

# DESARROLLO DE UN ENSAYO DE DISOLUCIÓN PARA FORMAS SOLIDAS DE DICLOFENAC SÓDICO. DISCRIMINACIÓN DE PSEUDO-POLIMORFOS.

**Salazar Rojas, Duvernisi.; Kaufman, Teodoro S.; Maggio, Rúben M.**

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina

## Introducción

El ensayo de disolución demostró ser una herramienta válida para la determinación de polimorfos y pseudo-polimorfos en producto formulados. Diclofenac sódico es un antiinflamatorio no esteroide de uso masivo y presenta tres formas cristalinas una forma anhidra (DSA), un tri-hidrato (DH3) y un tetra-hidrato (DH4).

## Objetivo

Descripción del desarrollo de condiciones de disolución discriminantes para el diclofenac en su forma anhidra y tetra-Hidrato

## Materiales y Métodos

El DSA se obtuvo mediante desecación en atmosfera humedad reducida. Los hidratos se obtuvieron a partir de DSA en condiciones controladas. [DH3 (0,02 g; 75% HR; 40°C, 1 h) y DH4 (2 g; 100% HR, 27°C, 24h)]. Se realizó la caracterización de los pseudo-polimorfos mediante microscopía óptica, punto de fusión, termo-gravimetría, calorimetría diferencial de barrido, espectroscopia de infrarrojo medio (MIR) y espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR).

Los ensayos de disolución fueron realizados en una estación Hanson SR8-Plus (aparato II USP, 37 °C, 100 RPM, 500 ml). Se utilizaron 3 medios de disolución solución reguladora fosfato pH 4,5; pH 4,5 con tensoactivo (T.A) y pH 7. La concentración de DSA fue determinada espectrofotométricamente a 278 nm. Las mezclas sintéticas de DSA y DH4 en distintas proporciones y matriz de excipientes fueron preparadas por pesada y mezcla mecánica. DH3 fue descartado debido a su inestabilidad.

Los perfiles de disolución fueron analizados visualmente y estadísticamente mediante el coeficiente de correlación ( $r^2$ ).

## Resultados

El medio de disolución más discriminante para de DSA y DH4 resulto ser la solución reguladora pH 4,5 con un  $r^2 = 0,027$ . Seguidamente, las condiciones de disolución halladas fueron utilizadas para analizar las mezclas de los pseudo-polimorfos del diclofenac sódico y matriz de excipientes (simulando comprimidos comerciales). Los pseudo-polimorfos puros (DSA y DH4) fueron utilizados como curva modelo para dicha comparación. En todos los casos los resultados obtenidos asignaron correctamente el pseudo-polimorfo mayoritario presente en la matriz (Tabla1).

$r^2$	DSA	DH4
DSA80/DH20	0.91	0.82
DSA20/DH80	0.90	0.97
Voltaren	0.95	0.83
Flexiplen	0.85	0.67

## Conclusiones

Se contribuyó al conocimiento del polimorfismo farmacéutico mediante el desarrollo de condiciones de disolución discriminantes para DSA y DH4. Se determinó que solución reguladora fosfato pH 4.5 como medio de disolución permite diferenciar entre los pseudo-polimorfos de diclofenac sódico presentes en una matrices farmacéuticas.