

Compatibilidad química del piracetam determinada por calorimetría diferencial de barrido

Chemical compatibility of piracetam determined by differential scanning calorimetry

MSc. Luis Octavio Martínez Álvarez; Tec. Keila Mena Salabarría; Tec. Mirelys Céspedes Pérez

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: En la primera etapa de preformulación de un medicamento se seleccionan los excipientes y es importante la realización de los estudios de compatibilidad química entre el ingrediente activo farmacéutico (IFA) y excipientes. Una de las técnicas más rápidas para realizar dichos estudios es la Calorimetría diferencial de barrido (DSC), y como técnica complementaria la Termogravimetría (TG).

Objetivo: Empleando DSC y TG, se realiza un estudio de compatibilidad química entre IFA y excipientes preseleccionados, para comprobar la existencia o no de interacción química.

Métodos: El equipo empleado fue el TA3000Mettler, acoplado a la celda DSC20 y al horno TG50. El IFA utilizado fue Piracetam, y los excipientes: Kollidon VA 64, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Polietilenglicol 20 000 y Aerosil. Dichos excipientes se caracterizaron por DSC al igual que el IFA, al cual se le detectó la transición física de fusión. Para el estudio de compatibilidad se prepararon mezclas físicas binarias en una relación de concentración 1:1

Resultados: La figura 1 muestra la detección del punto de fusión por DSC del IFA. Se obtuvieron dos transiciones endotérmicas, comprobándose por TG cuál era la de fusión. La figura 2 muestra los termogramas de las mezclas formadas entre IFA y excipientes.

Conclusiones: No se detectó aparición de nuevos picos, por lo que se infiere que no hay incompatibilidad química entre las sustancias estudiadas y se recomienda el uso de los excipientes para el desarrollo de la formulación farmacéutica.

Palabras clave: Calorimetría diferencial de barrido, incompatibilidad química, mezclas físicas binarias, Piracetam

ABSTRACT

Introduction: The first phase of the drug preformulation comprises the selection of excipients and the conduction of studies on chemical compatibility between pharmacologically active ingredient and the excipients. One of the quickest techniques is the differential scanning calorimetry and the

supplementary technique called thermogravimetric analysis.

Objective: To conduct a chemical compatibility study of the pharmacologically active ingredient and of the preselected excipients by using differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetric analysis (TG), in order to confirm the chemical interaction between them.

Methods: This study used the thermal analysis equipment TA 3000 Mettler, coupled with the DSC 20 cell and the TG50 oven. The pharmacologically active ingredient was Piracetam and the excipients were Aerosil Kollidon VA64, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, Polyethylene glycol 20 000. The differential scanning calorimetry characterized the excipients and the pharmacologically active ingredient as well, whose physical fusion transition was determined. Some binary physical mixtures with a concentration ratio of 1:1 were prepared to study compatibility.

Results: Figure 1 showed the pharmacologically active ingredient's fusion point detection. Two endothermal transitions were determined as well as the fusion transition by the TG equipment. Figure 2 showed the thermograms of mixtures between pharmacologically active ingredient and excipients.

Conclusions: The occurrence of new peaks was not detected, so it was inferred from this study that there was no chemical incompatibility between the studied substances, and the excipients are recommended for the development of the final pharmaceutical formulation.

Key words: differential scanning calorimetry, incompatibility chemistry, physical mixtures binary, Piracetam

INTRODUCCIÓN

La elaboración de un medicamento consta de varias etapas, que abarcan desde los estudios de la preformulación hasta la culminación con los ensayos clínicos y registro del mismo.

En la primera etapa se seleccionan todas las sustancias auxiliares que formarán parte de la nueva preformulación farmacéutica y es de vital importancia para ello la realización de los estudios de compatibilidad química entre el principio activo y los excipientes preseleccionados.

Una de las técnicas más idóneas y empleada para llevar a cabo los estudios de compatibilidad química es la Calorimetría diferencial de barrido (DSC), y en ocasiones se utiliza como técnica complementaria el Análisis termogravimétrico (ATG).

Dentro de las potencialidades de estas dos técnicas cabe citar que por DSC se pueden hacer identificaciones de sustancias, determinaciones de puntos de fusión y basado en este mismo parámetro la realización de determinaciones de pureza como método absoluto, ya que no necesita de muestras de referencias para su análisis, otros estudios a realizar son los de estabilidad térmica, los de polimorfismos, de transiciones vítreas y hasta los estudios de compatibilidad química, entre otras. La ATG se aplica en estudios de estabilidad térmica, en diferentes atmósfera, las condiciones en que se oxidan los metales o se degradan los polímeros, se pueden llevar a cabo estudios cinéticos, estequiométricos, cálculos de la energía de activación y el orden de una reacción, determinaciones del contenido de agua, corroboración de puntos de fusión y otras determinaciones más.

La realización de los estudios de compatibilidad química por DSC, entre el Piracetam, principio activo y los excipientes preseleccionados es el objetivo fundamental de este trabajo, con el fin de poder seleccionar los más seguros para la elaboración de la preformulación a desarrollar, empleando como técnica complementaria la Termogravimetría.

MÉTODOS

Las sustancias empleadas fueron las siguientes:

Principio activo: piracetam, calidad Farmacéutica

Excipientes: Kollidon VA 64, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Polietilenglicol 20 000 y Aerosil, todos de calidad farmacéutica

El equipo de análisis térmico empleado fue el sistema TA 3000 Mettler, que tiene acoplado a la celda térmica DSC 20 para las determinaciones calorimétricas y TG50 para las determinaciones termogravimétricas.

