

## RESEÑA

## CONTROL DE LAS PROPIEDADES FISICO-MECANICAS DE LOS POLVOS DE LOBENZARIT DISODICO A TRAVES DE PROCESOS NO CONVENCIONALES DE CRISTALIZACION

Ing. Daniel Amaro-González, Investigador Auxiliar.

Departamento de Desarrollo Tecnológico, Centro de Química Farmacéutica, Calle 200 y 21, Apartado Postal 16042, Atabey, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. E-mail: daniel.amaro@infomed.sld.cu

14 de junio de 2002.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCION AL GRADO CIENTIFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS TECNICAS.

Desde los primeros trabajos realizados en el campo de la cristalización, siempre ha sido un reto, el control del tamaño y la distribución final de las partículas. Estas propiedades comenzaron a hacerse particularmente importantes en las últimas dos décadas, cuando el desarrollo de la industria de la química fina, la farmacéutica y la electrónica han tenido un gran auge. En el siglo XIX hubo poco avance en la industria de los semiconductores o de la microelectrónica debido, entre otras cosas, a los incipientes resultados que había en fechas tan tempranas en el campo de la cristalización. Lo mismo sucede con la obtención de nuevas formas galénicas, en las cuales, la necesidad de producir cristales de tamaño específico, o de distribuciones de partículas particularmente estrechas, son las que definen las formas de liberación del fármaco en los diferentes fluidos de los humanos y los animales.

La mayor parte de las formas farmacéuticas son sólidas o semisólidas, tales como las tabletas, cápsulas, grageas y cremas entre otras y sus propiedades dependen de las características de los polvos que las constituyen. En efecto, una gran parte de las materias primas de la industria farmacéutica (ingredientes activos) se presenta en forma de polvo; por lo que es indispensable su obtención con las propiedades óptimas reproducibles que permitan la elaboración de formas terminadas con la calidad y las características específicas que requiera el medicamento que se trate.

El polvo inicial empleado en la fabricación de los comprimidos, se elabora a partir de dos operaciones unitarias particularmente importantes: la cristalización y la granulación. Estas etapas le confieren al sólido la estructura y textura que van a definir las propiedades de fluidez y compresibilidad de los granos y las propiedades de su uso en comprimidos. En estos tiempos, se trabaja intensamente para reducir al máximo las etapas en la cadena de fabricación de las formas galénicas y brindar al ingrediente activo desde el propio proceso de obtención, no sólo las propiedades reguladas por las farmacopeas como calidad y pureza, sino también, las de fluidez, compresibilidad, capacidad de disolución, acción retardada, sabor y otras. Para ello, se emplean métodos tales como las cristalizaciones esférica y supercrítica, el secado por atomización o por liofilización, la granulación y la coprecipitación, entre otros, algunos de los cuales, resultan totalmente novedosos.

Esta década también se caracteriza por el empleo de los fluidos supercríticos (FS) en importantes aplicaciones "no - extractivas", como por ejemplo, la nucleación supercrítica o la cristalización empleando los fluidos supercríticos como antisolventes (GAS), que es otra alternativa atractiva como técnica de recristalización para el procesamiento de sólidos que son insolubles en los FS.

*En la presente investigación se abordaron por primera vez en Cuba, los procedimientos de cristalización esférica y supercrítica, con el objetivo de modificar y controlar las cualidades físico-químicas y mecánicas de las partículas de lobenzarit disódico, con el fin de satisfacer tempranamente las propiedades tecnológicas de los ingredientes activos; lo cual tiene una incidencia directa tanto por su efecto económico al reducir las etapas de la cadena de fabricación del medicamento como por el impacto ecológico de dichas tecnologías al reducir el consumo de disolventes.*

La tesis fue estructurada en cinco capítulos. El análisis bibliográfico se dedica a profundizar en los métodos de cristalización tradicionalmente empleados en la obtención de principios activos, los cuales presentan limitaciones en asegurar las propiedades tecnológicas, pues desde el punto de vista fenomenológico, no dan origen a formas esféricas, que son las más idóneas desde el punto de vista fluidez y a otros de reciente creación que sí permiten garantizar este objetivo.

