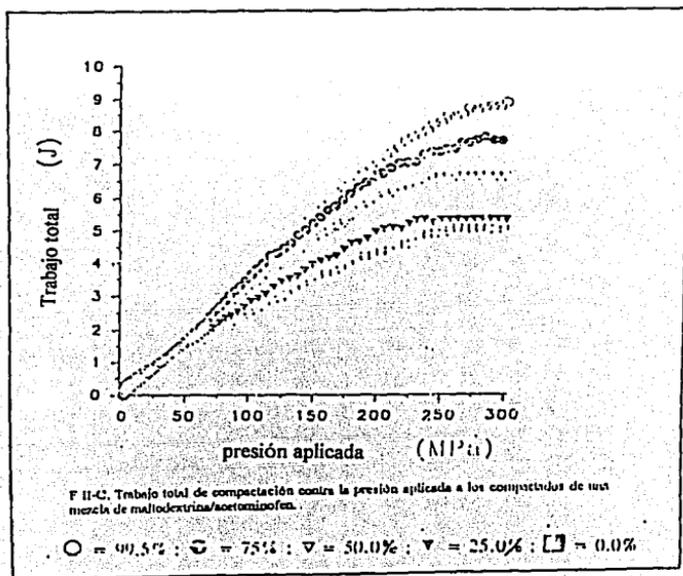
CAPITULO II

El espectro I.R. y Raman de las modificaciones I y II fueron diferentes, debido en primera instancia a varias interacciones intermoleculares de dichas modificaciones. Esto se debe también a las diferencias entre dos polimorfos con respecto a la vibración intermolecular, como puede ser visto a través del I.R. y espectro de Raman (Ver F II-B).



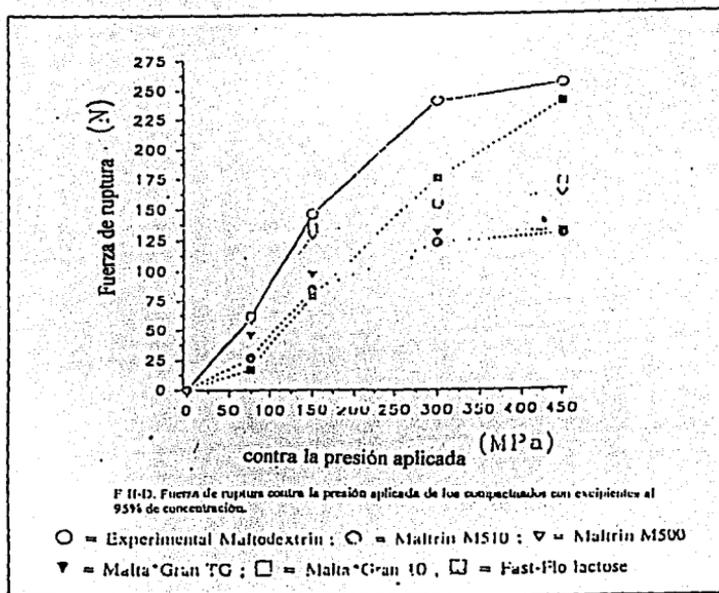
CAPITULO II

En 1994 Matthew, J. y colaboradores (98), explicaron el efecto que tiene la mezcla de dos componentes, fármaco-~~ag~~lutinante, sobre las propiedades farmacéuticas que muestra en tabletas. En donde un excipiente determinado mostró que la cantidad total de energía involucrada durante la compactación de las formulaciones disminuyó con la adición en la formulación de mezclas binarias (Ver F II-C).



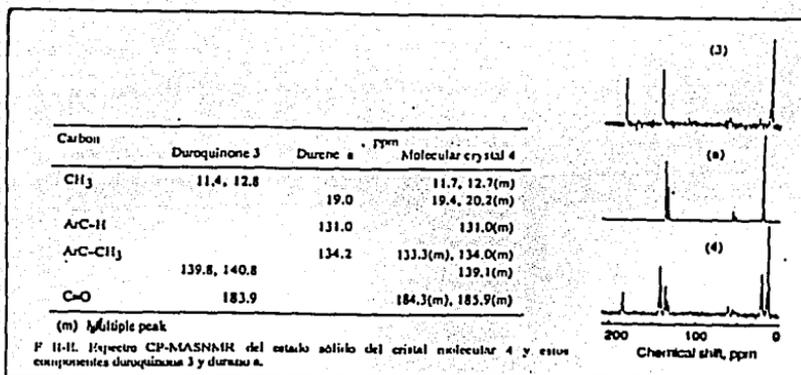
CAPITULO II

En el gráfico se presenta como la dureza de una correlación lineal entre los valores de trabajo total de compactación de las formulaciones y los valores de ruptura de sus tabletas, ocasionando una mayor fuerza de ruptura para el % de excipiente mayor al 95% de concentración (Ver F II-D).



CAPITULO II

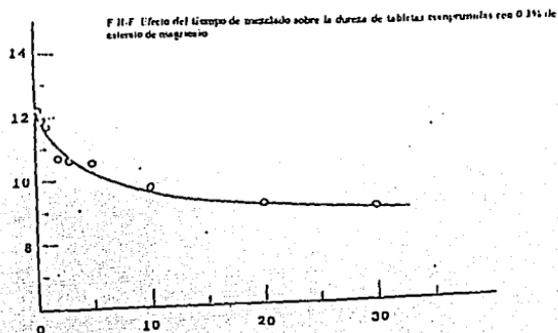
En 1994 Hideko Koshima y colaboradores (99), estudiaron el estado sólido fitoquímico en el mezclado de cristales de 2 diferentes moléculas orgánicas (benzoquinonas y polimetilbenceno), en cuya caracterización mostraron fotoreactividad, obteniendo una correlación entre la estructura del cristal y la reactividad. En las que las demás mezclas sólo resultaron simples mezclas policristalinas de dos componentes. Las caracterizaciones de este nuevo producto (compuesto molecular) de la fotoreacción realizada. En su espectro de I.R. de "a" tuvo una banda de absorción a 870 y 1740 cm^{-1} , debido a el plano de vibración C-CH₃ fuera, respectivamente. El plano de vibración fuera de la banda de "a" en el compuesto molecular a dos bandas separadas a 880 y 985 cm^{-1} y a la banda desplazada (Ver F II-E).



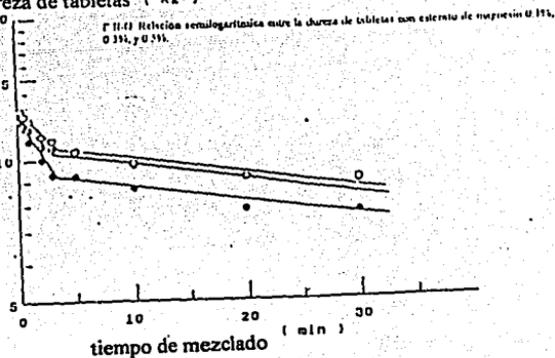
CAPITULO II

2.3.1 EFECTO DEL TIEMPO DE MEZCLADO SOBRE LAS PROPIEDADES FARMACEUTICAS DE COMPRIMIDOS

En 1994 Jun-ichi Kikuta y colaboradores (96), estudiaron el efecto del tiempo de mezclado sobre las propiedades del estearato de magnesio y las características finales de compresión. Mostraron que el efecto del tiempo de mezclado sobre la dureza de comprimidos apartir de mezclas de granulado de lactosa con 0.3% de estearato de magnesio, disminuyó gradualmente la dureza de los comprimidos (Ver F II-F).



dureza de tabletas (kg)



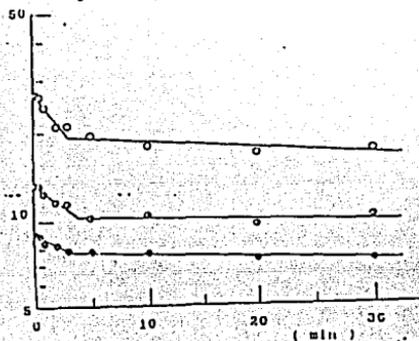
CAPITULO II

La relación semilogarítmica del valor de dureza con respecto al contenido de lubricante a diferentes porcentajes (Ver F II-G).

La relación entre la fuerza de expulsión y el tiempo de mezclado es básicamente la misma que con la dureza y el tiempo (Ver F II-H).

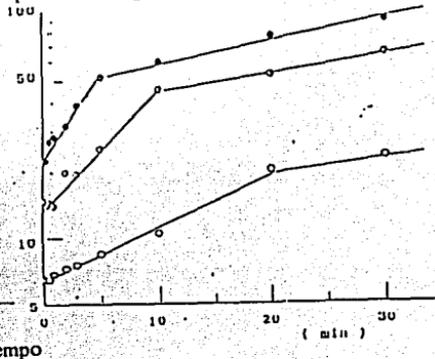
La relación entre el tiempo de desintegración y el tiempo de mezclado, la propagación del tiempo de desintegración fue observada en cada estado del mezclado y después, cuando continua aumentando gradualmente (Ver F II-I).

fuerza de eyección (kg)



F II-H. Relación semilogarítmica entre la fuerza de eyección con estados de suspensión 0.1%, 0.3% y 0.5%.

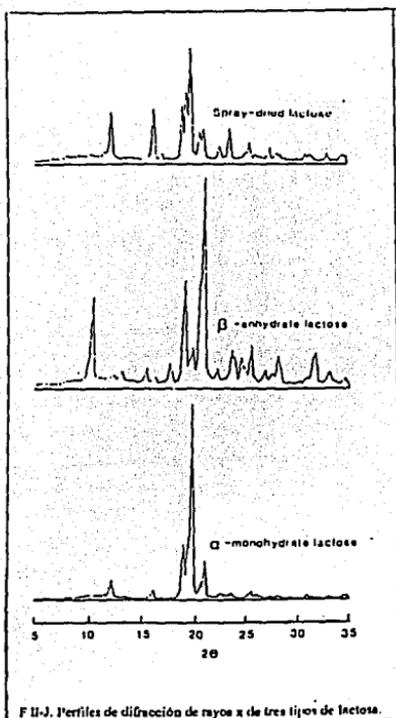
tiempo de desintegración (min)



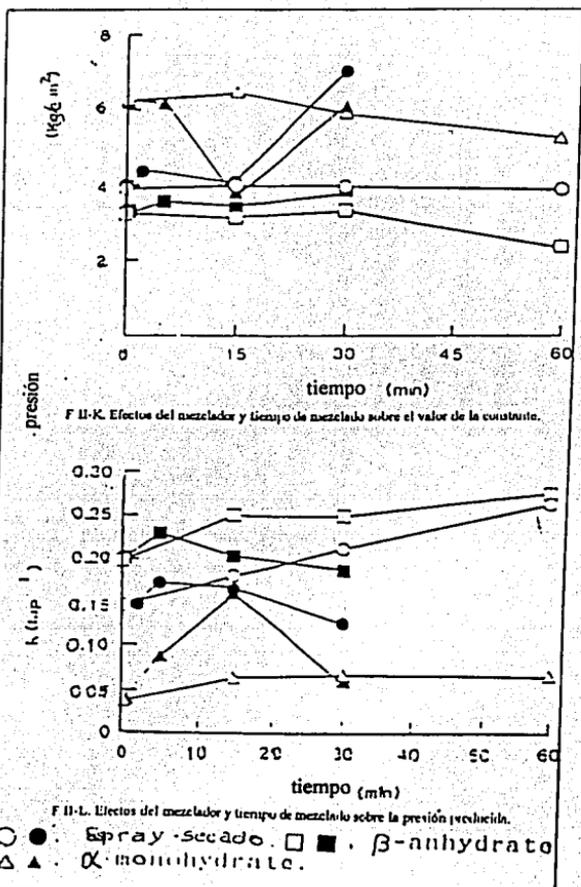
F II-I. Relación semilogarítmica entre el tiempo de desintegración con estados de suspensión 0.1%, 0.3% y 0.5%.

CAPITULO II

En 1993 Otsuka, M. y colaboradores (100), estudiaron el efecto que tuvo el tipo de mezclador y el tiempo de mezclado sobre las propiedades farmacéuticas de tabletas de teofilina (alfa monohidratada y beta anhidra), conteniendo varios tipos de lactosa como diluyente, los cuales fueron identificados por medio de análisis de rayo X (Ver F II-J).

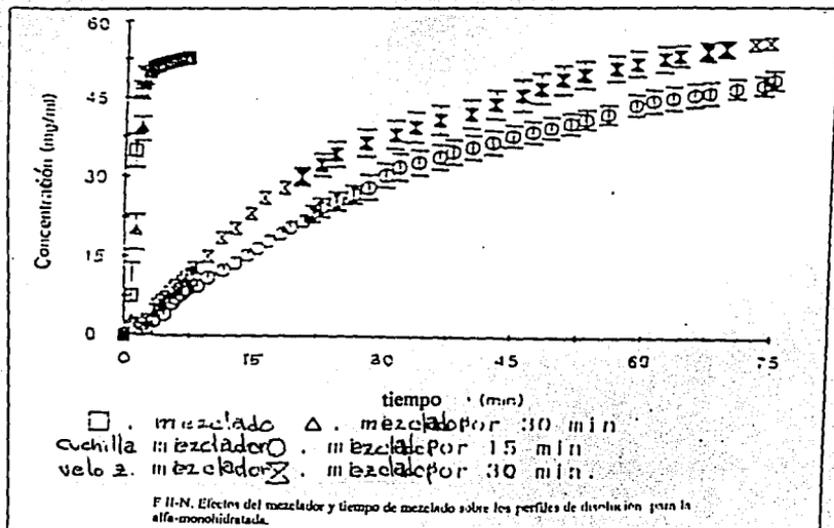
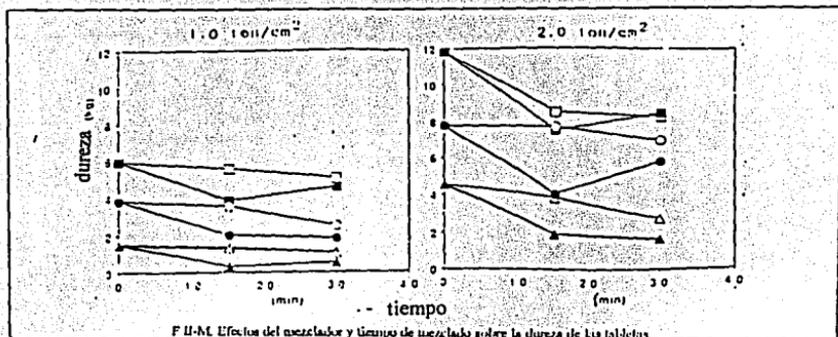


F II-J. Perfiles de difracción de rayos x de tres tipos de lactosa.



CAPITULO II

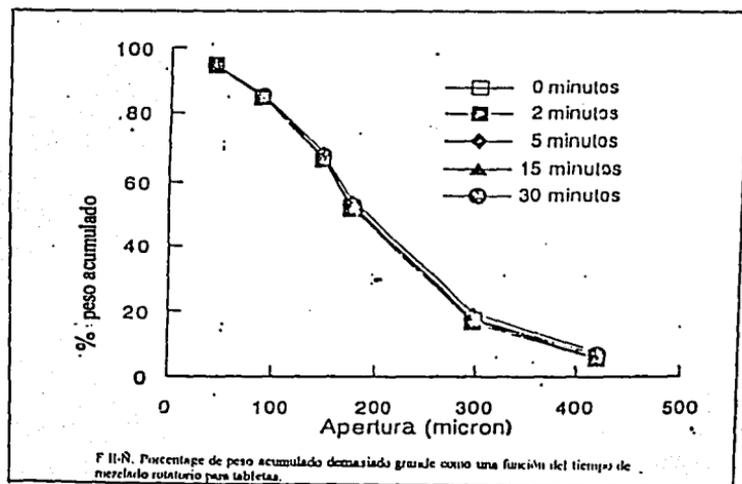
Los autores determinaron que la operación de mezclado de alta velocidad tiene un efecto en la fluidez del material, compactabilidad de la tableta, dureza y disolución de la tableta de teofilina (Ver F II-K, F II-L, F II-M, F II-N).



CAPITULO II

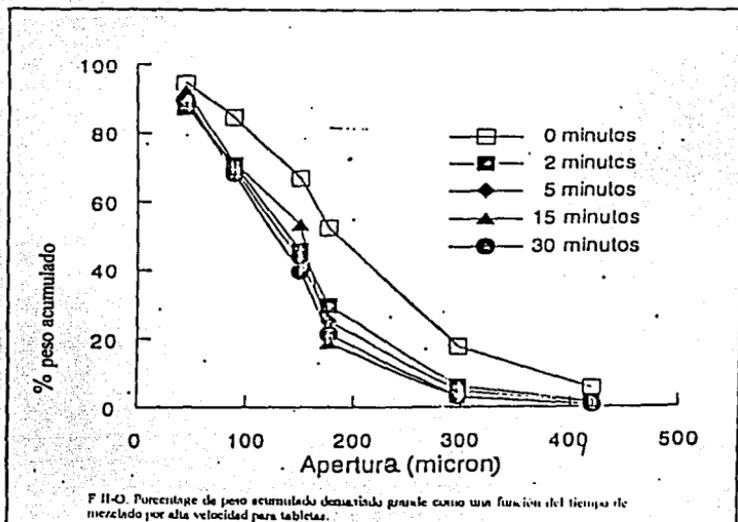
Por el contrario, cuando se realizó el mezclado en la mezcladora de aspas giratorias, no se vio afectada la disolución por la formación de una mezcla ordenada, en el que las partículas finas de estearato de magnesio se adhirieron uniformemente a las partículas grandes de lactosa y/o teofilina, o bien fueron cubiertas por estearato de magnesio por medio de un efecto mecanoquímico después de ser adheridos a la superficie, por que el mezclador de alta velocidad imparte mayor energía mecánica que el mezclador de aspas giratorias.

