

CARACTERIZACIÓN DE LAS FORMAS POLIMÓRFICAS DE MELOXICAM. DESARROLLO DE UN MODELO MULTIVARIADO PARA DETERMINAR PROPORCIÓN POLIMÓRFICA Y PREDECIR EL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS COMERCIALES

Antonio, Marina; Kaufman, Teodoro S.; Maggio Rubén M. - Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina

Introducción

Dentro del paradigma de Calidad por Diseño (Quality by Design, QbD), se encuentra que el entendimiento de los procesos lleva a obtener productos de calidad y es un paso crucial en la cadena de producción. Debido a que los polimorfos pueden presentar propiedades físico-químicas diferentes, encontrar el polimorfo adecuado o la relación de polimorfos aceptables para lograr un perfil de disolución apto, es un problema crucial en la industria actual. Meloxicam (MEL) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que presenta 5 polimorfos aislados y caracterizados. Sin embargo, sólo las formas I (PI) y IV (PIV) son lo suficientemente estables como para estar presentes en un producto formulado.

Objetivo

Establecer correlaciones entre la disolución de comprimidos de MEL y la proporción entre sus polimorfos.

Materiales y Métodos

PI y PIV fueron preparados según la literatura y caracterizados mediante Espectroscopia en el Infrarrojo Medio y Cercano, Calorimetría Diferencial de Barrido y Punto de fusión. Un conjunto de mezclas polimórficas (PI/PIV) fue preparado mediante pesada, tamizado y mezcla mecánica. Los ensayos de disolución fueron realizados en una estación de trabajo Hanson SR8-PLUS configurado siguiendo las condiciones de Farmacopea Británica para MEL. Para cada muestra, se obtuvo un perfil de disolución (promedio de 6 curvas) en las condiciones indicadas. El análisis de datos mediante Regresión Lineal Múltiple (MLR) fue realizado utilizando el aplicativo Design Expert 7.

Resultados

Las curvas de disolución fueron correlacionadas con la fracción polimórfica mediante MLR. Luego de un proceso de selección de variables (stepwise selection, α in: 0.05, α out: 0.10); se estableció que el porcentaje de disolución a los 8 minutos del ensayo brinda un modelo que permite predecir la proporción de polimorfos con aceptable exactitud sin introducir información de otras variables:

Fracción polimórfica = $-0.16 + 0.019 \times \% \text{ disolución (8min)}$

Además, se desarrolló un modelo MLR capaz de estimar un perfil de disolución a partir de la proporción de polimorfo presente en la forma sólida (PI/PIV). El modelo produjo valores predictivos para los tiempos hasta 40 minutos de disolución siendo luego la disolución idéntica para los polimorfos de MEL.

Conclusiones

Se desarrolló un modelo capaz de obtener la relación polimórfica óptima (PI/PIV) que proporcionara un perfil de disolución adecuado (80%, 8 min) para comprimidos comerciales, lo cual resulta fundamental en el marco del paradigma QbD para el entendimiento de los factores que afectan el proceso de fabricación.