

Profundizando en la indometacina: Aspectos generales, dispersión sólida y análisis.

Introducción

La indometacina es un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo; puede reducir la fiebre, el dolor y la hinchazón. Es un principio activo de la clase II (poco soluble y buena absorción) y se está tratando de utilizar su estado amorfo y no su estado cristalino habitual para mejorar la solubilidad. Al ser el estado amorfo más inestable, se hace uso de las dispersiones sólidas para tratar de estabilizarlo. Los objetivos de este póster son explicar brevemente cómo se obtiene una dispersión sólida de indometacina con xilitol y analizar algunos de los datos que se pueden obtener de esta dispersión sólida o la indometacina amorfa para caracterizarla.

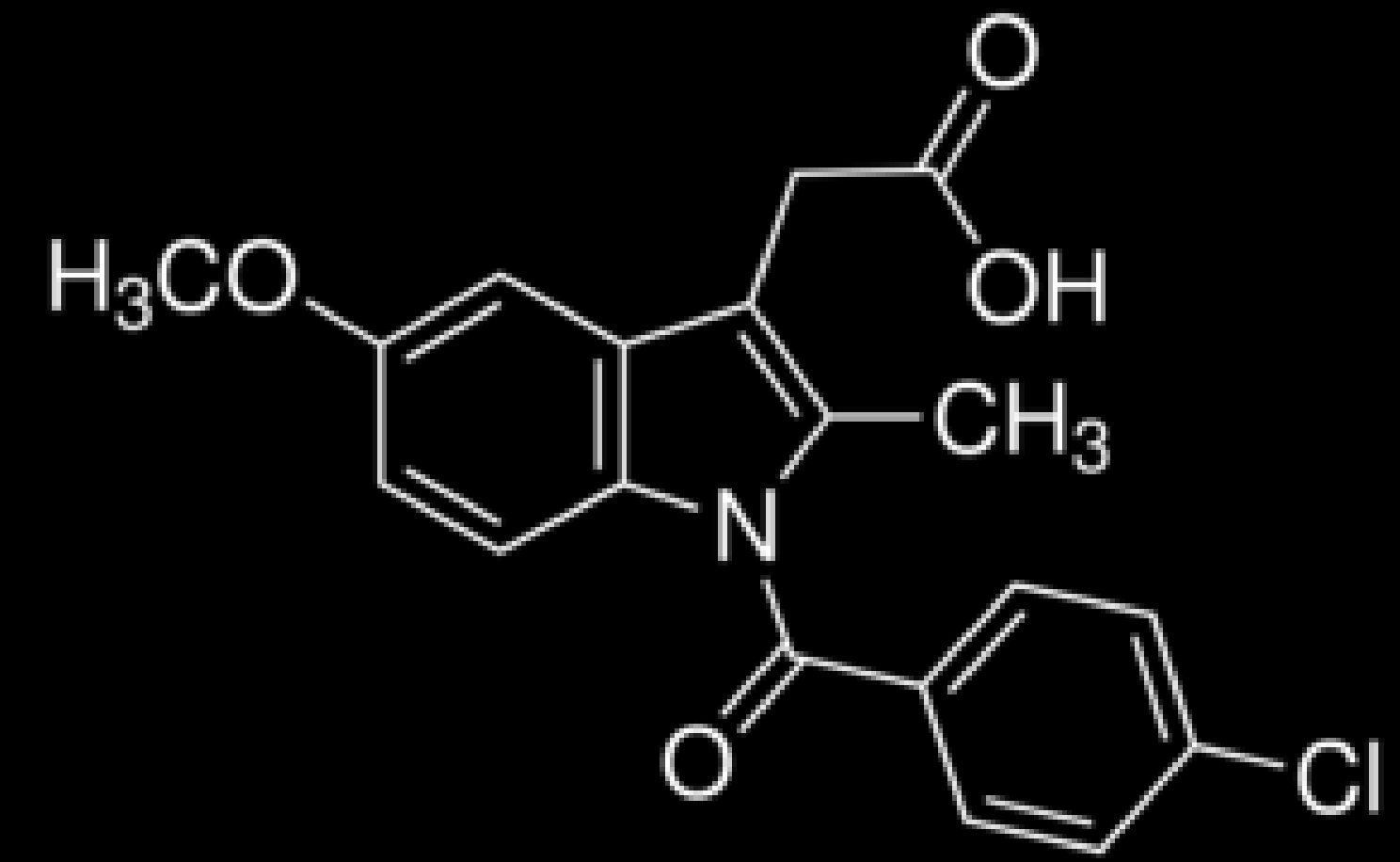
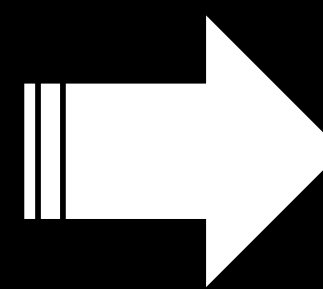


Figura 1. Estructura molecular de la indometacina.