En 1992 Thwaistes, P. M. y colaboradores (101), estudiaron el efecto que tuvo el tiempo de mezclado y el tipo de mezclador, sobre las propiedades físicas de tabletas. Los resultados que obtuvieron mostraron la significancia entre el tipo de mezclador y las propiedades físicas de las tabletas (Ver F II-Ñ).



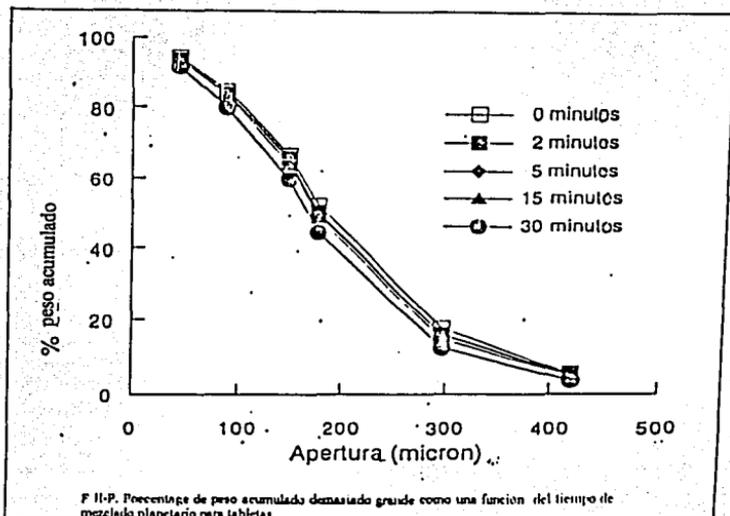
CAPITULO II

Se encontró que a velocidades bajas en el proceso, como lo es el mezclador de cilindro, afecta muy poco las propiedades de este material a tiempos de 30 min. mientras que, con mezcladores de velocidades mayores se vieron alteradas las propiedades físicas "tamaño de partícula" (Ver F II-O).



CAPITULO II

Y para procesos de velocidad intermedia se obtuvieron efectos proporcionales, que se demostraron utilizando un mezclador planetario, donde los cambios fueron pequeños pero significativos en algunos parámetros (Ver F II-P).



CAPITULO II

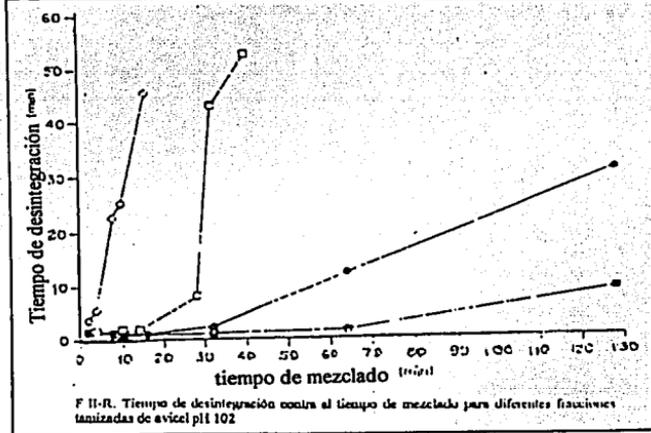
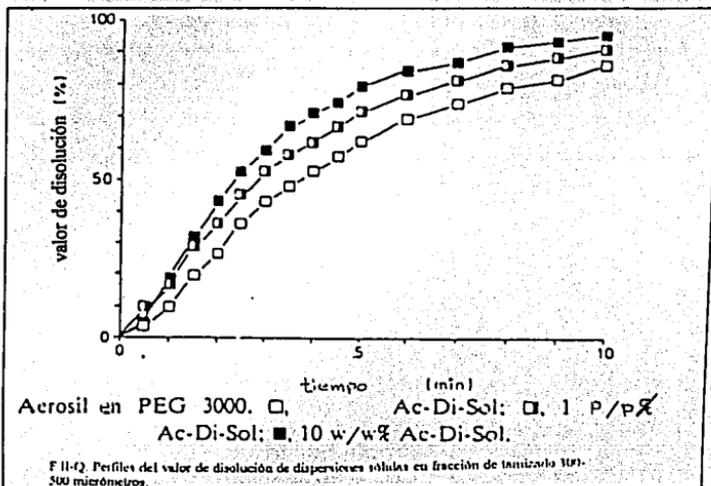
En 1989 Sjökuist, E. y colaboradores (103), investigaron algunos factores que alteran la disolución de los fármacos, apartir de sistemas de dispersión de partículas sólidas, llevando la fase de análisis y determinación de las dimensiones de la celda unitaria a través de difracción de rayos X, la cual mostró materiales cristalinos completamente definidos, el contenido amorfo incrementó la disolución.

En la figura (F II-Q) se observaron líneas de difracción originadas por estructuras de PEG presentes, en muestras de PEG con aerosil incorporado mostró una degradación de la cristalinidad, esto pudo atribuirse a la baja solubilidad de PEG. El resultado para altas concentraciones de griseofulvina (20% W/W), indicó que la cristalinidad de PEG fue reducida con aumentar el contenido del fármaco. Esto sugirió que la disminución de la disolución para dispersiones con alto contenido de fármaco no fue ocasionado por una disminución en la solubilidad de el portador, pero si por otros mecanismos, por una reducción en la humectabilidad, ya que en estos sistemas el alto contenido de fármaco hidrofóbico produjo probablemente dispersión de partículas de prolongada naturaleza hidrofóbica, resulta en poca humectabilidad, y este efecto sobre la disolución del fármaco no fue por la reducción de la cristalinidad en el sistema.

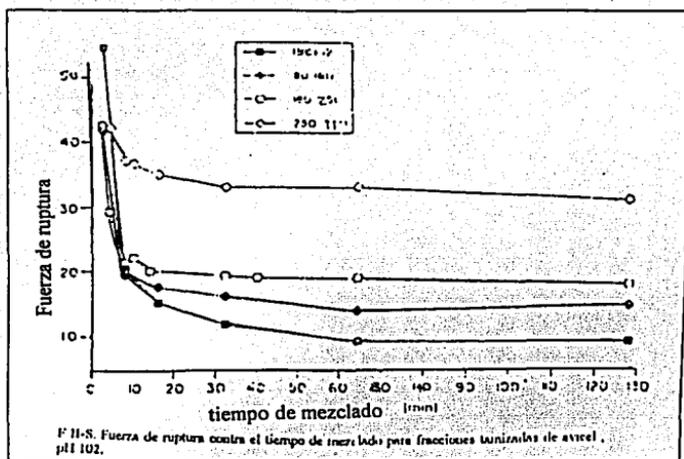
En 1987 Vander Watt J.G. y colaboradores (104), estudiaron el efecto del tamaño de partícula de la celulosa microcristalina sobre las propiedades de las tabletas en mezclas con estearato de magnesio.

CAPITULO II

Los valores medidos por el tiempo de desintegración y la fuerza de ruptura para la preparación de tabletas, apartir de cada fracción llevada como una función del tiempo de mezclado, se muestran en (F II-R, F II-S) respectivamente

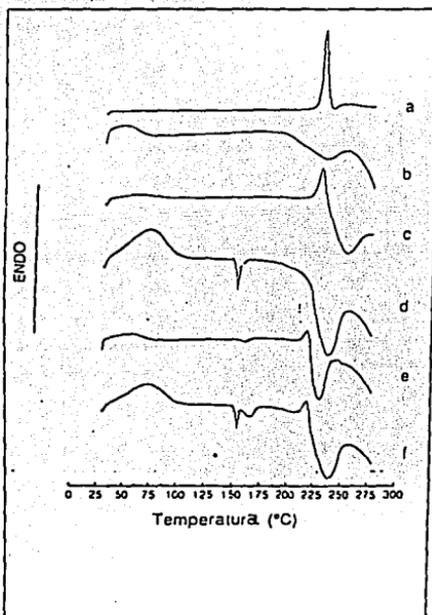


CAPITULO II



CAPITULO II

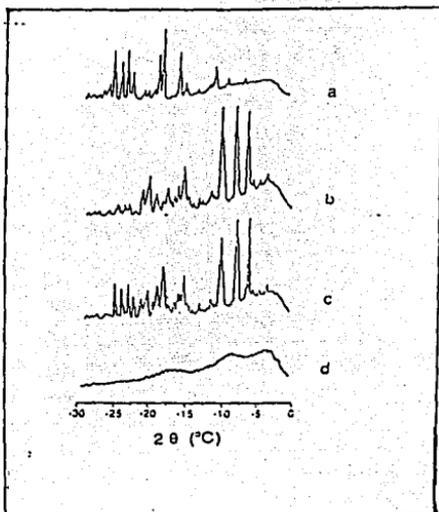
En 1998 Ventura C.A. y colaboradores (142), investigaron el efecto del mezclado sobre la interacción entre Papaverina (PAP) con diferentes ciclodextrinas (CYD), comparando los comportamientos por CBD y difracción de rayos X de dichas mezclas con un complejo estándar de PAP-CYD. Determinaron la interacción del estado sólido entre PAP-CYD; en la curva de CBD la desaparición del pico de fusión de PAP a 228°C en los termogramas de las muestras (1:1 y 1:2 molar) indicaron la presencia de una interacción entre los dos componentes, donde en ambas muestras los picos exotérmicos dan la evidencia de una naturaleza amorfa (Ver F II-T).



F II-T. Termogramas de CBD de los sistemas de PAP-DM-B-CyD (a) PAP, (b) Dm-BCyD, (c) PAP-DM-B-CyD 1:1 mezcla física, (d) PAP-DM-B-CyD 1:1 complejo, (e) PAP-DM-B-CyD 1:2 mezcla física, (f) PAP-DM-B-CyD 1:2 complejo

CAPITULO II

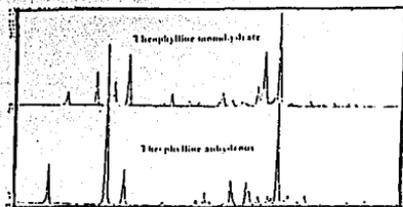
Los difractogramas de rayos X de los productos 1:2 de PAP-DM-B-CyD también mostraron el estado amorfo de la muestra, la desaparición en la señal de PAP de la mezcla física mostró la existencia de una nueva fase sólida con una menor cristalinidad que la del fármaco y CyD (Ver F II-U).



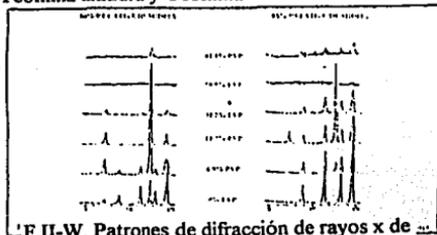
F II-U. Patrones de difracción de rayos x de los sistemas PAP-DM-B-CyD (a)PAP, (B)DM-B-CyD, (c)PAP-DM-B-CyD 1:2mezcla física, (d)PAP-DM-B-CyD 1:2 complejo

CAPITULO II

En 1996 Jothi, G. y colaboradores (141), demostraron el efecto del mezclado entre fármaco excipiente sobre la estabilidad del estado sólido entre la teofilina anhidra y polivinil pirrolidona PVP. Los autores demostraron la influencia del excipiente cuando este es higroscópico, observaron el efecto de la PVP y la humedad relativa de almacenamiento sobre la estabilidad del estado sólido de mezclas físicas de teofilina anhidra y PVP preparadas en diferentes proporciones. Donde concluyeron que a 13.7% no se presentó la forma hidratada debido a un efecto desecante que retarda la formación del monohidrato, pero está limitada por la cantidad de moléculas de agua en el sistema del 85% (Ver F II-V, F II-W).



F II-V. Patrones de difracción de rayos x de Teofilina anhidra y Teofilina monohidratada



F II-W. Patrones de difracción de rayos x de mezclas físicas de PVP-Teofilina

F a l t a

P á g i n a

7 | 0 |

CAPITULO III.

EFFECTO DE LA OPERACION DE GRANULADO SOBRE EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS.

CAPITULO III

EFECTO DE LA OPERACION DE GRANULADO SOBRE EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS

3.1 GENERALIDADES

Durante décadas los granulados han sido procesados para la fabricación de comprimidos y cápsulas. La reproducibilidad de las características granulares fueron tomando mayor importancia en la compresión de tabletas. Esta situación cobró mayor importancia con la introducción de equipos de lecho fluidizado en los 60's, y en los 70's con mezcladores de alta eficiencia; la granulación por lecho fluido y métodos de granulación continuos son factibles, porque sus beneficios se ven reflejados en una gran campaña de producción que es cada vez más común en la industria farmacéutica (93).

La introducción de equipos modernos de granulación fueron incrementando la productividad, así como los estudios sobre la granulación; se ha demostrado que algunas formulaciones y variables en los procesos influyen en las características requeridas del producto final (94).

Entre los objetivos de la granulación tenemos:

- Aumentar el tamaño de partícula
- Mejorar las propiedades de flujo
- Mejorar la compresibilidad
- Densificar los polvos
- Producir partículas de tamaño uniforme
- Generar superficies hidrofílicas
- Disminuir la probabilidad de segregación
- Mejorar la distribución del ingrediente activo

3.1.1 DEFINICION

En la industria farmacéutica es la operación unitaria que consiste en mezclar un sólido con un líquido aglutinante y hacerlo pasar por un tamiz de determinado calibre y así construir pequeños bloques de aspecto irregular cuya finalidad es el de mejorar las propiedades de flujo, impartir cohesividad al material y además pueden ser procesados por compresión o encapsulación (85).

3.1.2. TEORIAS DE GRANULACION

El crecimiento de las partículas en general se lleva acabo a través de dos mecanismos identificados como, de aglomeración de partículas y crecimiento en capas.

El tipo de fuerzas involucradas en esta operación son principalmente : fuerzas de atracción intermoleculares, fuerzas electrostáticas, uniones por líquidos y uniones por puentes sólidos; los cuales juegan un papel importante en varios mecanismos de crecimiento del gránulo, otro tipo de fuerzas están dadas por: cristalización, endurecimiento del aglutinante, fusión local, deformación de partículas y reacción química.

La teoría de saturación del líquido, es una descripción de la actividad sólido-líquido, la cual es el punto de partida para la mayoría de las prácticas de la tecnología de granulación actual. Se considera que durante la granulación existen 4 fases de saturación del líquido que son pendular, funicular, capilar y gota (92, 121).

3.1.3 METODOS DE GRANULACION Y EQUIPOS

La idea es forzar la masa formada a que pase por una malla de determinado calibre, obteniendo así el granulado deseado. Esta operación se utiliza para aumentar la superficie expuesta para un secado uniforme (93).

En la industria farmacéutica los procesos ordinariamente usados para la granulación son por lecho fluidizado y por masa húmeda; en el primero se lleva acabo toda la operación de granulado en el mismo equipo, desde el mezclado, humectado y secado de los polvos donde son combinados en un sólo proceso, el amasado húmedo en mezcladores equipados con agitadores mecánicos en diferentes tamaños y forma rotatoria a diferentes velocidades, tales como: mezclador horizontal, mezclador vertical, donde se mezcla, densifica y aglomera el material húmedo alcanzado, como resultado del cizallamiento y fuerzas de compactación ejercidas por la parte impulsora del equipo (93).

3.2 ASPECTOS FARMACEUTICOS

En farmacia esta operación usualmente se refiere a la manufactura de agregados con un estrecho rango de tamaño usando agitación o estrusión (93). La operación de dar forma a una masa, forzándola a pasar por una apertura de diseño especial en una máquina (120).

El papel del agua en la operación de granulado es muy importante, ya que ha traido beneficios a la industria farmacéutica la granulación vía húmeda (clásica), puesto que producen un mejoramiento en las propiedades reológicas de polvos granulados, tales como la densidad, porosidad del material, ángulo de reposo y velocidad de flujo (92).

CAPITULO III

La granulación vía húmeda es utilizada además para la reparación de polvos para tabletear, para preparar productos medicinales en presentación granular para el uso directo de pacientes, o para la preparación de productos instantáneos, facilitar la encapsulación y reducir el riesgo ambiental por el trabajo personal (93), sin embargo consume tiempo y el costo de la operación de secado que se requiere son altos; la granulación por vía seca (precompresión) se utiliza para fármacos con baja compresibilidad o fármacos termolábiles y/o hidrolábiles, pero estas tienen poca fluidez, propiedades insuficientes de compresión, provocando laminación en los comprimidos y en consecuencia daños en el estado sólido de los fármacos, para lo cual se realiza una vía alternativa o vía mixta de granulación vía húmeda/seca (113).

