

APLICACIÓN ACTUAL DE LA TÉCNICA DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X PARA LA CARACTERIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Y. C. Arango¹., A. Devia C¹., C. Caicedo²., M. Arroyave F¹.

¹Laboratorio de Física del Plasma
Universidad Nacional de Colombia, Sede Manizales

²Unisalud Bogota
labplaun@nevado.manizales.unal.edu.co

RESUMEN

La difracción de rayos X (DRX) es una técnica analítica de uso frecuente en productos farmacéuticos de estado sólido en la que se determinan parámetros asociados con la estructura cristalina tales como, fases presentes, orientación preferencial, tamaño de grano, porcentaje de cristalinidad; a partir de las cuales se siguen modelos de interpretación que permiten inferir características propias de un determinado producto, entre las que se tienen la detección y cuantificación de componentes activos y polimorfismos, determinación de cambios adversos para la estructura final del medicamento cuando es expuesto a condiciones del medio (alta o baja temperatura, grado de humedad, flujo de gases). En este trabajo se hace referencia básica al proceso seguido para la caracterización cualitativa de algunos productos farmacéuticos y sus diferentes manifestaciones cuando se someten a ciertas variaciones de temperatura.

INTRODUCCIÓN

La difracción de rayos x ha significado una técnica de gran valor analítico para el campo de la industria farmacéutica, a tal, que algunos de los parámetros requeridos por la Agencia Federal de Drogas de Estados Unidos, para la aprobación legal del uso de un determinado medicamento, solo pueden ser obtenidos utilizando esta herramienta de caracterización [1].

Los parámetros de estado sólido que tienen lugar en este tipo de análisis son clave para la formación de criterios de calidad y exigencia de la misma en la producción de sustancias farmacéuticas, entre ellos se destacan:

Análisis de fase, cualitativo y cuantitativo, permite la detección y cuantificación de polimorfismos contaminantes que puede ser usado para establecer la relación eficiencia de producción y costo. En formulaciones multicomponente, revela el porcentaje de ingrediente activo, en relación con el porcentaje de cualquier ingrediente amorfo usado para conformación de la dosis final [1].

Determinación de estructura cristalina, dada la identificación de los componentes activos de una droga, la unidad de celda puede ser usada para predecir la morfología y las propiedades físicas [1].

Morfología (tamaño de grano y orientación preferencial entre otras), la especificación del tamaño de grano presenta especial interés para los organismos de regulación ya que está relacionada con la tasa de disolución y por lo tanto con su velocidad de actuación, así mismo puede reflejar la presencia de polimorfismos [2].

Porcentaje de cristalinidad, con el actual incremento en la velocidad de desarrollo de nuevos medicamentos y biotecnologías, la determinación de la relación amorfo a cristalino de un

material orgánico llega a ser realmente importante. El grado de cristalinidad no solo afecta la estabilidad a largo plazo del producto farmacéutico, sino también su bio-actividad, lo cual permite diferenciar entre una dosis tóxica y una dosis poco efectiva. Indudablemente, las formulaciones de drogas potencialmente tóxicas o inestables deben ser evitadas a toda costa, haciendo del porcentaje de cristalinidad un factor de análisis crítico para la industria farmacéutica [3].

DETALLES EXPERIMENTALES

Los diagramas DRX han sido obtenidos usando un Difractómetro D8 Bruker AXS, con radiación $\text{CuK}\alpha$, geometría Bragg-Brentano (θ - 2θ) (Fig. 1), donde el vector de difracción normal a los planos difractantes es normal a la superficie de la muestra. En esta geometría solo los planos que están paralelos a la superficie estarán en la posición Bragg.

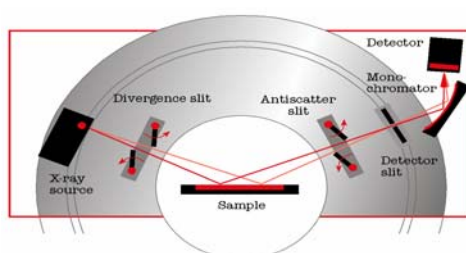


Figura 1. Diagrama esquemático de la geometría Bragg-Brentano en difracción de rayos-x

Las muestras han sido escogidas formando tres grupos, donde cada uno de estos incluye dos tipos de sustancias cuya denominación común internacional (DCI) es igual, pero diferente nombre comercial por tratarse de distinto oferente. Cada grupo de sustancias se tomará como base para modelar tres parámetros de caracterización cualitativa.

Tabla 1. Análisis de parámetros para sustancias farmacéuticas en la caracterización cualitativa por DRX

Denominación Común Internacional (DCI)	Nombre Comercial 1	Nombre Comercial 2	Parámetro
Amoxicilina 500 mg	A1	A2	Fases presentes, determinación de estructura cristalina, cambios de fase con incremento de temperatura
Asa 100 mg	B1	B2	Tamaño de grano
Amlodipino 10 mg	C1	C2	Relación amorfo a cristalino (cualitativo)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

DETERMINACIÓN DE FASES PRESENTES Y ESTRUCTURA CRISTALINA

Se ha encontrado la fase Amoxicillin trihydrate ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$) en un sistema ortorrómbico para ambas muestras, parámetro de red $a = 15.62$, $b = 18.78$, $c = 6.645$. No se distinguieron polimorfismo contaminantes de alcance en el análisis de las sustancias A1 y A2 (Fig. 2 y 3).