En este sentido, se han desarrollado nuevos métodos a través de los cuales es posible modificar las propiedades físico-mecánicas sin afectar la estructura química de la sustancia activa con el fin de facilitar los procesos de formulación. La última edición de la enciclopedia Ullman (2000) hace un compendio de ellos.

La cristalización supercrítica o cristalización a elevada presión es una de las tendencias actuales en el campo de la química fina y farmacéutica para la obtención de nuevos materiales con características que hasta el momento han sido imposibles de obtener por métodos convencionales, como la micronización de proteínas.

Desde inicios de la década del noventa, se han investigado los fluidos supercríticos en importantes aplicaciones "no - extractivas", como la nucleación supercrítica en una amplia variedad de materiales dentro de los que se incluyen, polímeros, pigmentos y esteroides. A partir de la variación de los parámetros que influyen en la sobresaturación y en las velocidades de nucleación de las partículas, es posible obtener este resultado, el cual difiere en cuanto a tamaño y morfología del material de partida. El uso de los fluidos supercríticos o gases en condiciones cercanas al punto crítico, como antisolventes, es una alternativa atractiva como técnica de recristalización para el procesamiento de sólidos que son insolubles en los fluidos supercríticos. En este método, el término recristalización GAS, explota la habilidad de los gases para solubilizarse en los disolventes y disminuir su densidad cohesiva con el compuesto en disolución, lo cual, causa que el sólido precipite. Si el disolvente y el fluido supercrítico son al menos parcialmente miscibles, la introducción del gas en la disolución líquida dará lugar a su expansión, reduciendo de este modo el poder disolvente para el sólido que inevitablemente será precipitado. Dependiendo de los parámetros que influyen en la velocidad de sobresaturación

y de crecimiento de las partículas, características del producto tales como el tamaño, la distribución y la forma de los cristales podrán ser modificadas en un amplio intervalo.

Las disoluciones acuosas presentan el inconveniente de ser muy poco solubles en los gases supercríticos, lo cual va en detrimento de su efecto antisolvente, incluso aunque se trabaje a muy elevadas presiones, por lo que la aplicación de procesos de recristalización requieren de una la selección apropiada de codisolventes o mezclas de codisolventes, temperaturas y presiones, así como de adecuados esquemas de procesos, que garanticen una gran carga de soluto en la alimentación y al mismo tiempo, una completa miscibilidad en el fluido supercrítico.

Muchos productos farmacéuticos se obtienen en forma de sales orgánicas o son proteínas y para ellas aún no se cuenta con el conocimiento necesario para desarrollar tecnologías de cristalización supercríticas, por lo que el estudio en este tipo de sustancia es de sumo interés.

A pesar de que la introducción de esta tecnología pudiera representar grandes costos de inversión en equipos y dispositivos de seguridad, se enmarca no obstante, en la tendencia actual de la industria contemporánea, encaminada al desarrollo de procesos no contaminantes y de bajo consumo energético, situación en la que Cuba no es una excepción. La industria de producción de principios activos, donde se obtienen productos de elevado valor agregado es un buen candidato para la introducción de dicha tecnología.

La cristalización esférica es otro método que desde hace algunos años (1982 –2001) se viene desarrollando y se basa en la obtención de partículas sólidas constituidas por principios activos farmacéuticos esencialmente con propiedades tecnológicas más adecuadas que las que se pudieran obtener por métodos convencionales. Los trabajos concernientes a la cristalización esférica en el dominio farmacéutico han sido desarrollados fundamentalmente por Kawashima y colaboradores. En 1983, Ellos presentaron la cristalización esférica como la combinación simultánea de dos etapas: una de cristalización donde se obtiene una amplia variedad de pequeños cristales y otra, de aglomeración esférica de los cristales formados.