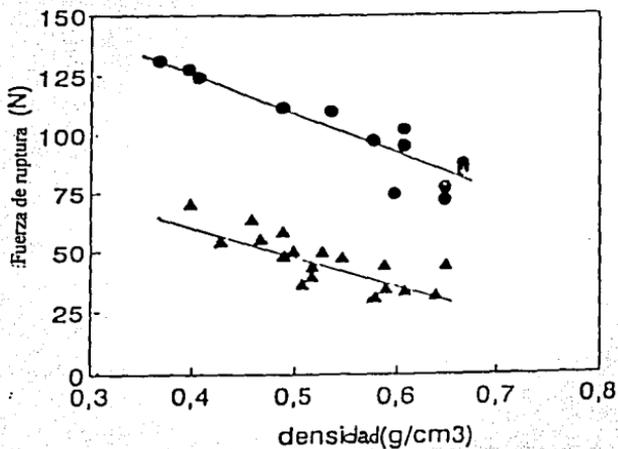
3.3 EFECTO DE LA GRANULACION SOBRE LA COMPACTIBILIDAD EN DIFERENTES TIPOS DE LACTOSA

En 1994 Zuurman, K. y colaboradores (123), estudiaron la relación entre la densidad y la compactibilidad de diferentes granulaciones de alfa-lactosa monohidratada, beta-lactosa utilizando técnicas diferentes y utilizando únicamente agua como aglutinante, en donde se obtuvieron gránulos con diferentes densidades.

En adición al tipo de lactosa utilizada, la compactibilidad de las fracciones del gránulo es dependiente sobre la densidad de la fracción granulada.

CAPITULO III

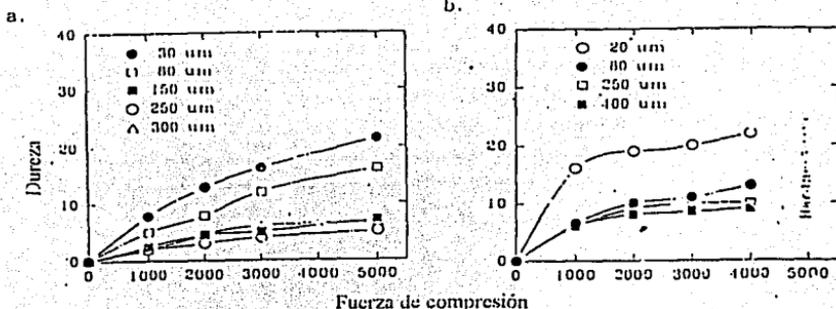
Los autores encontraron que con un aumento en densidad, la compactibilidad de una fracción de granulo disminuye, esto pudo observarse en la resistencia a la ruptura de las tabletas (Ver F III-A).



F III-A. Fuerza de ruptura de tabletas comprimidas a partir de diferentes fracciones granulares de lactosa contra la densidad de las granulaciones antes de la compresión.

Notablemente los gránulos preparados apartir de un tipo de lactosa, demostraron la misma relación entre la densidad y resistencia a la ruptura de la tableta. Además, demostraron que la compatibilidad de las granulaciones dependió del tipo de lactosa utilizada.

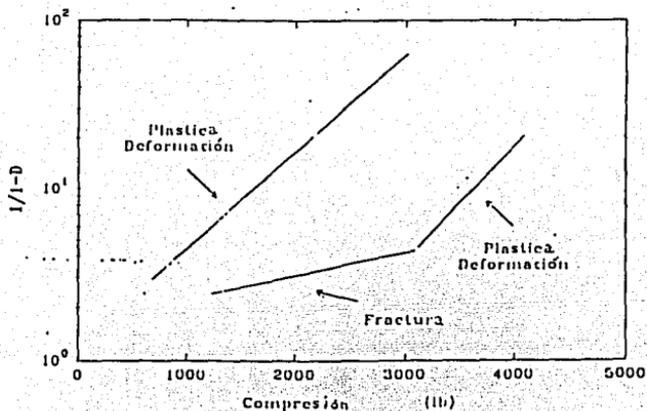
En 1994 Shah, N.H. y colaboradores (122), estudiaron el efecto de la diferencia de tamaño de partícula sobre la deformación y características de compactación de dos fármacos solubles y cloruro de potasio, evaluando su comportamiento como finos, así como granulados; los resultados que obtuvieron mostraron como el tamaño de partícula de los fármacos jugaron un papel importante en su compactibilidad, donde esta compactibilidad intrínseca de ambos fármacos mejoro con aumentar el tamaño de partícula (Ver F III-B).



F III-B. Efecto del tamaño de partícula sobre la compactación de ácido ascórbico (a) y cloruro de potasio (b), como los fármacos granulados evaluaron sobre la fuerza de presión instrumental.

CAPITULO III

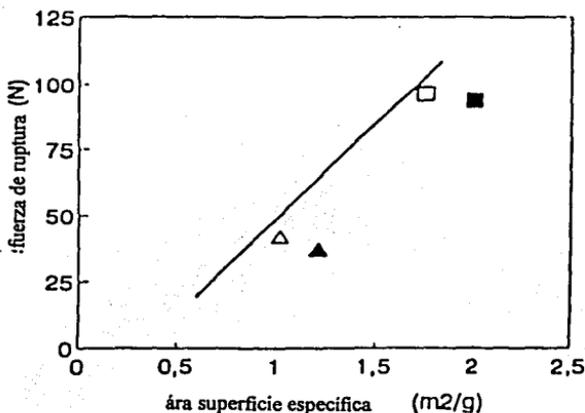
Los autores determinaron la deformación durante la compresión de ambos fármacos granulados con respecto a la densidad relativa y la fuerza de compresión (Ver F III-C).



F III-C. La gráfica Heckel muestra la relación entre la presión y densidad relativa del polvo compactado durante la compresión.

Las granulaciones preparadas apartir de un tamaño de partícula mayor, sufrieron dos etapas de deformación "fractura y deformación plástica", las preparaciones de los granulados con un tamaño de partícula predominantemente fino sufrieron una deformación plástica. Los autores indicaron que esa deformación plástica fue incrementando conforme aumentaba el periodo de fragmentación de las partículas. Y que fueron reduciendo conforme el tamaño de partícula de los fármacos fueron disminuyendo, evitando así más defectos, y con esto pudieron seleccionar el tamaño de partícula óptimo para una compactibilidad satisfactoria.

En 1993 Riepma, K.A. y colaboradores (124), estudiaron el efecto de la granulación sobre la consolidación y compactación de la lactosa cristalina. Sus resultados mostraron que la compactibilidad de las fracciones granuladas fueron determinadas por el tipo de lactosa utilizada, así como el tamaño del granulo. Encontraron que generalmente las tabletas compactadas apartir de la fracción del granulo de tamaño fino, exhibieron un tamaño de poro fino y alta resistencia a la ruptura, comparadas con las tabletas compactadas apartir de fracciones gruesas (Ver F III-D).

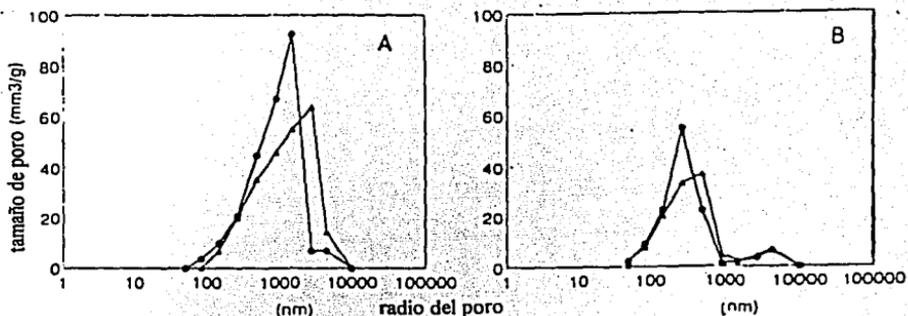


F III-D. La fuerza de ruptura contra el área superficial específica (MFT) de compuestos a 20KN, apartir de un polvo ungranulado de fracciones (250-100 micrometros) y fracciones granuladas (212-425 micrometros), apartir de alfa-lactosa monohidratada y beta-lactosa.

CAPITULO III

Encontraron que dicha resistencia a la ruptura apartir del porosímetro de mercurio en partículas granuladas que mantienen su integridad durante la compactación (permeabilidad de aire), en donde en una tableta pueden existir diferentes sistemas porosos (Ver F III-E).

La influencia del material que produce resistencia en la tableta, lo atribuyeron a la diferencia en la estructura interna entre los gránulos de dos tipos de lactosa son responsables.

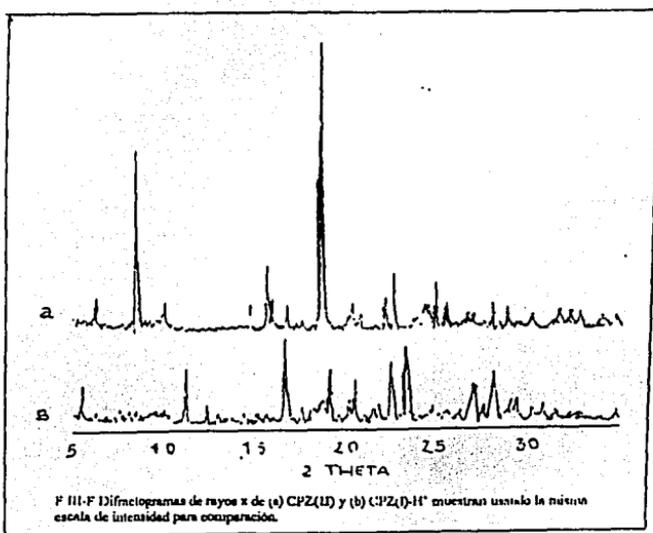


F II-E. Distribución del tamaño de poro, expresado como el volumen penetrado de mercurio, contra el radio del poro (a) comprimido a 5KN y (b) a 20 KN.

3.4 CARACTERIZACION DEL ESTADO SOLIDO EN LA GRANULACION Y SU EFECTO SOBRE LA COMPRESION

En 1992 Marion, W. y colaboradores (125), caracterizaron un cambio de fase producido durante la granulación húmeda del clorhidrato de cloropromazina, así como su repercusión sobre el tableteado. El clorhidrato de cloropromazina (CPZII) presentó una severa laminación cuando se comprimió, por lo que la granulación húmeda con etanol y agua para CPZ granulada (CPZ I-H) mejoró significativamente el tableteado. Las propiedades fisicoquímicas de CPZ II y sus granulados fueron caracterizados por difracción de rayos X y CBD, en las cuales se observaron diferencias en su morfología. Ambos aparecieron cristalinos bajo la microscopía de electrón de barrido.

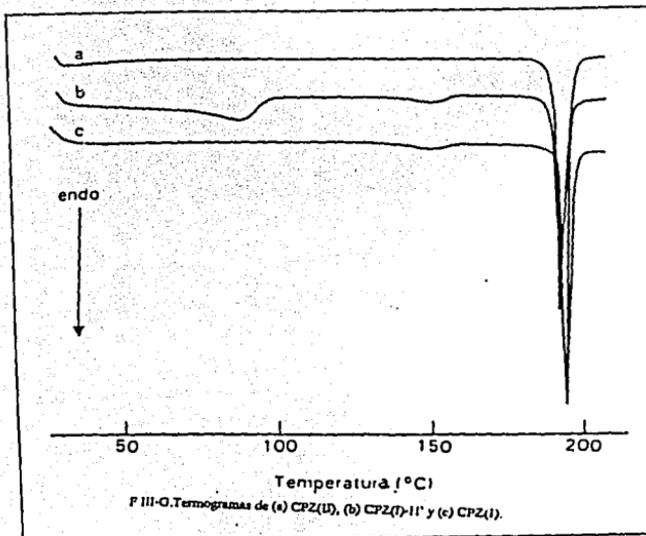
La CPZ II con cristales aciculares, mostró un cambio a pequeños cristales cúbicos. El patrón de rayos X indicó en este periodo dos fases distintas (Ver F III-F).



CAPITULO III

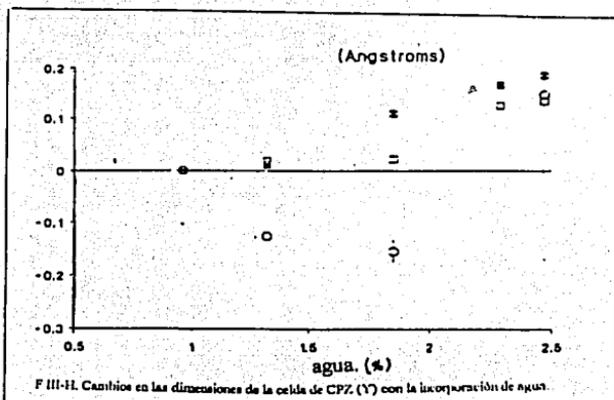
La CBD de CPZ II, mostró una endoterma a 188-189°C (fusión), los granulados exhibieron dos endotermas adicionales a 50-55°C (deshidratación) y 134-137°C (transición sólido-sólido) (Ver F III-G).

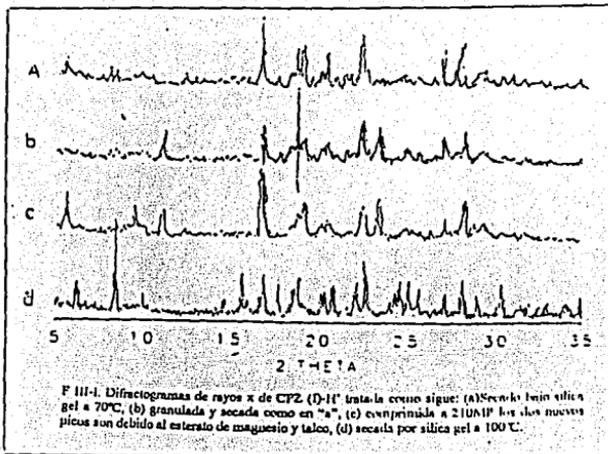
Concluyeron que CPZ II cambio de fase a hemihidrato CPZ I-H sobre la granulación, pero como recibió los granulados existió como un deshidrato parcialmente hemihidratado (Ver F III-H).



CAPITULO III

El CPZ I-H, mostró sus diferencias que van acompañadas de sus perfiles de compresión (Ver F III-I).

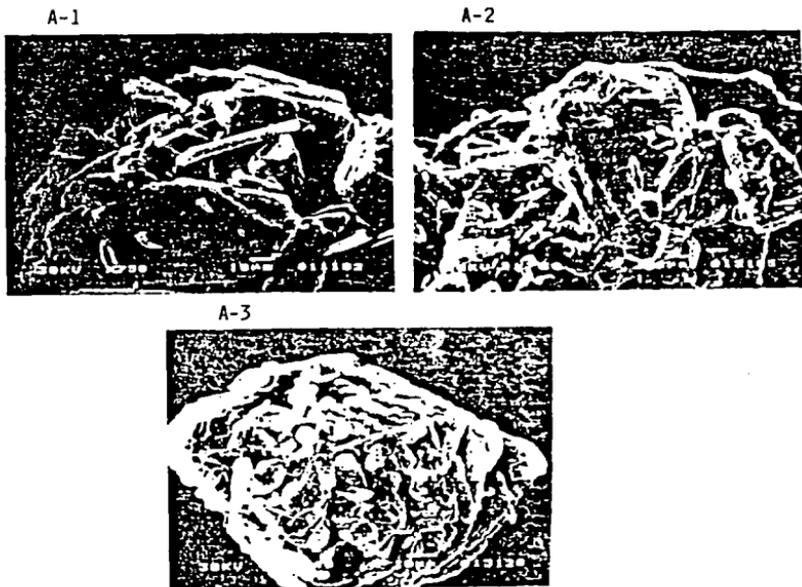




F III-1. Difractogramas de rayos x de CPZ (D-II) trata-la cruco sigue: (a)Secado bajo silica gel a 70°C, (b) granulada y secada como en "a", (c) comprimida a 210MPa los dos nuevos picos son debido al estero de magnesio y talco, (d) secada por silica gel a 100°C.

CAPITULO III

En 1990 Ken-ichi, S. y colaboradores (126), estudiaron el efecto del método de granulación del acetaminofen y el ácido ascórbico. La fuerza de enlace de los granulados de acetaminofen se incrementó al aumentar la cantidad de agua, sin considerar el método de granulación (Ver F III-J).



F III-J. Micrografías de exploración de electrón de granulados de acetaminofen A-1, mezclador de alta velocidad, A-2 lecho fluidizado, A-3 secado en spray.

TEXIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO III

Por otra parte, la fuerza de enlace de los granulados de ácido ascórbico dependió considerablemente del método de granulación y por ser altamente soluble en agua, disminuyó cuando la cantidad de agua fue excesiva, sus granulados obtenidos por lecho fluidizado y secado por aspersión con la misma cantidad de agua exhibió alta compresibilidad (Ver F III-K).

F-1



B-2



B-3



B-4



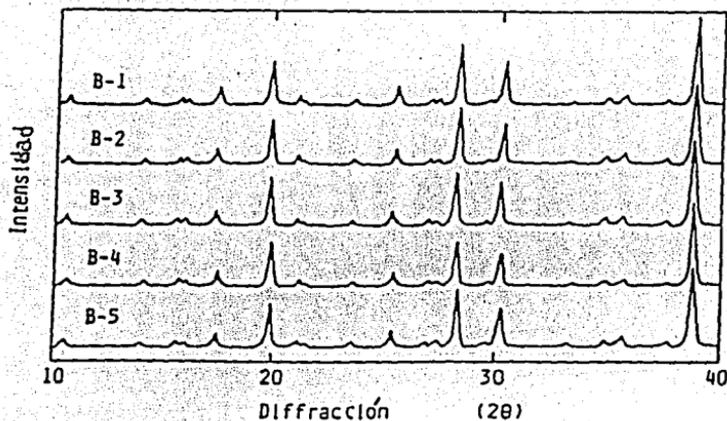
B-5



F III-K. Micrografía de exploración de electrones de granulados de ácido ascórbico II-1 mezclador de alta velocidad, B-2 lecho fluidizado, B-3 secado en spray, II-1 secado spray a 2ul/g, y B-5 secado en spray con diclorometano.