Dispersión sólida

El término de dispersión sólida se refiere a la dispersión de uno o más ingredientes activos en un soporte o matriz inerte en estado sólido preparado por el método de fusión, disolvente o el método de disolvente-fusión (un método mixto). Es el método de fusión el más sencillo. Y aquí se presenta cómo se obtendría de manera resumida una dispersión sólida de indometacina con xilitol.



Método de fusión

1. Reducción de tamaño de partícula del xilitol en mortero y se tamiza.
2. Se mezcla el xilitol tamizado con la indometacina en otro mortero obteniendo así la mezcla física.
3. La mezcla física se funde en una placa calefactora.
4. Una vez fundida se somete a nitrógeno líquido para disminuir su temperatura a 73° K.

Análisis

En el desarrollo de formas amorfas, como es el caso de la indometacina, siempre habrá que determinar si está en su estado amorfo o no. Para ello existen diferentes posibilidades, entre ellas destacan la espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier, la espectroscopia de Raman y la difracción de rayos X.

Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier

El espectro da información sobre los grupos funcionales de las moléculas y así ayudar a identificarlas o bien verificar que no ha variado su estructura molecular al someterse a algún tipo de proceso.

La espectroscopia IR-FT se realiza sobre polvos usando un espectrofotómetro IR con transformada de Fourier. El intervalo de análisis escogido debe ser de 600 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} .

Este análisis es adecuado para determinar que las sustancias, en este caso la indometacina y el xilitol, no se han degradado durante el proceso de elaboración de la dispersión amorfa. Por otra parte puede llegar a dar una pequeña información sobre el posible estado cristalino o no de las sustancias en una dispersión sólida.

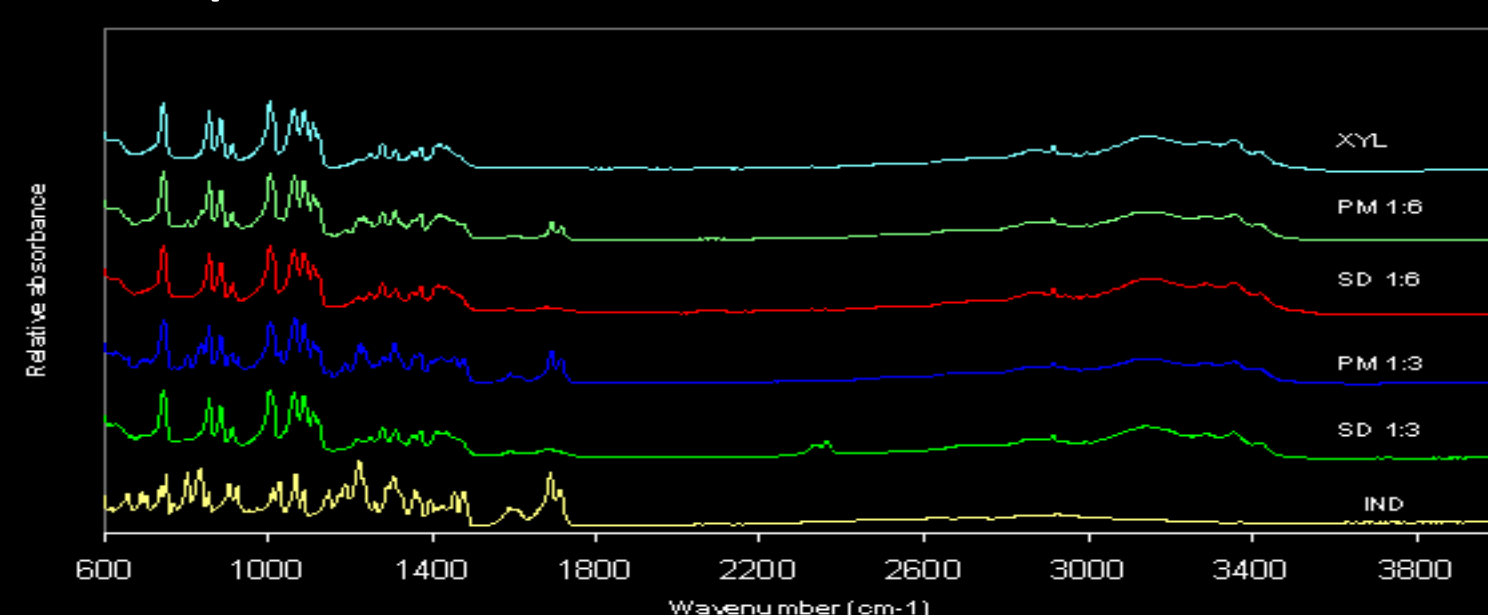


Figura 2. Espectro infrarrojo (FTIR) de una dispersión sólida 1: 6 (1-6 SD) de indometacina con xilitol, mezcla física 1: 6 (1-6 PM) de indometacina con xilitol, dispersión sólida 1: 3 (1-3 SD) de indometacina con xilitol, mezcla física 1: 6 (1-3 PM) de indometacina con xilitol, xilitol (XYL) e indometacina (IND).