En Cuba hasta la fecha no se reportan trabajos en estos tipos de tecnologías, por lo que su asimilación permitiría tanto a la industria Farmacéutica como a la de obtención de principios activos, contar con las herramientas necesarias para la reducción de los costos de fabricación, así como de la contaminación por concepto de disminución de los polvos finos que se generan durante la etapa de cristalización. Además, los resultados a escala de laboratorio podrían ser introducidos a mayor escala utilizando equipos relativamente convencionales. Sin embargo, aún el conocimiento acerca de los mecanismos, así como de la metodología para la selección de los sistemas de cristalización – aglomeración no está bien descrito, por lo que constituyó un aspecto que dentro de la tesis se intentó resolver.

En el segundo capítulo, se presenta la caracterización físico-química del lobenzarit disódico, principio activo desarrollado en Cuba e introducido en la industria farmacéutica, el cual es empleado como sustancia modelo en la presente investigación por su gran valor agregado y las deficiencias que presenta en sus propiedades físico-mecánicas como resultado del proceso de cristalización convencional que recibe. Se muestran asimismo, los diagramas de solubilidad en sistemas binarios y ternarios.

El tercer capítulo está dedicado al desarrollo de una metodología de cristalización supercrítica para el ingrediente activo modelo. Además, se muestran los estudios llevados a cabo para la modelación termodinámica del equilibrio líquido-líquido en sistemas reales a elevada presión, así como la descripción de la influencia de las principales variables del proceso de cristalización supercrítica del lobenzarit disódico. Por último, se propone un mecanismo que explica la formación de microaglomerados en medio supercrítico.

El cuarto capítulo, se dedica al desarrollo de un procedimiento de aglomeración esférica y se presenta un nuevo método que permite seleccionar los disolventes de cristalización, así como se investigó la influencia de los parámetros de operación sobre dicho proceso. A partir de los resultados experimentales, se proponen dos mecanismos de aglomeración en función de la hidrodinámica y de las variables del proceso.

El quinto capítulo, se dedica a la determinación de las propiedades tecnológicas como densidad de vertido y de asentamiento, porosidad, índices de Carr y de Hausner, entre otras y a los ensayos de disolución que ayudan a corroborar la capacidad de los nuevos aglomerados para llevar a cabo el proceso de compresión directa, así como a hacer un análisis técnico-económico preliminar para la introducción de estas tecnologías en la industria farmacéutica cubana.

De los resultados se derivaron las conclusiones siguientes:

- El empleo de los métodos de cristalización supercrítica y cristalización esférica facilitan el control del diámetro y la morfología de los aglomerados de cristales de lobenzarit disódico (LBD).
- Las operaciones inherentes a la cristalización supercrítica y esférica permiten racionalizar etapas en la cadena de fabricación de los aglomerados de LBD.
- Se desarrolló la cristalización supercrítica de disoluciones acuosas con resultados satisfactorios en cuanto a rendimiento y morfología.
- El empleo de diámetros medios de gotas de 0,6 y 0,1 mm en la cristalización GAS, permite la obtención de partículas de LBD por dos mecanismos diferentes: el primero, por precipitación por cambio de disolvente y el segundo, por un mecanismo de casi emulsión, similar a los descritos para la cristalización esférica.
- El proceso de cristalización esférica del LBD responde a dos posibles mecanismos de aglomeración en función del tamaño de los cristales primarios y el diámetro medio de la gota del agente humectante: uno, donde se obtienen aglomerados de forma elíptica o esferoidal y otro, donde se obtienen aglomerados esféricos.
- La determinación del ángulo de contacto entre la superficie de los cristales de LBD que se pretenden aglomerar y un disolvente permite elegir el agente humectante en procesos de *aglomeración esférica*.
- Las propiedades físico-mecánicas de las nuevas partículas obtenidas por *aglomeración esférica* resultan de mejor fluidez y compresibilidad que las de los polvos obtenidos por el método convencional.
- Del análisis comparativo de ambos procedimientos y sus perspectivas se infiere que estos pueden ser introducidos en la industria con el objetivo de obtener un producto de mayor calidad que el que se obtiene con la tecnología actual.

Los resultados comprendidos en la tesis han sido expuestos en cuatro artículos publicados en cuatro revistas internacionales de gran prestigio y en ocho trabajos presentados en ocho encuentros científicos, tres de carácter nacional y el resto, internacional en Cuba y otros países.