CAPITULO III

En estos granulados la superficie de los cristales, se fundieron completamente y se cubrieron con el aglutinante (Ver F II-L).



F III-L. Difracción de rayos x de granulados de ácido ascórbico B-1 mezclador de alta velocidad, B-2 lecho fluidizado, B-3 secado en spray, B-4 secado en spray a 2100 p, B-5 secado en spray con dióxido de silicio.

CAPITULO III

Los autores atribuyeron esto a la alta solubilidad del fármaco en la solución aglutinante, permitió que ocurriera tal cubierta, la disolución excesiva del fármaco llevó a una disminución en la compresibilidad.

CAPITULO IV

EFFECTO DE LA OPERACION DE SECADO SOBRE EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS

CAPITULO IV

EFEECTO DE LA OPERACION DE SECADO SOBRE EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS

4.1 GENERALIDADES

En algunos equipos de secado es común recurrir al aire caliente como vehículo portador de la humedad retirada del material. Tenemos así dos tipos de mecanismo: el primero es la transferencia de calor y el segundo la transferencia de materia, que van a determinar la marcha de la operación. En lo que se refiere a la transferencia de calor, no siempre se realiza por convección desde el aire vecino; sino que se presentan fenómenos de conducción y radiación, según sea la modalidad adoptada tendremos distintos equipos (53).

Las razones por las cuales los materiales se someten a esta operación pueden ser algunas de las siguientes:

- Reducción de costos de transporte y distribución
- Facilitar el manejo posterior del producto, tanto en su empaque como en su aplicación final.
- Conferir determinadas propiedades a un material.
- Preservar ciertos productos susceptibles de descomposición o corrosión en presencia de humedad, y/o atacar los envases.

CAPITULO IV

En general, el secado es el más caro de las operaciones puramente mecánica, por lo que es práctico eliminar la mayor cantidad de humedad posible en otros procesos antes de recurrir a la aplicación de calor.

$$\text{Humedad} = \frac{\text{masa del líquido}}{\text{masa del sólido seco}} = X$$

En el comercio suele utilizarse el % de la humedad como:

$$\% \text{ Humedad} = 10 \times 100 = \frac{1000}{1001} = 0.99 \times 100 = 99.9\%$$

4.1.1 DEFINICION

En la industria farmacéutica es la operación unitaria que consiste en la remoción de pequeñas cantidades de líquido contenido en un determinado material a partir de una fuente natural o artificial de calor (85).

CAPITULO IV

4.1.2 MECANISMO DEL SECADO

En el secado ocurren dos procesos simultáneos:

1) Transferencia de calor, Consiste en aportar el calor necesario para la evaporación de la humedad, lo que puede efectuarse por convección, desde la masa de aire caliente; por radiación, desde las paredes u otras partes del equipo; y por conducción, a través de los soportes que contienen al sólido y a través de este mismo.

2) Transferencia de materia, agua, desde la superficie del sólido hacia la fase gaseosa como vapor y en el interior del sólido hacia la superficie como líquido para reponer aquella, o como vapor para liberar el formado en el interior del sólido.

De los dos procesos, el más complejo y menos conocido es el segundo, existiendo varios mecanismos igualmente posibles y quizá se den varios de ellos en forma simultánea (53).

CAPITULO IV

4.1.3 TIPOS DE SECADORES

Secador por lotes. En bandejas, donde existe recirculación de aire más calor por convección, bandejas tipo tamiz.

Secador por vacío. El calor suministrado por conducción y radiación se utiliza para material termolábil, costoso y tóxico.

Secador continuo. Existen varios tipos: túnel, rotativo, tambor, a través de un secado por aspersión con aire caliente de entrada y aire húmedo de salida. Hay un tipo de secador con corriente de aire, al vacío y por congelación se sublima el agua y se logra la operación denominada liofilización (117).

4.2 ASPECTOS FARMACEUTICOS

La operación de secado esta asociada a la humedad de un material, esto es, a la cantidad de agua que posee en un tiempo determinado. Se puede considerar que el secado se cumple cuando se llega a la humedad de equilibrio, es decir cuando la humedad del material se mantiene constante. Inicialmente se encuentra mojada la superficie del material y sobre ella existe una película de agua continua, esta agua sin combinar podrá desarrollar una presión de vapor tan alta como la del agua común a la misma temperatura, por tanto esta agua sin combinar actúa como si el sólido no estuviera presente. La velocidad de secado es independiente del sólido, y es igual a la velocidad que tendrá una superficie líquida, para esto continuará mientras el agua continúe llegando a la superficie con la misma rapidez con que se evapora.

Cuando la superficie ya no está totalmente mojada, la humedad debe desplazarse desde el interior del sólido hasta la superficie, lo que provoca una caída en la velocidad de secado (53).

4.2.1 IMPORTANCIA EN FARMACIA

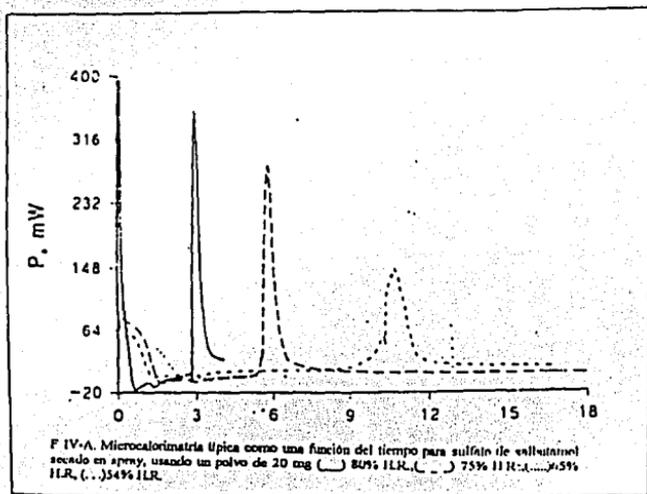
Dentro de la operación de secado la humedad es un factor muy importante y para ciertos materiales puede llevar a la necesidad de sacar el material o por el contrario, a trabajar en medio húmedo y este repercutir en la eficiencia, donde los valores normales están entre 85 y 95% de humedad relativa.

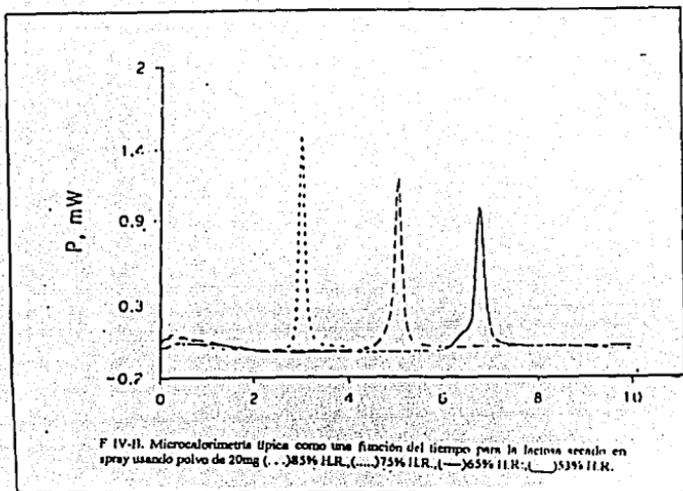
El punto más importante en el secado es pasar de una humedad 1 a una humedad 2 y determinar en que tiempo se va a realizar ese proceso.

Otro punto sería la descomposición del fármaco en presencia de humedad o favorecer otro tipo de reacciones, así como producir corrosión o descomposición de contenedores primarios (53, 112, 115).

4.3. CARACTERIZACION DEL ESTADO CRISTALINO DURANTE LA OPERACION DE SECADO

En 1995 Graham Buckton y colaboradores (112), estudiaron el cambio en la cristalinidad del sulfato de solbutamol por efecto del secado utilizando microcalorimetría isotérmica y monitoreando la cristalización de dicho fármaco. El dato se comparo con datos previos para la cristalización de lactosa por efecto del secado donde el cambio de calor para la cristalización fue significativamente menor para el sulfato de salbutamol que para la lactosa. El dato calorimétrico para la recristalización del material amorfo en el secado por aspersión del salbutamol se ve en la (F IV-A), y la de la lactosa en la (F IV-B).





CAPITULO IV

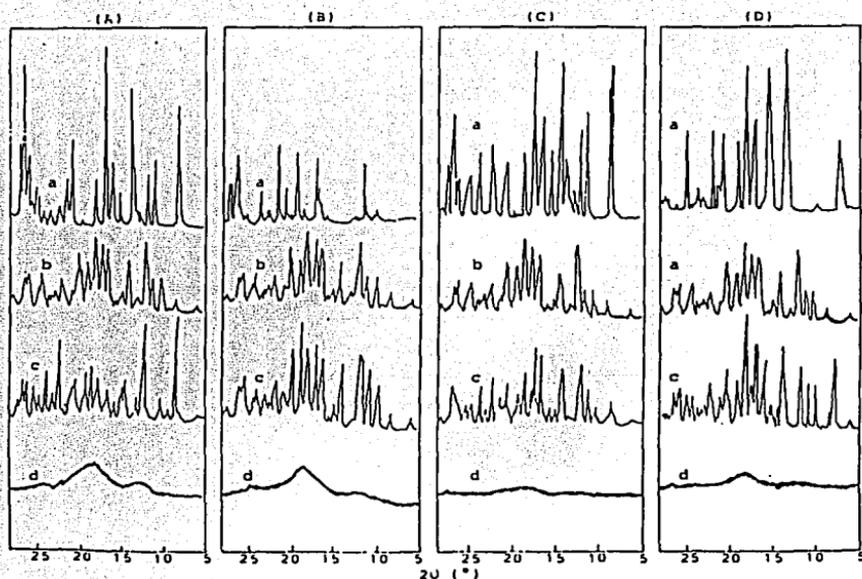
Los autores concluyeron así que la técnica de microcalorimetría isotérmica fue útil para la caracterización del material amorfo (118) y que asociada con un difractograma de rayos X, se incrementa la sensibilidad para usar esta técnica, que permitió estudiar pequeñas cantidades de material amorfo inducido durante el proceso, el cual puede originar cambios frecuentemente críticos al cumplimiento que debe cubrir un producto, además dar la oportunidad de monitorear como ocurre el proceso de cristalización o recristalización, tiempo de remoción de agua en el sólido, etc.

En 1989 Shan-Yang y colaboradores (115), realizaron la inclusión de fármaco (acetaminofén, indometacina, piroxicam y wafranina) con beta ciclodextrinas, preparados experimentalmente donde analizaron el efecto de secado. Estos productos fueron evaluados por difracción de rayos X, calorimetría de barrido diferencial y espectroscopia de I.R.

Observaron cambios en las propiedades farmacéuticas de las tabletas, debido al pequeño tamaño de partícula por la acción del secado; si embargo, los valores de disolución de los fármacos a partir de tabletas elaboradas por productos secos fueron rápidos con respecto a los comprimidos de fármaco puro y a la mezcla física de fármaco y beta ciclodextrinas. El valor de disolución aumentó en los productos por acción del secado, atribuible a la disminución del tamaño de partícula, a la alta energía del estado amorfo y a la formación de complejos.

CAPITULO IV

Los picos en los patrones de difracción de rayos X de los productos por acción del secado son menos intensos que los de los cristales originales, sin embargo, los productos inducidos al secado sin beta ciclodextrinas mostraron mayor intensidad en los picos de difracción de rayos X que con beta ciclodextrinas (Ver F IV-C).

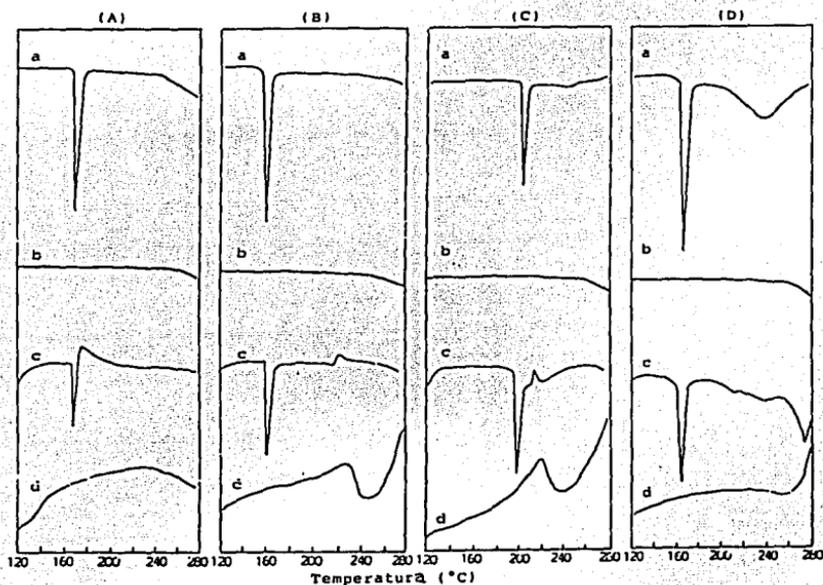


F IV-C. Patrones de difracción de rayos x de fármaco puro (a), beta-ciclodextrinas (b), mezcla física (c), y producto secado por spray (d) de fármaco con ciclodextrinas. (A) series de acetaminofen, (B) series de indometacina, (C) series piroxicam, (D) series warfarin.

CAPITULO IV

Este resultado indicó que los cristales del fármaco fueron convertidos a su forma amorfa debido a la rápida cristalización en presencia de beta ciclodextrinas.

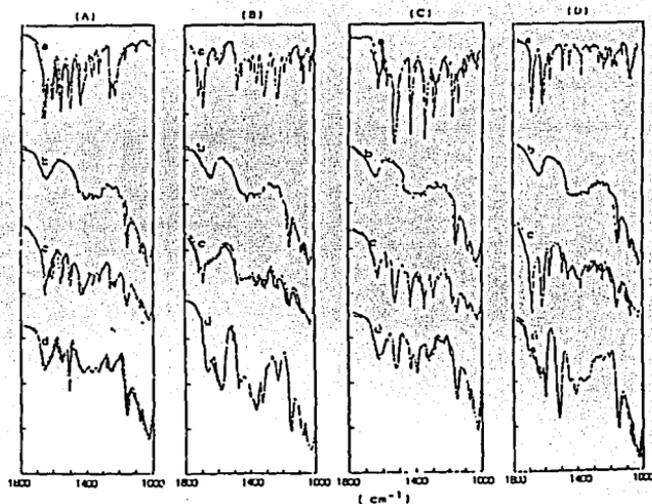
Los termogramas de CBD mostraron picos endotérmicos de los fármacos (a, c), debido a la fusión de los cristales del fármaco por efecto del secado. En (d) la desaparición de los picos endotérmicos de los productos secos lo atribuyeron a el estado amorfo o a la formación de complejos de inclusión o a ambos (Ver F IV-D).



F IV-D. Termogramas de CSD de fármaco puro (a), beta-ciclodextrinas (b), mezcla física (c), y producto secado por spray (d) de fármaco con beta-ciclodextrina (A) series de acetaminofen, (B) series de indometacinas, (C) series de piroxicam, (D) series warfarina.

CAPITULO IV

El espectro I.R. de los sistemas fármaco-ciclodextrinas, mostró unos picos de absorción de I.R. en cada producto seco, que fueron diferentes a partir de la mezcla física de fármaco y beta ciclodextrina, debido a la formación de complejos de inclusión. En la banda 1568/cm del grupo amida $\text{C}=\text{O}$ del acetaminofen que fue cambiado a 1555/cm por puentes de hidrógeno intermolecular en productos secos. La banda a 1716 /cm lo atribuyeron a el grupo carbonil $\text{C}=\text{O}$ de indometacina, esta banda fue cambiada a 1666/cm debido a la formación de puentes de hidrógeno intermolecular, entre indometacina y beta ciclodextrina. El grupo fenol OH a 1180/cm para el piroxicam también cambió a 1154/cm por el enlace de hidrógeno intermolecular en productos secos. La consolidación de la banda carbonil de warfarina cambio de 1688/cm a 1697/cm por la formación de complejos de inclusión (Ver F IV-E).



F IV-E. Espectro infrarrojo de fármaco puro (a), betaciclodextrinas (b), mezcla física (C), y producto secado por spray (d) de fármaco con beta-ciclodextrinas (A) series de acetocáinofen, (b) series de indometacina, (C) series de paroxicam, (D) series de warfarina.

CAPITULO IV

4.3.1 EFECTO DEL SECADO EN LAS PROPIEDADES DE COMPRESION DE TABLETAS EFERVESCENTES

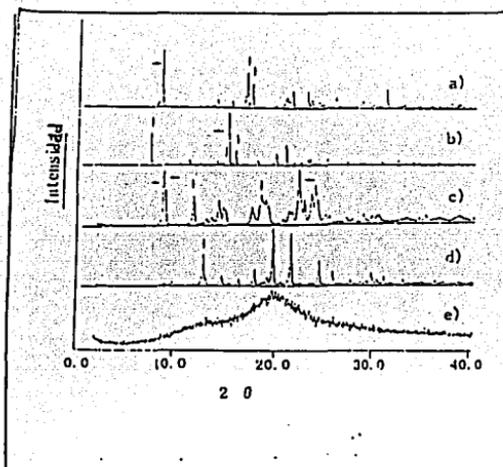
En 1988 Saleh, S.H. y colaboradores (119), trabajaron sobre la ventaja del secado para la elaboración de tabletas efervescentes, con el fin de eliminar la mala fluidez y baja compresibilidad del bicarbonato de sodio. Algunos aditivos como polivinilpirrolidona y sílice fueron usados con el fin de obtener una compresión directa de el bicarbonato de sodio. El preparado de bicarbonato de sodio mostró buenas características de compresión por efecto del secado (Ver F IV-F).