Los picos más notorios de la indometacina cristalina están en 1688 y 1711 cm^{-1} , lo que puede atribuirse a los grupos carbonilo (C = O) (figura 2). En las dispersiones sólidas, los picos dados son considerablemente ensanchados. Podría ser un signo de una interacción entre grupos carbonilo de indometacina y grupos hidroxilo de xilitol sin embargo, no es posible detectar cambios en los picos de xilitol. Los picos de xilitol están en los mismos números de onda en los espectros de mezclas físicas y dispersiones sólidas, apoyando la teoría de que el xilitol está en estado cristalino en el caso de estas dispersiones sólidas.

Conclusión

Como se ha podido ver, la preparación de una dispersión sólida es bastante sencilla, sin embargo la interpretación de sus análisis espectroscópicos y difractométricos pueden requerir de una formación más especializada.

Referencias bibliográficas:

Trabajo completo:



Espectroscopia de Raman

En la espectroscopia Raman, la muestra se ilumina con un rayo láser monocromático que interactúa con las moléculas de la muestra y origina una luz dispersa. La luz dispersada tendrá una frecuencia diferente a la de la luz incidente (dispersión inelástica) y se utilizará para construir un espectro Raman.

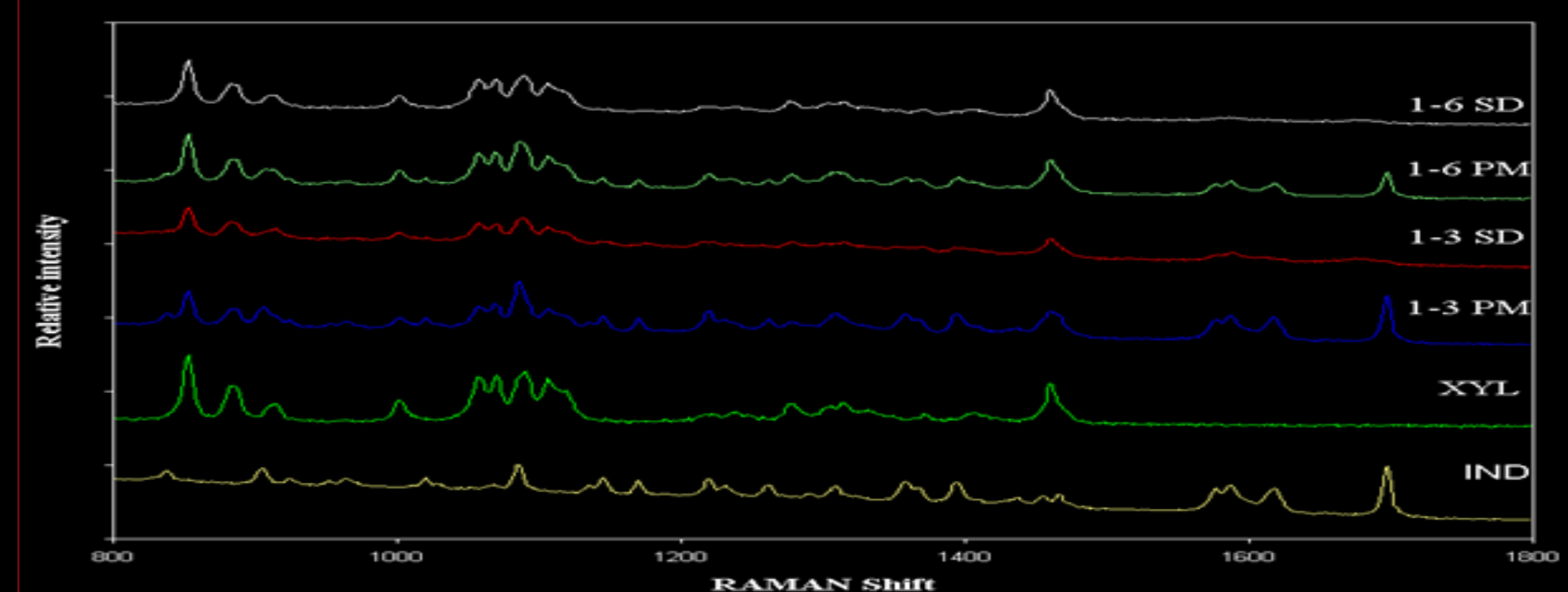


Figura 3. Espectros Raman de una dispersión sólida 1: 6 (1-6 SD) de indometacina con xilitol, mezcla física 1: 6 (1-6 PM) de indometacina con xilitol, dispersión sólida 1: 3 (1-3 SD) de indometacina con xilitol, mezcla física 1: 6 (1-3 PM) de indometacina con xilitol, xilitol (XYL) e indometacina (IND).

