

CO-CRISTALES DE FUROSEMIDA CON UREA Y MEZCLA FÍSICA (1:2) EFECTO SOBRE EL PERFIL DE DISOLUCIÓN EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD NATURAL Y ACELERADA

Yong K. Han, María P. Kizelman, Adriana I. Segall

*Cátedra de Control de Calidad de Medicamentos, Facultad de Farmacia y Bioquímica,
Universidad de Buenos Aires, Junín 956 (1113) CABA, Argentina.*

e-mail: asegall@ffyb.uba.ar

Introducción

La furosemida es un diurético de asa utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión y edemas. Está clasificada como Droga Clase IV según el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS), es prácticamente insoluble en agua y es incompletamente absorbida (baja permeabilidad) después de la administración oral en sujetos sanos.

La urea es un compuesto químico cristalino e incoloro, muy humectante, utilizado ampliamente en la industria química.

La solubilidad y la velocidad de disolución son los parámetros clave para el efecto terapéutico de un ingrediente farmacéutico activo (IFA). La solubilidad es uno de los parámetros más importantes para alcanzar la concentración deseada del IFA en la circulación sistémica. En este sentido, un objetivo importante en el desarrollo farmacéutico es aumentar la solubilidad y velocidad de disolución del IFA mientras mantiene una estructura química estable.

Los cocristales son sólidos cristalinos constituidos por un IFA y un formador, los cuales se encuentran en una misma celda cristalina que se mantienen unidas mediante interacciones no covalentes, principalmente por enlaces de hidrógeno. Se obtienen principalmente por métodos en solución que consisten en mezclar cantidades equimolares del API y del coformador en un disolvente adecuado, que al evaporarse el disolvente se obtengan los cocristales.

Los cocristales representan una oportunidad para modificar las propiedades biofarmacéuticas y farmacotécnicas de un IFA, y permiten obtener nuevos sólidos farmacéuticos con propiedades distintas de solubilización, velocidad de disolución, estabilidad física y/o química.

Metodología

Se prepararon cocristales de Furosemida:Urea (1:2) y la mezcla física (1:2). La preparación de los cocristales se realizó por el método de evaporación de solvente. Luego las muestras se conservan a temperatura ambiente y en estufa (45°C y 75% H) para su posterior análisis. Los cocristales y las mezclas físicas se colocan en cápsulas duras de tamaño adecuado para la realización de los perfiles de disolución a distintos tiempos (0, 1 y 3 meses). Los perfiles de disolución se ensayaron según la técnica USP online (Aparato 2, 6 vasos, 50 rpm y con toma de muestra a los 5, 15, 30, 45, 60 min).

La furosemida en los cocristales y en la mezcla física se valoró por HPLC. Las muestras fueron conservadas en estufa y a temperatura ambiente durante 3 meses y se analizaron a cada tiempo y forma de conservación. Se realizó calorimetría diferencial de barrido (DSC), espectroscopía Infrarroja (FT-IR) y difracción por rayos-x (DRX) para evaluar la solubilidad y estabilidad de estas.

Resultados

La furosemida presenta dos exotermas a 215,9°C y 217,4°C correspondientes a la forma polimórfica II y la urea una endoterma a los 135,3°C. En la mezcla física y en la dispersión sólida no se observan las exotermas de la furosemida. Esto podría deberse al efecto de solubilización que produce la urea sobre la furosemida al fundirse.

Los resultados obtenidos en FT-IR no mostraron interacción IFA-excipiente.

El estudio de difracción por rayos-x de los cocristales conservados a temperatura ambiente y en estufa fueron coincidentes entre sí al igual que la mezcla física y la materia prima.

El título de la materia prima, de los cocristales y de la mezcla física cuantificados por HPLC, no presentan una variación significativa desde el tiempo 0 hasta los 3 meses de las muestras conservadas en estufa y a temperatura ambiente.

Los resultados obtenidos de los perfiles de disolución a los 60 min. son: para la materia prima ($T_0 = 64\%$), mezcla física ($T_0 = 89\%$) y cocristales ($T_0 = 99\%$). La materia prima colocada en estufa durante 3 meses prácticamente no presenta variación en su perfil de disolución. Sin embargo, las mezclas físicas sometidas a estabilidad natural y acelerada presentan una importante variación en su perfil de disolución a los 60 minutos, alcanzando a los 3 meses una disminución del 10 % para la muestra a estabilidad natural y casi un 20 % para la muestra colocada en estabilidad acelerada. A diferencia de estos resultados, los cocristales de furosemida:urea (1:2) solamente decaen entre 4% y 6% a los 60 min, llegando a valores entre 93% y 95% disueltos en los estudios de estabilidad natural y acelerado.

Conclusiones

La urea es un excipiente compatible con la furosemida que incrementa notablemente el porcentaje disuelto de la misma. Los resultados obtenidos por co-cristalización de furosemida:urea (1:2) son sumamente promisorios ya que la furosemida no solo aumenta su disolución sino que además permanece estable es el estudio de estabilidad acelerado, en comparación con la mezcla física.