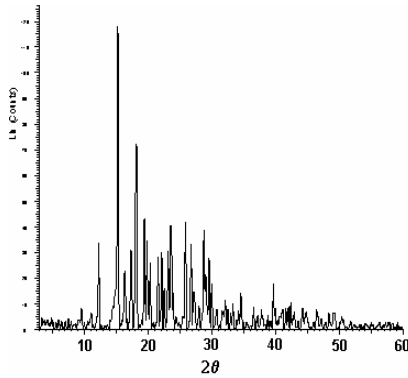


Figura 2. Espectro de difracción obtenido de A1

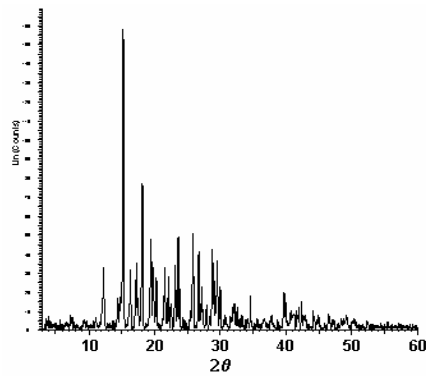


Figura 3. Espectro de difracción obtenido de A2

CAMBIO DE FASE POR INCREMENTO DE TEMPERATURA EN LA SUSTANCIA A1

La sustancia A1 ha sido expuesta a un incremento controlado de temperatura in situ, en el momento de obtener los espectros de rayos x a partir de 27 °C y con pasos de 20 °C hasta obtener un cambio significativo sobre la fase presente (Fig. 4). El resultado fue un comportamiento generalmente estable hasta 87 °C.

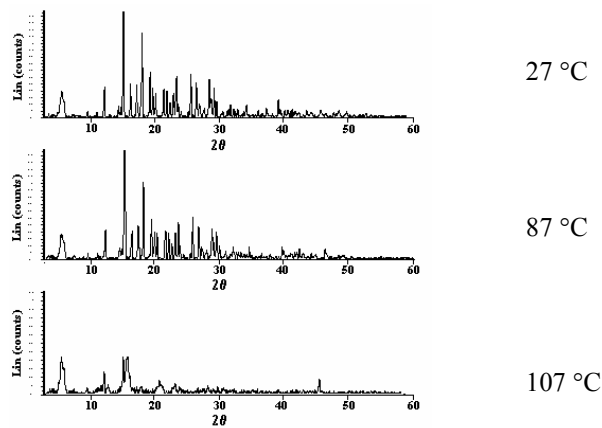


Figura 4. Espectros de difracción de A1 expuesta a diferentes valores de temperatura

TAMAÑO DE GRANO

El tamaño de grano promedio es usualmente determinado del ensanchamiento de las reflexiones Bragg en DRX y la fórmula Scherrer, procedimiento que ha sido seguido en este caso para obtener un valor aproximado a partir del ancho del pico altura media (FWHM), sin embargo existen otro tipo de métodos que pueden ofrecer resultados mas precisos como en el que se utiliza el ancho integral del pico o el método Warren-Averbach [6].

$$GS = \frac{0.9\lambda}{FWHM \cos \theta} \quad (1)$$

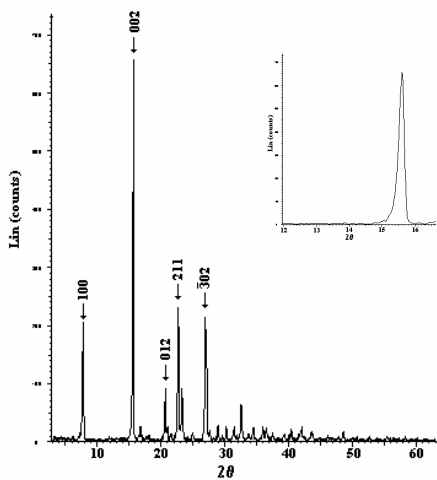


Figura 5. Espectro de difracción obtenido de B1

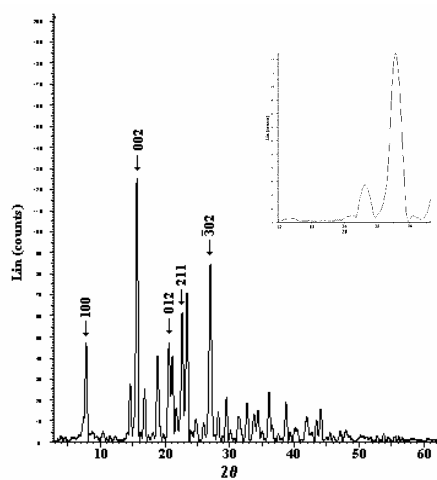


Figura 6. Espectro de difracción obtenido de B2

Siendo $\lambda = 1.54056$ (radiación $\text{CuK}\alpha$). Sobre la fase *aspirin acetylsalicylic acid* ($\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CO}_2\text{H}$) identificada se han tomado los picos (002), (100) y (211) para obtener el promedio de tamaño de grano en ambas sustancias (tabla 2).