El área más útil de los espectros Raman para detectar la forma de estado sólido de la indometacina según la imagen es de 1500 cm^{-1} a 1800 cm^{-1} . En el caso de dispersiones sólidas, los picos se ensanchan considerablemente en esta región de número de onda en comparación con las mezclas físicas. Es difícil interpretar las otras partes del espectro de Raman debido a la superposición de los espectros de xilitol. Los espectros Raman de dispersiones sólidas muestran picos de indometacina ensanchados. Como los picos ensanchados son característicos de los materiales amorfos, se determina que la indometacina está en forma amorfa (Figura 3).

Difractometría de rayos X

Con la difracción se obtiene un difractograma que recoge los datos de la intensidad de los rayos difractados en función del ángulo en el que han sido difractados obteniéndose diferentes picos. La intensidad de los picos dependerá de distintos factores (estructurales, trigonométricos, de polarización...)

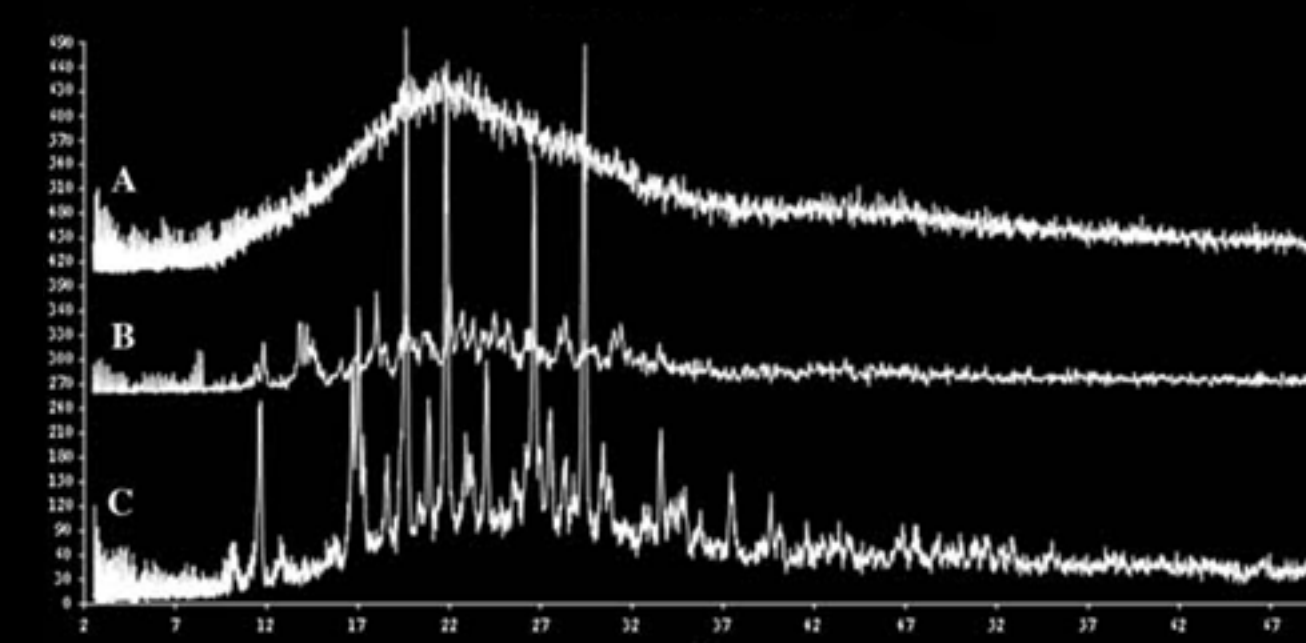


Figura 4. Difractograma de distintas formas de la indometacina. Perfil de la indometacina amorfa (A). Perfil de la indometacina alfa (B). Perfil de la indometacina gamma (C).

Como se puede observar en la figura 4 la indometacina amorfa sólo da un pico ancho entre $2\theta \approx 12$ y $2\theta \approx 37$ constantando así el estado amorfo de la indometacina. Pues al no haber un orden estructural se cumplirá la ley de Bragg de una manera más habitual a la par que aleatoria que en una estructura cristalina.