Tipo	Fuerza de compresión (dN)	R	Dureza (kg)	Fuerza para tabletas de dureza 6Kg.
Bicarbonato de sodio original	1 855	0.88	1.5	6 324
	3 028	0.90	3.4	
	4 415	0.92	4.8	
	6 117	0.92	5.4	
Bicarbonato de sodio secado por asperación	486	0.83	2.6	847
	709	0.82	4.8	
	817	0.83	5.9	
	1 234	0.83	9.4	

F IV-F. Las características de compresión del bicarbonato de sodio normal y por secado spray.

CAPITULO IV

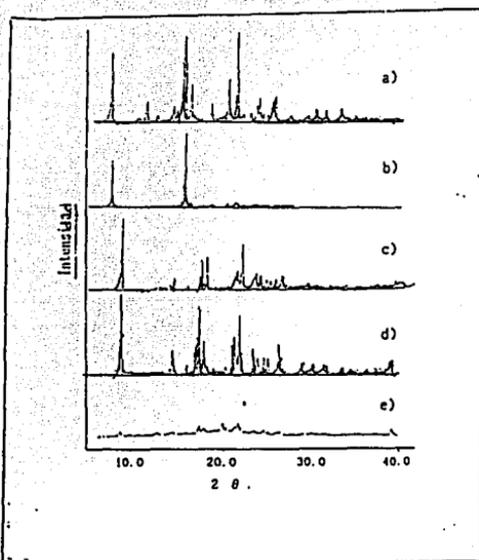
Paralelamente, en 1997, Koichi Y. y colaboradores (140), analizaron además del comportamiento térmico del lactitol por efecto de la molienda, hicieron un estudio de las condiciones de temperatura y humedad relativa que deberían tener las formas mono, dihidratadas y amorfas de lactitol para su almacenamiento, controlando así la degradación (Ver F IV-G).



F IV-G. Patrones de Difracción de rayos x de cinco formas sólidas de Lactitol (a) monohidrato, (b) dihidrato, (c) anhidro A, (d) anhidro B, (e) forma amorfa.

CAPITULO IV

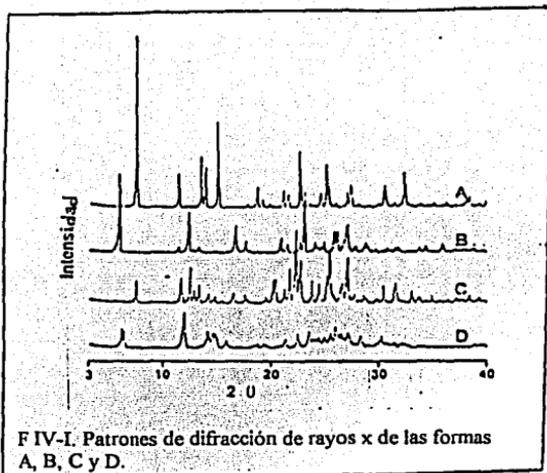
Las cinco formas sólidas de Lactitol almacenadas en un rango de HR de 12 a 93% a 25°C durante 14 días mostraron cambios particulares cuando fueron identificadas por rayos X. La forma monohidratada cambio a dihidrato a 90% de HR, la forma dihidratada mostró una variación de peso, a 12% de HR disminuyó, y a 93% de HR aumentó. La forma anhidra A mostró una tendencia como la forma monohidratada a 90 % de HR, y el anhidro B también mostró un comportamiento de la forma monohidratada a 75% de HR. Por último la forma amorfa a 12% de HR mostró pequeños picos similares a la forma monohidratada que se volvieron más evidentes al aumentar la humedad relativa (Ver F IV-H).



F IV-H. Patrones de difracción de rayos x de cada forma de Lactitol después de ser guardada a diferentes humedades relativas a 25°C durante 14 días (a) monohidrato 90% HR, (b) dihidrato 12% HR, (c) anhidro A al 90% HR, (d) anhidro B al 90% HR, (e) amorfo a 12% HR.

CAPITULO IV

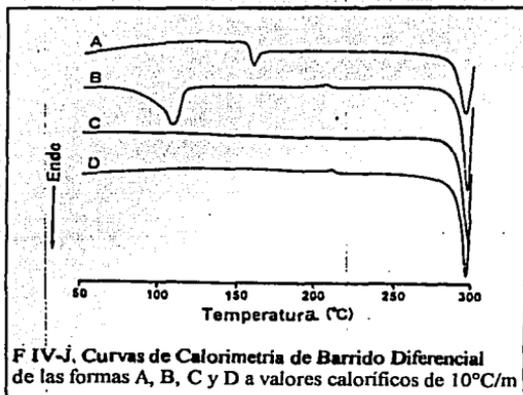
En 1997 Shusei Ito y colaboradores (143), hicieron la caracterización de polimorfos e hidratos de GK-128, serotonina 3 a través de difracción de rayos X y CBD. Los autores demostraron como se pueden diferenciar estructuras cristalinas y así clasificarlas en formas hidratadas y anhidras (Ver F IV-I).



F IV-I. Patrones de difracción de rayos x de las formas A, B, C y D.

CAPITULO IV

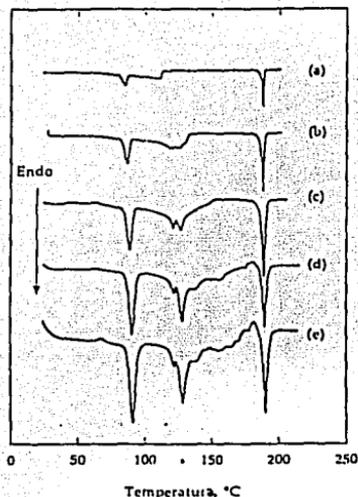
En la CBD de las formas polimórficas A y B mostraron una endoterma a los 160 y 110°C respectivamente debido a la deshidratación, donde en un análisis de TG se comprobó este fenómeno de GK-128. Después de la deshidratación tienen el mismo comportamiento que las formas C y D, de manera respectiva mostraron una endoterma a 295°C las cuales son formas anhidras (Ver F IV-J).



F IV-J. Curvas de Calorimetría de Barrido Diferencial de las formas A, B, C y D a valores caloríficos de 10°C/m

CAPITULO IV

En 1997 Jun Han y colaboradores (144) estudiaron la deshidratación de la carbamazepina deshidratada, (CBZ.H₂O), por efecto de la temperatura como una variable en el método de CBD. Observando que al aumentar la temperatura hasta 150°C aumentó la cristalinidad de la gamma-CBZ, así como la disminución de los picos de la beta-CBZ a 2.5°C/min hubo una deshidratación-vaporización de 115°C a 5°C/min la vaporización fue completada. En 10°C/min los eventos del cambio se apreciaron mejor, a 15 y 20 la vaporización no fue terminada (Ver F IV-K).



F IV-K. Calorimetrías de Barrido Diferencial de Carbamazepina dihidratada a diferentes valores caloríficos (a) 2.5°C/min., (b) 5°C/min. (c) 10°C/min. y (e) 20°C/min. a presión constante de 100 psi.

CAPITULO V

EFFECTO DE LA OPERACION DE COMPRESION SOBRE EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS

CAPITULO V

**EFECTO DE LA OPERACION DE COMPRESION SOBRE
EL ESTADO CRISTALINO DE LOS FARMACOS**

5.1 GENERALIDADES

La operación de compresión ha sido de gran uso en métodos de producción, especialmente en la industria química farmacéutica, la cual ha contribuido, a su vez, con desarrollos técnicos y estudios básicos de los problemas que se presentan durante la compresión. Los comprimidos que actualmente se elaboran parten de los mismos principios con que se fabricaban, pero con la tecnología actual se han implementado equipos cada vez más perfeccionados gracias a sistemas automatizados para la producción de comprimidos.

La facilidad de esta forma posológica para administrar fármacos que son activos por la vía oral, resulta una serie de virtudes propias de ella: dosificación exacta, caracteres organolépticos, administración única y caracteres farmacotécnicos que los hacen atractivos para el técnico, tales como: pocas incompatibilidades entre los componentes, mejor conservación, elegancia farmacéutica y fácil identificación como lo son las letras, palabras, ranuradas, números, colores o combinaciones entre estos. Algunas limitaciones alejan a los comprimidos de la forma posológica ideal, y aunque es posible minimizarlas, puede que en alguna circunstancia se vuelvan inconvenientes, ya que no pueden administrarse a lactantes, y personas en estado de gravedad o coma (91).

CAPITULO V

5.1.1 DEFINICION

En la industria farmacéutica es la operación unitaria encargada de disminuir el volumen de un polvo o granulado bajo la influencia de una presión ejercida sobre este material (85).

5.1.2 ETAPAS DE LA COMPRESION

Buscando todas las ventajas de una forma farmacéutica sólida, especialmente en lo que se refiere a estabilidad física y química, los fármacos que ya pasaron por operaciones unitarias tales como: la molienda, el mezclado, el granulado, el secado y la compresión donde surgirán fenómenos de fricción entre sólidos, y que ellos serán múltiples entre partículas o gránulos entre sí, así como entre las piezas metálicas (punzones, matrices)

El comprimido terminado deberá revertirse progresivamente a las unidades estructurales que lo forman, es decir, se disgregue con rapidez en las partículas de polvos iniciales para su mejor biodisponibilidad.

Durante la fabricación de comprimidos la tolva de alimentación llena a las matrices (llenado en cascada), el punzón superior ejerce presión sobre el material y el punzón inferior soporta dicha fuerza (consolidación), dando lugar a dos tipos de deformación (elástica y plástica), y por último esta la expulsión o salida del comprimido (91).

5.2 ASPECTOS FARMACEUTICOS

El monitoreo en la compresión ayuda a seguir la evolución o conducta de un comprimido en su estructura interna, ya sean sus principios activos o excipientes y la serie de fenómenos que pueden desencadenarse durante esta operación, sobre todo en la etapa final, ya que la característica principal de esta fase de la compresión, es la generación y propagación de fracturas internas que se dan como resultado de la liberación de estrés interno, expansión directa que depende a su vez de la naturaleza plástica, elástica o quebradiza de la sustancia que se esté manejando (134). Y esto a su vez depende de las condiciones de operación (velocidad, fuerza de compresión, temperatura, etc.), de las propiedades físicas del material (porosidad, humedad relativa, tipo de cristal, volumen de poro interparticular, área superficie del poro y propiedades cohesivas (135-136).

CAPITULO V

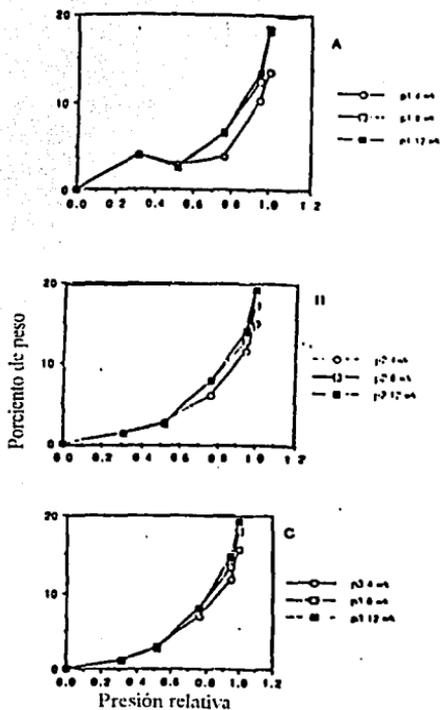
Las formas amorfas de los fármacos, también pueden ayudar a mejorar las propiedades de compresión, así como para obtener un determinado tamaño de partícula (137).

5.3 FACTORES QUE SE VEN AFECTADOS DURANTE LA COMPRESION

En 1995 Chistianah, M.A. y colaboradores (127), evaluaron la cristalinidad y liberación de fármaco, teofilina hidrofílica, almacenados bajo condiciones variables de humedad, usando difracción de rayos X, calorimetría de barrido diferencial y un análisis de disolución.

Una formulación de tableta que contenía hidroxipropilmetil celulosa, celulosa microcristalina y estearato de magnesio fue comprimida a una presión de 194.8 y 274 Mpa y almacenados a 23°C durante 3 meses a diferentes valores de %H.R. a rangos de 31-100%.

Las isotermas de todas las tabletas estudiadas, indicaron absorción de grandes cantidades de humedad relativa a HR>52% (Ver F V-A).



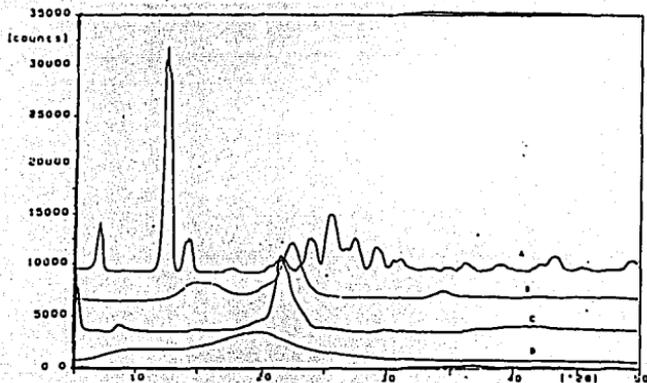
F V-A. Isotermas de sorción de humedad de tabletas de teofilina comprimidas directamente durante su almacenamiento.

CAPITULO V

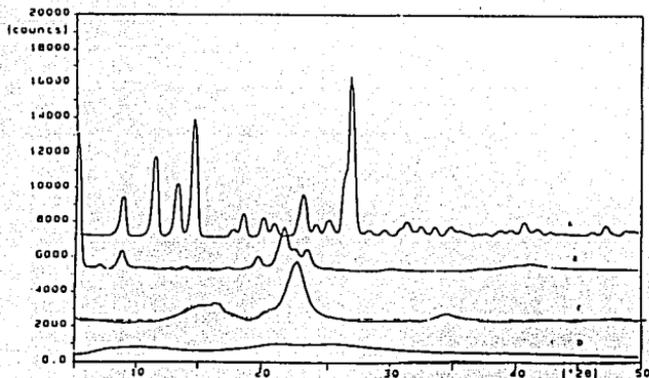
Los patrones de difracción de rayos X de las tabletas almacenadas a $HR \leq 52\%$ no indicaron cambios en la cristalinidad después de 3 meses, periodo de almacenaje de las tabletas a $HR > 52\%$, los picos de teofilina monohidratada almacenada durante un mes mostró características de teofilina anhidra, ya que los picos disminuyeron, así como los picos correspondientes a pseudopolimorfos de estearato de magnesio también se presentaron (Ver F V-B, F V-C, F V-D, F V-E).



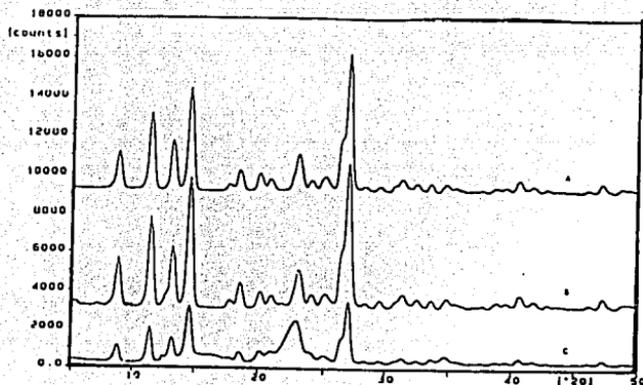
F V-B. Patron típico de difracción de rayos x del polvo de tabletas de teofilina comprimidas directamente, almacenadas a 52% de HR, durante tres meses.



F V-C. Patrones de difracción de rayos x de polvo de componentes individuales de la formulación de la tableta (A) teofilina, (B) CMC, (C) estearato de magnesio, (D) MUSC.

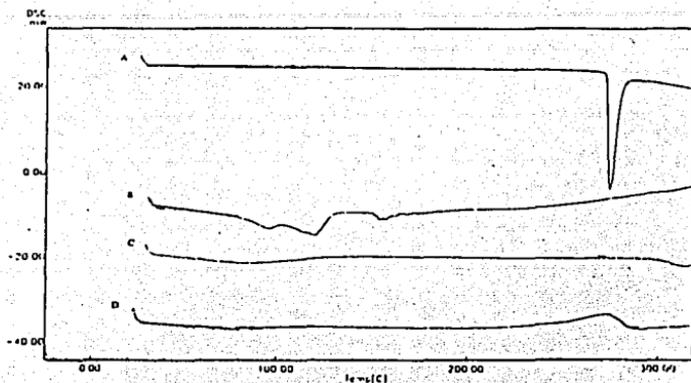


F V-12. Patrones de difracción de rayos x de polvo de componentes individuales de la formulación de la tableta hidratada al 100% HLR por una semana (A) teofilina, (B) estearato de magnesio, (C) CMC, (D) HPMC



F V-11. Patrones de difracción de rayos x de polvo de mezclas físicas binarias de los componentes de la formulación de tableta hidratada al 100% de HLR durante una semana (A) Teofilina/CMC, (B) Teofilina/Estearato de magnesio, y (C) Teofilina/HPMC.