Tabla 2. Tamaño de grano promedio para B1 y B2

Pico de difracción	Ancho del pico FWHM (°) B1	Tamaño de grano promedio GS (Å) B1	Ancho del pico FWHM (°) B2	Tamaño de grano promedio GS (Å) B2
002	0.382	213.203	0.195	446.862
100	0.364		0.162	
211	0.384		0.185	

GRADO DE CRISTALINIDAD

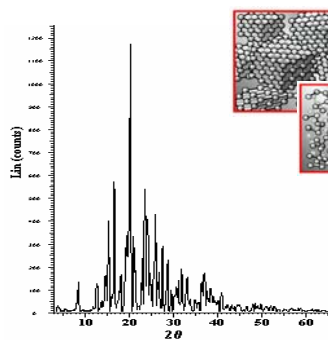


Figura 7. Espectro de difracción de C1

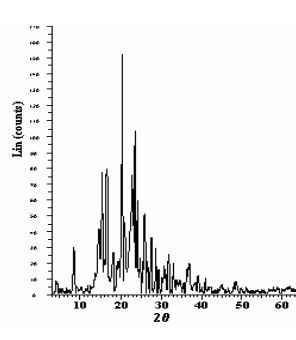


Figura 8. Espectro de difracción de C2

Un material cristalino de alta calidad levanta picos bien definidos (alta frecuencia), mientras que un material cristalino de baja calidad levanta picos de difracción anchos más difusos (baja frecuencia). La difracción amorfa es usualmente un fondo muy ancho de baja frecuencia con armónicos ocasionales [3]. Cualitativamente es posible ubicar zonas de difracción, amorfa y cristalina, sobre los espectros mostrados en las figuras 7 y 8 con lo cual se empieza a generar una idea global sobre un grado de cristalinidad mayor en la sustancia C1; sin embargo, aunque no se hace referencia en este trabajo, existen métodos de análisis cuantitativo como es el caso de la transformada de Fourier en la que se identifican bandas de frecuencia para las contribuciones amorfa y cristalina sobre el espectro de potencia de Fourier, la transformada inversa resultante permite obtener el porcentaje de cristalinidad a partir de la relación entre las intensidades de difracción amorfa (I_A) y cristalina (I_C).

CONCLUSIONES

El análisis de fase cualitativo para A1 y A2 indica la presencia del mismo componente activo y un registro despreciable de polimorfismos para ambas sustancias, aunque hayan sido producidas por distinto oferente y tengan diferente nombre comercial.

La determinación cualitativa sobre el grado de cristalinidad en C1 y C2 cobra valor para nuestro caso cuando se formula en términos comparativos, ya que un análisis más diciente y preciso de este parámetro requiere además de un tratamiento cuantitativo elaborado.

La presencia del polimorfismo que se registra en B2 (Fig. 6) contribuye a que se tenga un incremento en el tamaño de grano como se describe en la tabla 2.

La técnica de difracción de rayos x aplicada al análisis de productos farmacéuticos de estado sólido significa hoy día a nivel mundial una herramienta de especial interés para la formación de criterios en control de calidad tanto para la industria como para organismos reguladores de la misma, contar con la tecnología necesaria en nuestro país para desarrollar tal aplicación abre paso a la formulación de nuevas perspectivas de investigación y eficiencia en aras de obtener productos que logren mejores beneficios para el consumidor y un estatus de competitividad internacional más claro para la industria farmacéutica colombiana.

REFERENCIAS

- [1] X-Ray Diffraction for Solid State Pharmaceutical Products. Kratos Analytical. <http://www.kratos.com/XRD/Apps/index.html>.
- [2] Setting Specifications for Drug Substance and Drug Product. SSCI Applications Note # 3. <http://www.ssci-inc.com/tab6Info/appnote3.html>
- [3] Percentage Crystallinity Determination by X-Ray Diffraction. Kratos Analytical. <http://www.kratos.com/XRD/Apps/pcent.html>.
- [4] CNEA-JICA. Procesamiento de materiales por plasma. Cuarto Curso Latinoamericano. Argentina. Agosto de 2001.
- [5] Pharmaceutical Applications of the MINIFLEX + Tabletop Powder X-ray Diffractometer. Rigaku MSC. <http://corp.rigakumsc.com/Applications/MiniFlex/Pharmaceutical>.
- [6] A. Niederhofer, P. Nesladek, H. -D. Mannling, K. Moto, S. Veprek, M. Jilek. Structural properties, internal stress and thermal stability of nc-TiN/a-Si₃N₄, nc-TiN/TiSi₆ and nc-(Ti_{1-y}Al_y)Si₆ N superhard nanocomposite coatings reaching the hardness of diamond. Surface and coatings technology 120-121 (1999). 173-178. by Elsevier Science S.A.