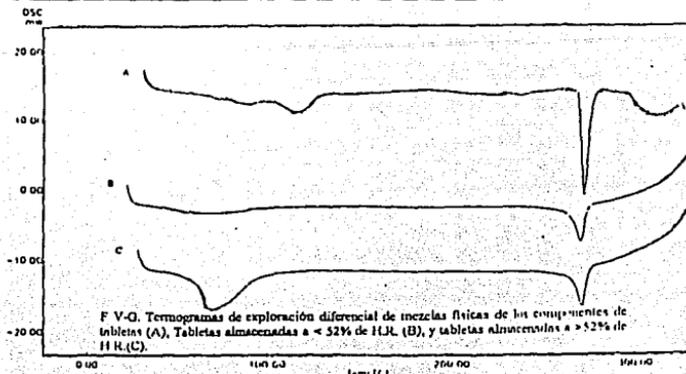
CAPITULO V



F V-F. Termogramas de exploración diferencial de componentes puros (A) Teofilina anhidra, (B) Esterato de magnesio, (C) Celulosa microcristalina, (D) Hidroxipropilmetilcelulosa.

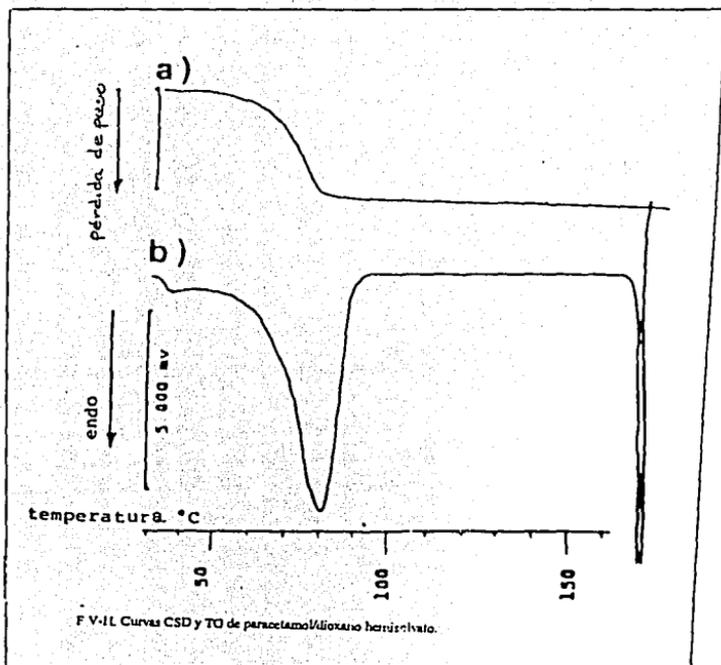
El análisis del termograma de barrido diferencial de las tabletas almacenadas a HR<52% reveló sólo el pico endotérmico de teofilina a 277°C, el periodo de tabletas almacenadas a HR>52%, el pico endotérmico de teofilina y el pseudopolimorfo del estearato de magnesio se presentó a 72°C (Ver F V-F, F V-G).

CAPITULO V



Los autores concluyeron que la absorción de humedad o forma cristalina no se ve afectada por la fuerza de compresión. La liberación de fármaco disminuyó conforme aumentaba la fuerza de compresión y/o se vuelve inconsistente como resultado de la formación de la teofilina monohidratada menos soluble, hidratación parcial de la MCC y gelación de la HPMC, y esta liberación se dirige por un mecanismo de difusión lenta. En 1993 J.M. Fachaux y colaboradores (128), realizaron un trabajo para mejorar la capacidad de compresión del paracetamol por compresión directa, a través de un proceso de solvatación/desolvatación; donde se recrystalizó en dioxano, seguido de un proceso de secado adecuado. Los cristales poliédricos obtenidos exhibieron un modelo estructural parecido, esta textura induce a la plasticidad y a un gran mejoramiento en su compresibilidad, y en contraste al proceso usual hidratación,

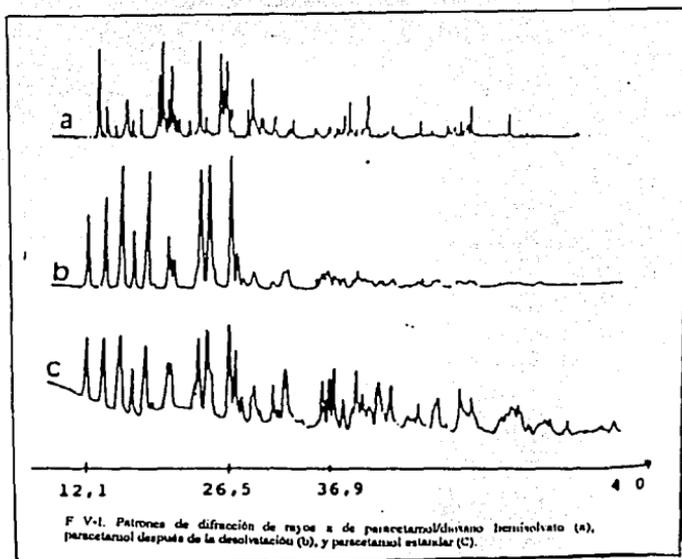
deshidratación, la ventaja de éste proceso es resultado de una forma desolvatada estable. La solvatación/desolvatación fue estudiada mediante termogravimetría, los termogramas de los cristales que fueron impregnados con dioxano se describen en (Ver F V-H).



CAPITULO V

Después de la disminución y progresiva pérdida de masa de el solvente interparticular, los autores proponen que pudo deberse a una rápida pérdida en la masa del 22% entre 50 y 80°C correspondiente a la estequiometría de la solvatación de un hemisolvato.

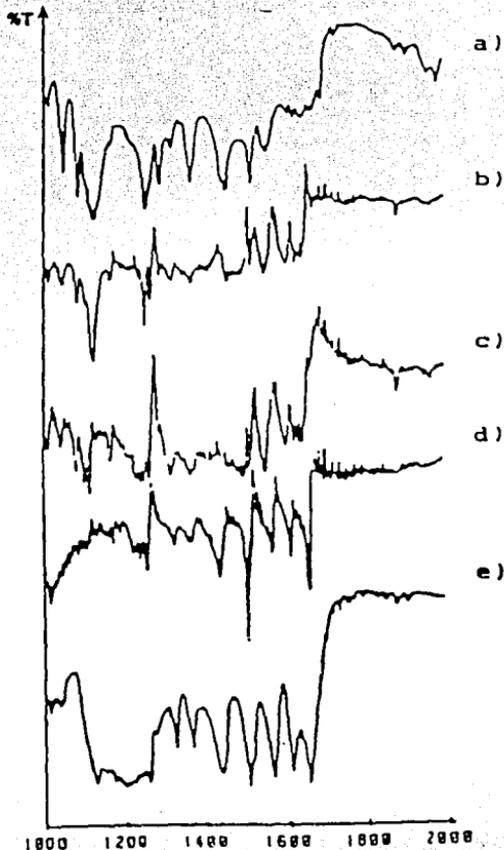
Una molécula de dioxano se une con dos moléculas de paracetamol. Este fenómeno corresponde a la larga endoterma en la CBD. La caracterización del hemisolvato paracetamol/dioxano se realizó por difracción de rayos X (Ver F V-I).



CAPITULO V

El patrón de difracción del paracetamol fue el mismo que para el estándar de paracetamol comercial junto con los solventes utilizados para su obtención.

La evolución del espectro infrarrojo durante el proceso de evaporación reveló la transformación de una estructura original en la fase sólida (Ver F V-J).



F V-J. Evolución del espectro infrarrojo del paracetamol/dioxano bencénico durante el proceso de evaporación.

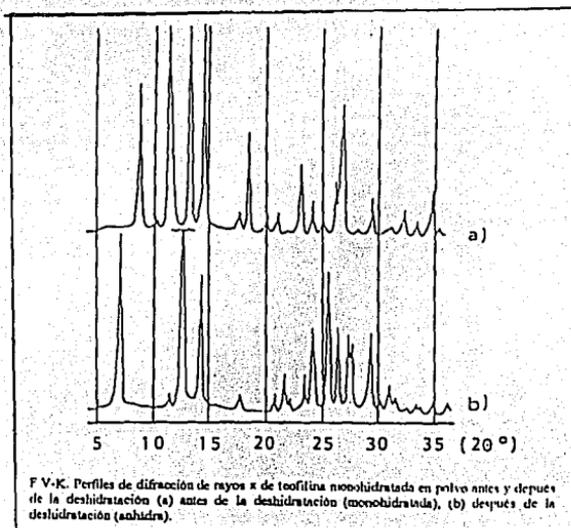
CAPITULO V

La difracción (a) se debió esencialmente a el ligado de dioxano, pero hay pequeñas bandas en la región 1600-1700/cm. Si una de las bandas es asignada a el paracetamol disuelto 1690/cm y otras que vuelven en el espectro no se debió a el paracetamol cristalino.

Posteriormente el solvente desaparece pero el espectro a ese tiempo es completamente diferente a partir del paracetamol (128).

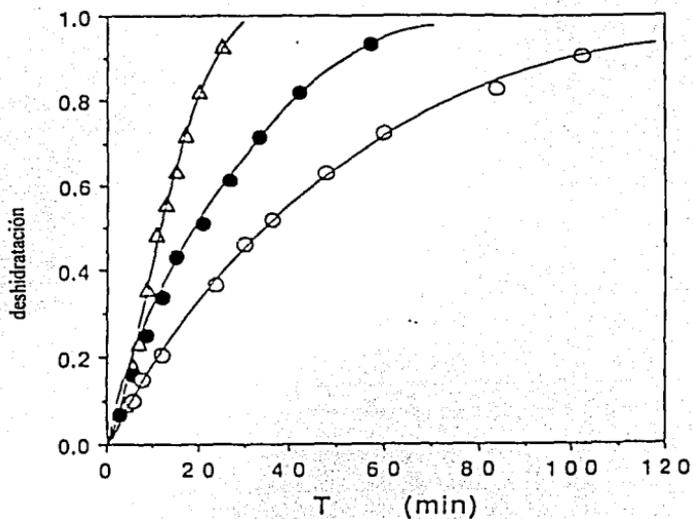
Al final del proceso es posible mostrar la apariencia de bandas de paracetamol antes que se complete la transformación del espectro que es muy rápida, y por último el espectro que es referencia del paracetamol (129-130).

En 1993 Makoto Otsuka y colaboradores (131), estudiaron el efecto de la presión de tableteado, así como el factor geométrico (espesor y diámetro), de tabletas de teofilina monohidratada, sobre la cinética de su hidratación (Ver F V-K).



CAPITULO V

Los autores encontraron que el valor de deshidratación de tabletas con 2cm de diámetro, disminuyó con aumentar la presión en el tableado y el valor de la deshidratación de la tableta también dependió sobre la forma que esta tenía. Las tabletas de 2cm de diámetro se deshidrataron más rápido que las tabletas con 1cm de diámetro (Ver F V-L).

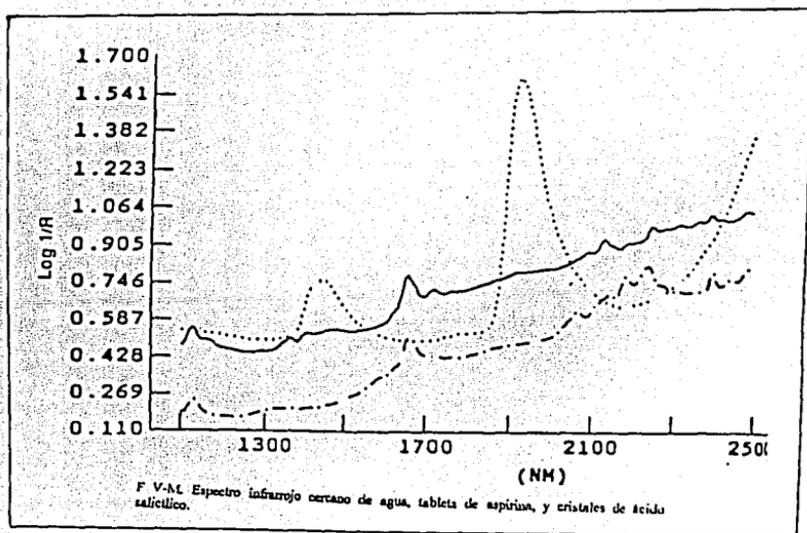


F V-L. Efecto de las formas de dosificación sobre la deshidratación de tabletas de teofilina monohidratada.

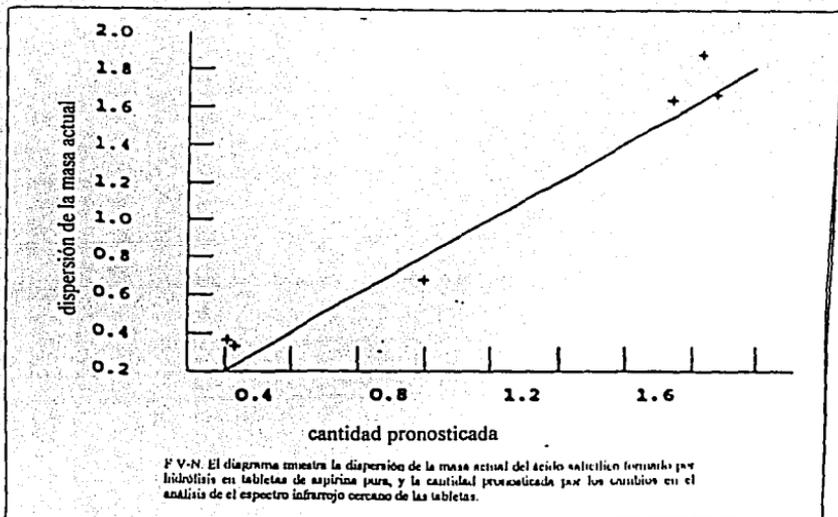
CAPITULO V

Los autores concluyeron, que el grosor de la tableta y la presión en el tableteado fueron factores importantes que afectaron el mecanismo de deshidratación.

En 1990 James K. y colaboradores (132), propusieron un método no destructivo de análisis infrarrojo para la determinación de productos de degradación, en específico aspirina, como una técnica útil dentro del control de calidad. Donde cambios en las tabletas individuales fueron correlacionados a (1) el tiempo de humectación, (2) la masa de agua absorbida por las tabletas y (3) la masa de ácido salicílico formado por hidrólisis (catálisis básica) de ácido salicílico (Ver F V-M).

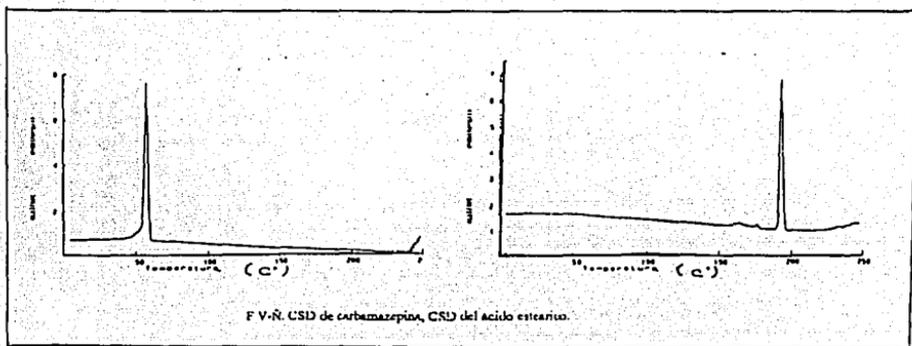


La descomposición de estas tabletas intactas fueron seguidas por un modelo de regresión que relaciona 2 variables: el valor del espectro infrarrojo, y la masa de degradación de producto formado, además de predecir: el tiempo máximo de hidratación de las tabletas, la masa de agua absorbida y la masa de ácido salicílico formada de la tableta (Ver F V-N).



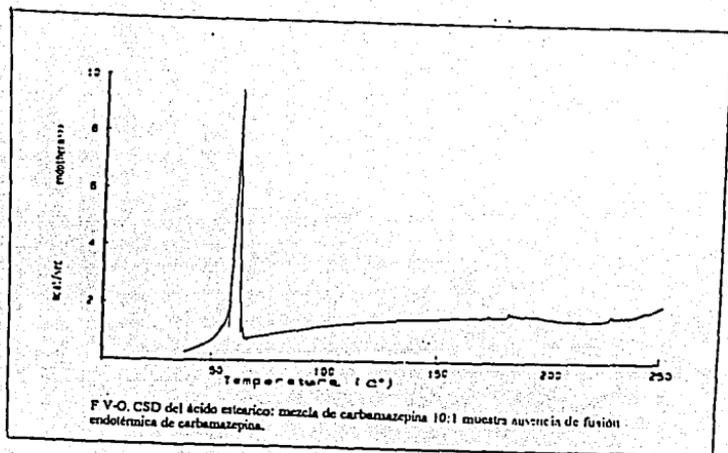
CAPITULO V

En 1989 G.P. Matteus y colaboradores (133), mostraron la cristalización de carbamazepina en superficies con ácido esteárico, a temperaturas elevadas entre 50 y 80°C; en el cual este efecto no fue observado a 35°C o en tabletas que no contenían ácido esteárico (Ver F V-Ñ).



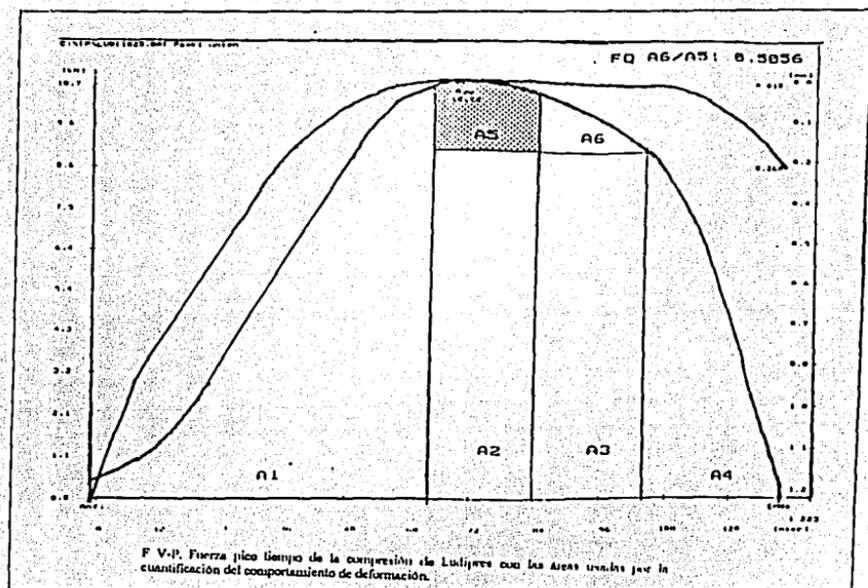
CAPITULO V

Los autores concluyeron que este fenómeno no se debió a la recrystalización de carbamazepina, sino que probablemente a la solución, o en ácido esteárico fundido que dio una alternativa del mecanismo de crecimiento de un cristal a el más común fenómeno de agua transmitida (Ver F V-O).



CAPITULO V

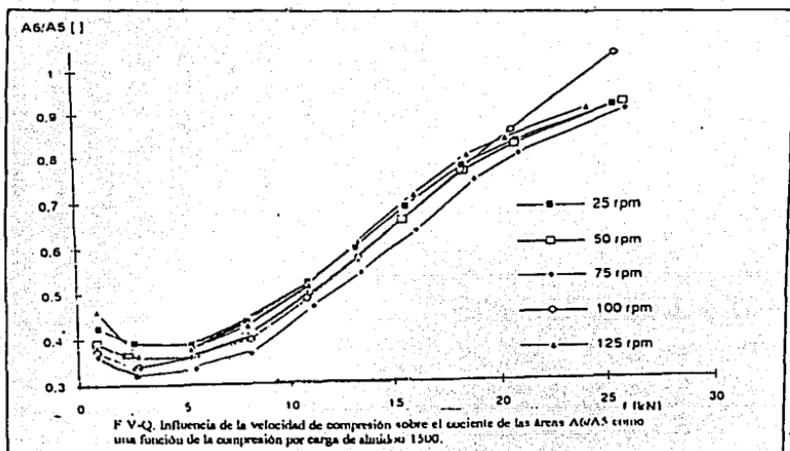
En 1993 Peter J. Vogel y colaboradores (129), probaron como afecta la fuerza de compresión y la velocidad de tableteo sobre los mecanismos de deformación de fármacos, los cuales se evaluaron a través de curvas de tiempo fuerza (Ver F V-P).



CAPITULO V

Los autores encontraron que la velocidad de la tableteadora mostró tener solamente una pequeña influencia sobre el comportamiento de compactación (Ver F V-Q).

La influencia de la carga de compactación fue interpretada como una porción aumentada de deformación elástica

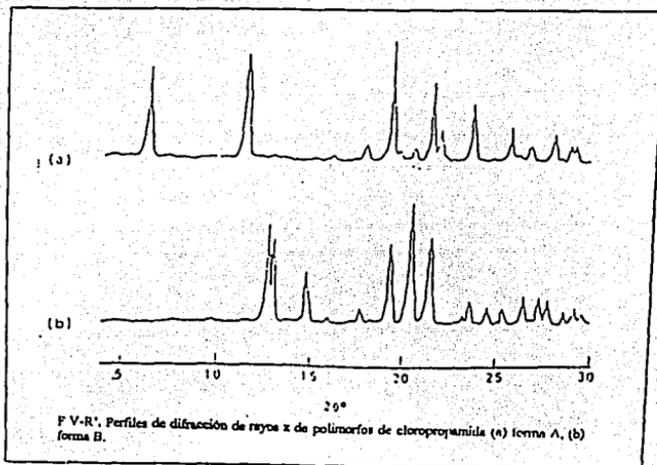


CAPITULO V

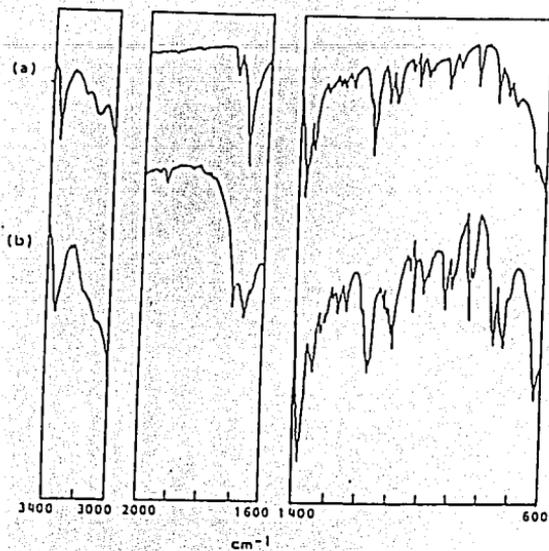
La fuerza de compresión no describe solo una cuantificación del comportamiento de la deformación plástica o quebradiza, sino una detección de relajación elástica que se presentó, pero también una descripción de la disposición a reducir la porosidad.

5.3.1 MONITOREO, IDENTIFICACION Y CARACTERIZACION DE POLIMORFOS DURANTE LA COMPRESION

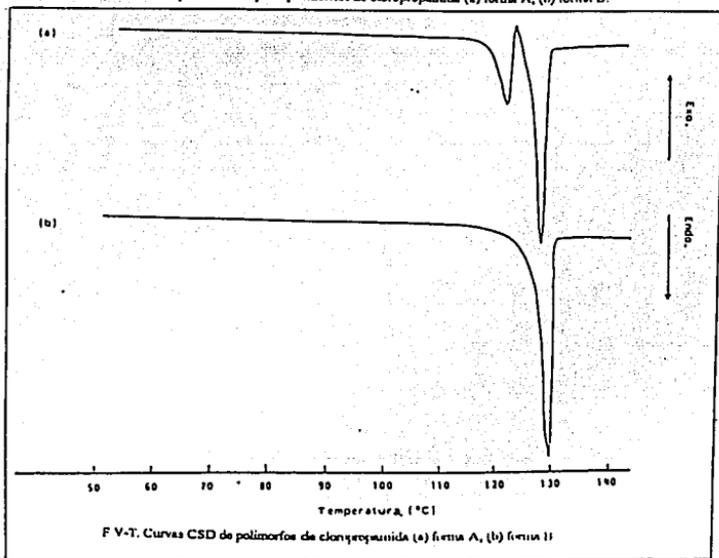
En 1993 Makoto Otsuka y colaboradores (130), estudiaron los efectos de la temperatura ambiental y la energía de la compresión, sobre la transformación polimórfica, durante el tableado de cloropropamida, por medio de difracción de rayos X, como apoyo para determinar la degradación polimórfica (Ver F V-R, F V-S, F V-T).



CAPITULO V



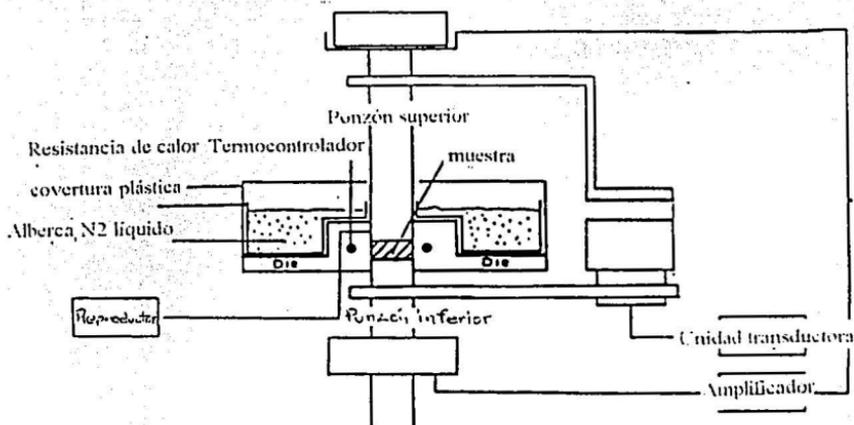
F V-S. Espectro infrarrojo de polimorfos de clorpropamida (a) forma A, (b) forma II.



F V-T. Curvas CSD de polimorfos de clorpropamida (a) forma A, (b) forma II)

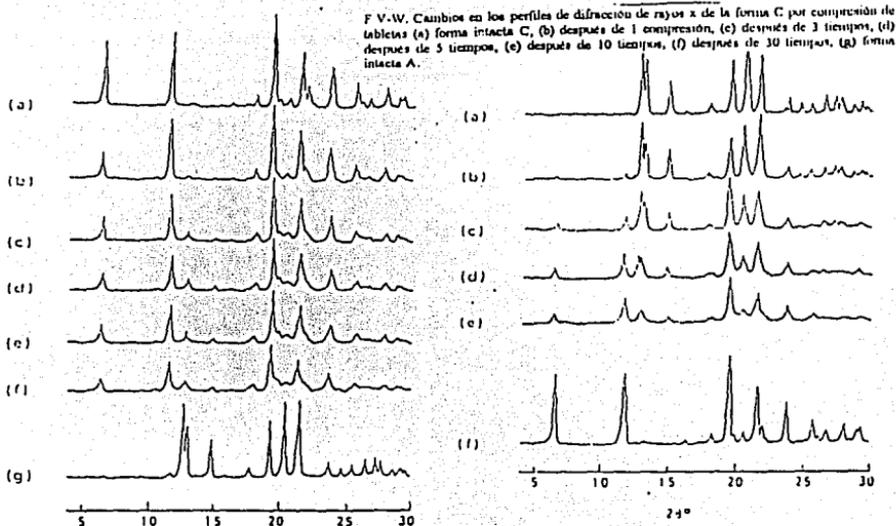
CAPITULO V

Las formas A y C, fueron comprimidas a 196 Mpa en un primer método, la compresión fue repetida de 1 a 30 veces donde los resultados de las formas A Y C propuestas se transforman mutuamente (Ver F V-U).



F V-U. Diagramas de bloque de los aparatos de compresión de las tabletas.

Y el contenido de esas formas A y C alcanzan el equilibrio aproximadamente a 10 J/g de energía de compresión después de 10 periodos. Después de 30 periodos el contenido de A, C y la forma sólida no cristalina fue casi constante en un 45, 23 y 30% respectivamente (Ver F V-V, F V-W).

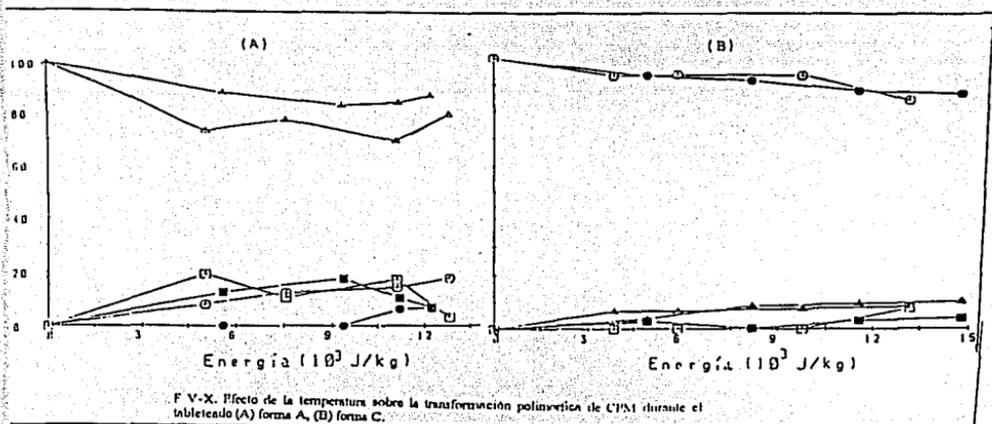


F V-V. Cambios en los perfiles de difracción de rayos x de la forma A por compresión de tabletas (a) forma intacta A, (b) después de 1 compresión, (c) después de 3 tiempos, (d) después de 5 tiempos, (e) después de 10 tiempos, (f) después de 30 tiempos, (g) forma intacta C.

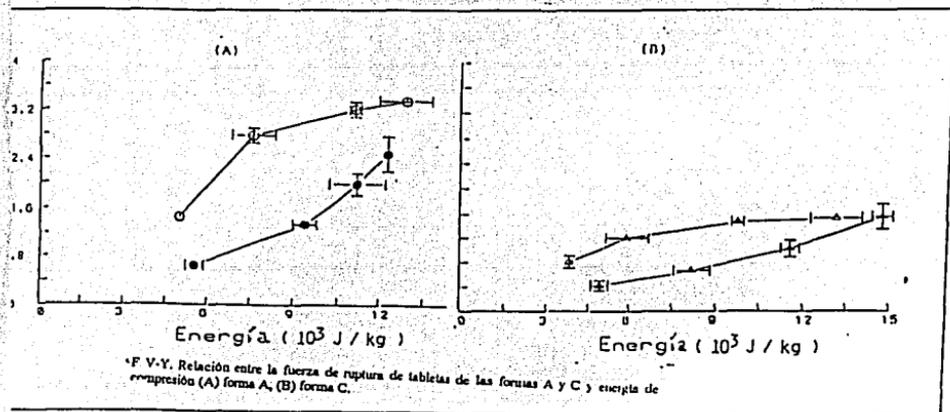
En un segundo método, una tableteadora con temperaturas de 0 a 45°C, la cantidad de la forma C se transformó a partir de la forma A a 45°C, y la cantidad de la forma A se transformó a partir de la forma C a 45°C siendo la misma energía de compresión a 0°C. Esto mostró que la estabilidad mecanoquímica de la forma A fue afectada por la temperatura de compresión, periodo en que la forma C fue independiente de la temperatura (Ver F V-X).

CAPITULO V

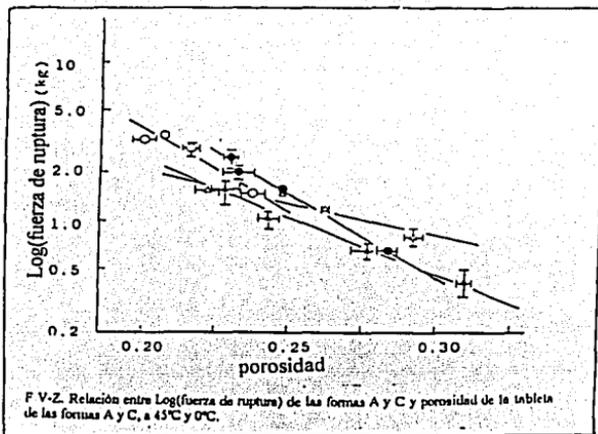
La fuerza de ruptura (FR) de la forma A fue cercana a dos periodos (Ver F V-Y).



La fuerza de ruptura (FR) de la forma A, fué cercano a dos periodos.(Ver FV-Y)



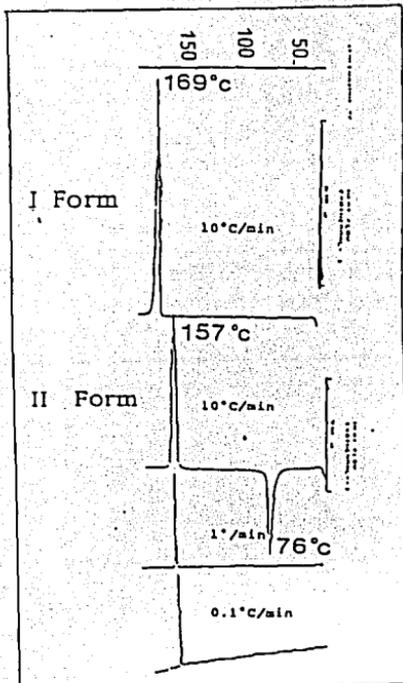
La relación entre el Log (FR) de las tabletas comprimidas de la forma A de 0 a 45°C, y la porosidad, mostraron líneas rectas con la misma pendiente de las tabletas de la forma C a 45°C, fue menor que la comprimida a 0°C (Ver F V-Z).



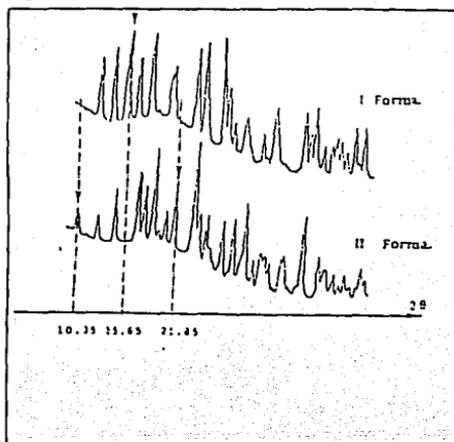
Considerando estos resultados se presenta el mecanismo de la transformación de las formas A y C durante la compresión como sigue : A o C se convirtieron en sólidos no cristalinos (amorfos) por energía mecánica y por lo tanto el fue transformado en la forma A o C, la transformación de toda forma se vio afectada por la temperatura ambiental.

CAPITULO V

En 1996 Martino P. Di y colaboradores obtuvieron un polimorfo por medio de una recristalización. Esta necesidad surgió por que el paracetamol posee una estructura cristalina de tipo monoclinica con arreglo molecular que presenta una construcción rígida, y por consiguiente con pocas características de compresión. En dicha recristalización obtuvieron una estructura de tipo ortorrómbico con un arreglo físico con más planos deslizables entre ellos, dando este polimorfo buenas características de compresión. Finalmente concluyeron con mezclas de polimorfos, el monoclinico en un 80% y el ortorrómbico en un 20%. Se manejo mayor porcentaje para el polimorfo más estable, y así mantener las características de compresión deseadas (Ver F V-A', F V-B').



F V-A'. Gráficas de Calorimetría de Barrido Diferencial de las formas I y II del paracetamol.



F V-B'. Valores de las características de compresión del polimorfo de paracetamol II ortorombico.

CONCLUSIONES

Se realizó una investigación bibliográfica selectiva donde el número de revistas consultadas fue de 145, comprendidas entre los años 1983 a 1998. Esta información fue obtenida a través de base de datos, bibliotecas y hemerotecas la cual se selecciono y clasificó por operación unitaria. De la información obtenida se pueden extraer las siguientes conclusiones:

-Cada vez es más grande el número de trabajos de investigación referentes al estudio del estado sólido en la farmacia industrial.

-De las operaciones unitarias estudiadas se evidenció como las operaciones donde se ve afectado de una manera importante el estado sólido son la molienda y la compresión, otro tipo de alteración que se ha observado en estos estudios son la pérdida de la cristalinidad, la transformación polimórfica de una forma cristalina a otra, así como la inclusión de fármacos. Los cuales pueden generar cambios en su solubilidad, valor de disolución, efecto terapéutico y biodisponibilidad del fármaco. Considerando como estas variables pueden ser afectadas a partir del tipo de cristal que resulte en una operación determinada, podemos obtener una forma farmacéutica sólida que ofrezca todas las normatividades de un producto con calidad. Las modificaciones en el estado sólido por las diferentes operaciones son función de diversas variables presentes en los procesos tales como lo es la temperatura, humedad, las cuales juegan un papel fundamental para la ocurrencia de esos cambios.

A través de los métodos de análisis instrumental se encontró que los más utilizados para evidenciar los cambios que sufren los fármacos son: La difracción de rayos X, La calorimetría de barrido diferencial y la termogravimetría.

El presente trabajo puede ser utilizado como una fuente de consulta de fácil acceso sobre el tema para todos aquellos profesores, investigadores y alumnos que esten interesados en profundizar en el tema.

BIBLIOGRAFIA Y HEMEROGRAFIA

INTRODUCCION

1. Seltz, Frederick and Turnbull D; Solid State Physics, Vol. 6, Advances in Research and Applications, Academic Press, (1988)
2. Mckelvey. P.J., Fisica del estado sólido y semiconductores, Limusa, (1987)
3. Glazer, A.M., and Burns G; Space Groups for solid state, Academic Press, Second Edition (1990)
4. Davidov, A.S. Teoria del sólido, Mir Moscú URSS (1987)
5. León, E.G. Fisica de los cristales, Limusa Méx. (1987)
6. Sim, George A; Acta Crist, (1990), p.676-682
7. Mansatoki, Sei, J. Chem. Soc; Faraday, 90(18), (1994), p.2769-2774
8. Braga, Dario, J. Chem. Soc. Dalton Trans. (1994), p.2911-2918
9. Kitamura, M; Journal of Crystal Growth, 141, (1994), p.193-199
10. Stepherson, G.A; J. Ame. Chem. Soc; (1994), 116 p.5766-5773
11. Crano, J; Acta Crist. (1994) 1350, p.772-779
12. Carstensen, J.T. and Franchini, M.K. Drug Development and Industrial Pharmacy, 21(5), (1995), p.523-536
13. Crocker, Louis S. and Mc Cauley James A; Journal of Pharmaceutical Science, 84, (2), (1995), p.226-227
14. Doelker, E; et al; Drug Dev. Ind. Pharm. (1987), 13: p.1847-1870.
15. Atalla R.H. Appl. Poly. Symp; (1987) 28: p.659-669
16. Chatath, M; et al; J. Pharm. And Pharmacol. (1988), 7p
17. Otsuka, M; Kaneniwa, N. Ibid (1984) 32: p.1071-1079
18. Otsuka, M; Kaneniwa, N. Chem. Phar. Bull; (1983), 31: p.4489-4495
19. Preston, M. et al, J. Pharm. And Pharmacol. (1991), 71p
20. Huang Hua-Pin; et al, Drug. Dev. Ind. Pharm. 17 (18), (1991), p. 2411-2438
21. Otsuka, M. And Kaneniwa, N; Drug Dev. Ind. Pharm, 17 (7), (1991), p.909-918
22. Goto, S; et al, J. Of Crystal Growth, 115, (1991), p.816-820
23. Fukami, Takeshi; et al, J. of Crystal Growth, 99, (1990), p.965-968
24. Ahumed, A; et al, Japanese Journal of Aplled Phisica, vol.29, 1, (1990), p.L60-L63
25. Fernández, J.M; Journal of Solid State Chemistry, 109, (1994), p.43-46
26. Mc Clure, D.S; J. Phys. Chem. Solids 3, (1987), p. 311

27. Naurotsky, A. And Kleppa, O. J; J. Inorg. Nucl. Chem; 30, (1988), p.479
28. Moriguchi, Y; et al, J. Med. Chem. (1988), 23, p.20-26
29. Moriguchi, Y; et al, et al, Sur. J. Med. Chem. (1987), 16, p.19-23
30. Liu, Q; Mirono, S. Et al, Eviron. Toxicol. Chem. (1992), 11, p. 953-958
31. Moriguchi, Y. Hirono, S; Quant Struct. Act. Relaj, (1992), 11, p.325.331
32. Krisinski Jerzy, Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 84, no.2, (1995), p.243-247
33. Krylov, A.I. et al, J. Chem. Phis. 100(6). (1993), p.31-38
34. Llamas-Saiz, A.L; Acta Cryst. B50 (1994), p.746-762
35. Aldén, M; et al, International Journal of Pharmaceutics, 94 (1993), p.31-38
36. Müller, Van B. W. Pharm.Ind. 39 (1987), p.161-164
37. Moody, G; Thesis, Liverpool polytechnic, UK, (1987)
38. Marwaha, S.B. et al , International Journal of Pharmaceutics, 43 (1988), p.249-255
39. Rustum, Roy. Mat, Res. Bull; vol. 28, (1993), p.861-866
40. Otsuka, M, Kaneniwa, N; Journal of Pharmaceutical Sciences, vol 81, no. 12, (1992), p.1189-1193
41. Furlanetto, S; et al, Drug Development and Industrial Pharmacy, 20(14), (1994), p.2299-2313
42. Koga, N. And Tanaka, H; Journal of Thermal Analysis, vol. 41 (1994), p.455-469
43. Otsuka, M; Kaneniwa, N; Chem. Pharm. Bull; 36(12), (1988), p.4914-4920
44. Nobuyoshi, K; Tanaka, H; Thermochemica Acta, 209 (1992), p.127-134
45. Borman, V,D; et al; Phisica B 159, (1989), p.402-4012
46. DeVillers, M.M; et al; Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (14), (1993), p.1731-1739
47. Winters, C.S; et al; Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 83, no. 12, (1993), p.300-303
48. Matsumoto, T. Et al; J. Pharm. Pharmacol, (1991) 43:p.74-78
49. Rambaud, J; et al; Journal of Pharmaceutical Science, 82, (12), (1993), p.1262-1265
50. Tudor, A.M; et al; J. Pharm. And Pharmacol. (1991), 67p
51. Khoshkhoo, S. And Anwar J; J. Pharm and Pharmacol. (1991), 72p
52. Chow, A. and Grant , D.J.W; International Journal of Pharmaceutics, 51, (1989), p.115-127
53. Helman J; Farmacotécnia Teoria y Práctica, tomoIII, (1988)

CAPITULO I

54. Helman J; Farmacotécnia Teoria y Práctica, Cap. 31, tomo IV (1984), p.1147-1187

- 55 Carstensen J.T, Solid Pharmaceutics, Tomo I y II
56. Bell, C.F; Lott, K. A.K; Química Inorganica, IPN (1972), p.104
57. Martín, A. Physical Pharmacy, 3rd de Lea & Febiger Philadelphia 1983
58. Forence, A.T; et al; J. Pharmacy and Pharmacology; 26, (1974), p.479-480
59. Kaneniwa, N; et al; J. Pharm Pharmacol; 27, (1987), p.1-5
60. Pikal, M. J; et al; J. Pharm. Sci; 66, (1987), p.1312-1316
61. Satoshi, K; et al; International Journal of Pharmaceutics, 56, (1989), p.125-134
62. Eihei, F; et al; Chem. Pharm. Bull. 42(6),(1994), p.1342-1344
63. Kaneniwa, N. and Otsuka, M; Chem. Pharm. Bull; 32, (1984), p.4551-4559
64. Jukka, P; International Journal of Pharmaceutics, 95, (1993), p.93-99
65. F.D.A. Paper; Pharm. Tech. Jap; 1, (1985), p.835
66. Otsuka, M; and Kaneniwa; Int. Journal of Pharmaceutics, 62, (1990), p.65-73
67. Augsburgger, L.L; Sprowls American Pharmacy, an Introduction of Pharmaceutical Techniques and Dosage Forms, Philadelphia, (1984), p.301
68. Yoneyochi, E; et al; Chem. Pharm. Bull. 42 (9), (194), p. 1948-1950
69. Otsuka, M. And Matsuda, Y; Chem. Pharm. Bull. 42 (11), (1994), p. 1948-1950
70. Ahmed, M.O; et al; Chem. Pharm. Bull. 38 (12), (1990), p. 3423-3427
71. Morita, M; et al; Chem. Pharm. Bull. 33, (795), (1985), p. 1071
72. Nakai, Y; et al; Chem. Pharm. Bull; 25, (1987), p.3340
73. Rave, R.C; et al; Int. J. Pharmaceut; 101, (1994), p.169
74. Shively, M. L; et al, Pharm. Res; 10, (1993), p.1071
75. Landin, M; et al; Int. J. Pharmaceut; 91, (1993), p.123
76. Takeshima, K; et al; Yakugaku Yasshi, 112, (1992), p.87
77. Yamaguchi, T; et al; Int. J. Pharm. Bull; 85, (1992), p.87
78. Nakai Y; et al; Chem. Pharm. Bull; 33, (1985), p. 5110
79. Morita, M; et al; Chem. Pharm. Bull.; 32, (1984), p.4076
80. Miyata, M. et al; Chemy, Lett; (1987), p.605
81. Miyata, M; et al; Nature, 343, (1990), p.440
82. Otsuka, M; et al; J. Pharm. Pharmacol. 43, (1991), p. 148-153
83. Miyamae, A; et al; Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (18), (1994), p.2881-2897
84. Otsuka, M; et al; J. Pharm. Pharmacol. (1993), p.2-5

CAPITULO II

85. James Swarbrick, James C. Boylan; Encyclopedia of pharmaceutical Technology, Vol I, II, III, V; Marcel Dekker inc All Rights. New York (1994).
86. Willard, Hobarth; Métodos Instrumentales de Análisis, caps. 6,7,8,10,17; de Continental, 6ed, (1984), p.175-364, 287-332, 533-559
87. Kennedy, G.J; et al J. Am. Chem. Soc. 116, (1994), p.11000-11003
88. Marlow, F; et al; J. Phis. Chem; 98, (1994), p.12315-12319
89. Dishman, K.L; et al; Ind. Eng. Chem. Res. 32, (1993), p.1457-1463
90. Engelhardt, G. And Veeman W; J. Chem. Soc. (1993), p.622-623
91. Helman, J; Farmacotecnia Teoria y Práctica Tomo VI (1988)
92. Schwartz, J.B; Drug Development and Industrial Pharmacy, 14(14), (1988), p.2071-2090

CAPITULO III

93. Gjelstrup, Kistensen et al; Drug Development and Industrial Pharmacy, 13 (4&5), (1987), p. 803-872
94. D.E. Fonner, et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 2, Dekker, New York, (1983)
95. Grunenberg, A; et al; International Journal of Pharmaceutics 118, (1995), p.11-21
96. Kikuta Jun-ichi, et al ; Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (3), (1994), p.373-385
97. Vojnovic, D. et al; Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (6), (1994), p.1035-1047
98. Mollan Jr, et al, Drug Development and Industrial Pharmacy 20 (20), (1994), p.3131-3149
99. Koshima, H. et al; Tetrahedron vol. 50, No. 48, (1994), p.13617-13630
100. Otsuka, M. et al, Drug Development and Industrial Pharmacy, 18 (18), (1992), p.2001-2010
101. Thwaites, P.M; Drug Development and Industrial Pharmacy, 18 (18), (1992), p.2001-2010
102. Usteri, M, et al; International Journal of Pharmaceutics, 55, (1989), p.135-141
103. Sjökuist, E. et al; International Journal of Pharmaceutics, 54, (1989), p.161-170
104. Vander Watt, J.G; International Journal of Pharmaceutics, 36, (1987), p. 51-54
105. Staniforth, J. N et al; International Journal of Pharmaceutics, 32, (1986), p.177-185
106. Chowhan, Z.T. et al; J. Pharm. Sci; 75, (1986), p.534
107. Chowhan, Z.T. et al; J. Pharm. Sci; 75, (1986), p.542
108. Chowhan, Z.T. et al; Int. J. Pharm;60, (1986), p.61
109. Morthy, K.S. et al; J.Pharm. Sci; 66, (1987), p.1215
110. Pezoa, R. Et al; Drug Dev. Industrial Pharm. 14, (1988), p. 475
111. Shah, A. C. et al; J. Pharm. Sci; 66, (1987), p.1377

CAPITULO IV

112. Graham. Buckton; et al; *International Journal of Pharmaceutics*, 116, (1995), p.113-118
113. Christensen L. H; *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20 (14), (1994), p.2195-2213
114. Malamataris, S; *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17 (13), (1991), p.1765-1777
115. Shay-Yang Lin et al; *International Journal of Pharmaceutics*, 56, (1989), p.249-259
116. Saleh, S. Y. et al; *International Journal of Pharmaceutics*, 45, (1988), p.19-28
117. Briggner, L.E; *International Journal of Pharmaceutics*, 71, (1994), p.229-236
118. Buckton, G. Et al; *International J. Pharm*; 45, (1988), p. 125-135
119. Saleh, S.L et al; *International Journal of Pharmaceutics*, 45, (1988), p.19-26
120. Raluy Poudevia; *Diccionario Porrúa de la lengua Española*, Porrúa S.A. Méx 1992
121. Visavarungroj, N. et al; *International Journal of Pharmaceutics*, 159, (1990), p.73-787
122. Shah N. H. Et al; *Drug Development & Industrial Pharmacy*, 20(10), (1994), p.1761-1776
123. Zourman, K. et al; *International Journal of Pharmaceutics*, 102, (1994), p.1-9
124. Riepma, K. A. et al; *International Journal of Pharmaceutics*, 97, (1993), p.29-38
125. Mariou W.Y. et al; *International Journal of Pharmaceutics*, 88, (1992), p.261-273
126. Sugimori Ken - ichi, et al; *Chemical Pharmaceutics, Bulletin*. 38 (1), (1990), p.188-192

CAPITULO V

127. Chistianah Moji Adeyene, et al; *International Journal of Pharmaceutics*, 116, (1995), p.65-75
128. J.M. Fachaux, et al; *International Journal of Pharmaceutics*, 99 (1993), p.99-107
129. Peter J. Vogel, et al; *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19 (15), (1993), p.1917-1930
130. Makoto Otsuka, et al; *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17 & 18), (1993), p.2241-2269
131. Makoto Otsuka, et al; *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(5), (1993) p.541-557
132. James K. Drennen, et al ; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79,(7), (1990) p.622-627
133. G.P. Matthews, et al; *International Journal of Pharmaceutics*, 50, (1989), p.111-115
134. Edward G. Ripple, et al; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83,(5), (1994), p.708-715
135. Colette Mbali-Pemba, et al; *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21 (2), (1995) p.199-214
136. S.H.M. Gibson, et al. *International Journal of Pharmaceutics*, 50, (1989), p.163-173
137. H. Vromans, et al. *International Journal of Pharmaceutics*, 35, (1987) p.29-37
138. L. Sontoya, ey al. *Chemical Pharmaceutics, Bulletin*. 45 (8), (1997), p.1358-1362

139. Y. Chikaraishi, et al. *Chemical Pharmaceutics, Bulletin*. 43, (1995), p.1966-1969
140. K. Yajima, et al. *Chemical Pharmaceutics, Bulletin*. 45 (10), (1997), p.1677-1682
141. J.G. Kesavan, et al. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 22(3), (1996), p.189-199
142. C.A. Ventura, et al. *International Journal of Pharmaceutics*, 160, (1998), p.163-172
143. Shusei Ito, et al. *International Journal of Pharmaceutics*, 151, (1997), p.133-143
144. Jan Han, et al. *International Journal of Pharmaceutics*, 157, (1997), p.209-218
145. P. D. Martino, et al. *International Journal of Pharmaceutics*, 128, (1996), p.1-8