Previo a la caracterización individual de cada una de las sustancias objetos de estudio, se calibró el flujo de calor^{1,2} para la celda térmica DSC20 con un estándar de Indium en un rango de temperatura entre 35 y 300 °C. El peso de la muestra osciló entre 5 y 10 µg, empleándose crisoles desechables de aluminio de 40 µL. En el TG 50 se calibró la temperatura^{1, 2} empleándose una mezcla de Alumel, Trafoper® y Niquel, en un rango de temperatura entre 35 y 1000 °C .y una velocidad de calentamiento de 5 °C/min.

El Piracetam fue caracterizado térmicamente por DSC y ATG. La pureza se le realizó por DSC a una velocidad de calentamiento 2 °C/min^{1,2}, y un total de 5 réplicas en un rango de temperatura entre 35 y 300 °C y una masa no superior a los 10 µg. Por TG se corroboró la transición física de fusión obtenida en el mismo rango de temperatura y a la misma velocidad de calentamiento empleada en la calorimetría anterior y crisoles de Alumel.

Cada uno de los excipientes preseleccionados se caracterizó térmicamente por calorimetría, tomándose una masa de cada sustancia entre 5 y 10 mg, en un rango de temperatura entre 35 y 300 °C.

Para el estudio de compatibilidad, empleando DSC, se prepararon mezclas físicas binarias del principio activo con cada una de las sustancias auxiliares preseleccionadas, en una relación de concentración de 1:1 y una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.^{1,2}

RESULTADOS

En la [figura 1](#) se muestra el termograma característico de la identificación del punto de fusión^{3,4} por DSC del principio activo.

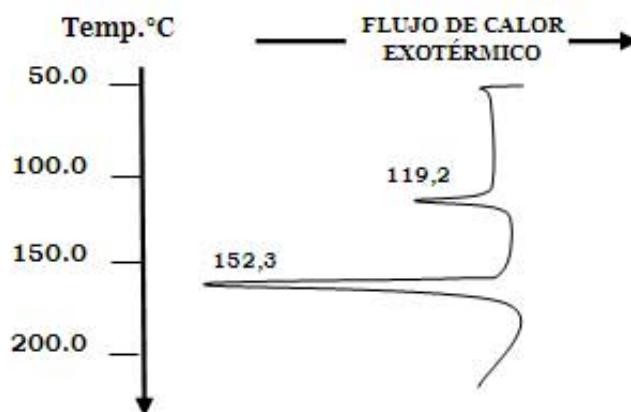


Fig.1. Termograma por DSC del Piracetam a una velocidad de calentamiento de 5 °C/min.

Debido a que se obtuvieron dos transiciones físicas endotérmicas y no una como era de esperar, característica de la fusión del IFA, se corroboró por ATG cuál de ellas era la característica de fusión, es decir, cual de ellas dos mantenía su masa constante en un rango determinado de temperatura ([fig.2](#)).

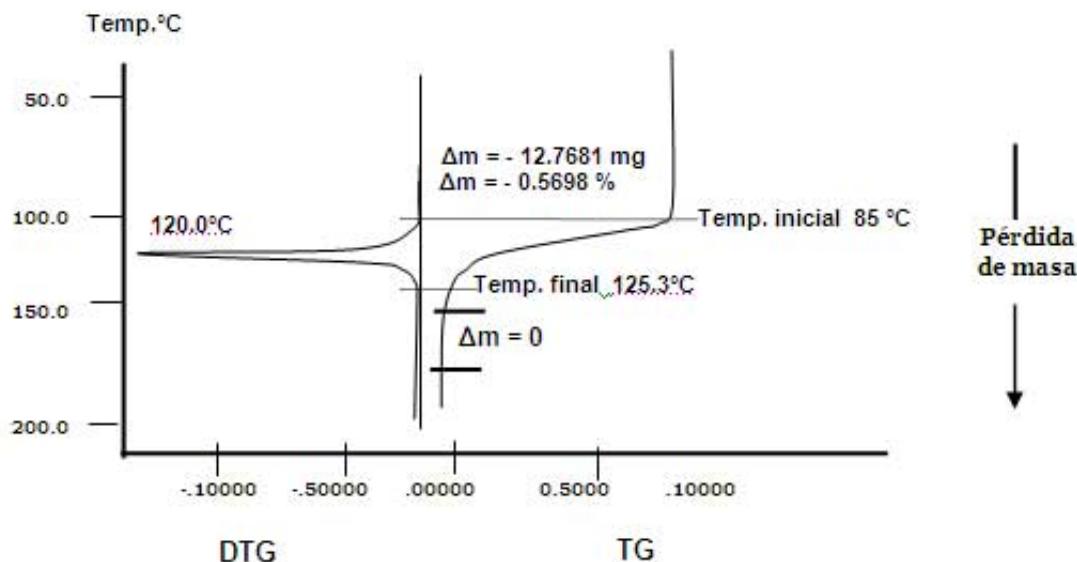


Fig.2. Termogravimetría (TG) y su derivada (DTG) del Piracetam.

La [tabla 1](#) relaciona los por cientos de pureza calculados por DSC, así como el valor promedio (**X**) y la desviación estándar (**DS**).

Tabla 1. Pureza por DSC del Piracetam.

n	Peso, mg	Pureza, %	
1	15,157	99,9	$\bar{X} = 99,9\%$
2	15,280	100,0	$DS = 0,09$
3	15,041	100,0	
4	16,129	100,0	
5	15,325	99,8	

La [figura.3](#) muestra las transiciones térmicas obtenidas por DSC de cada uno de los excipientes, las cuales concuerdan con lo reportado en la literatura⁵

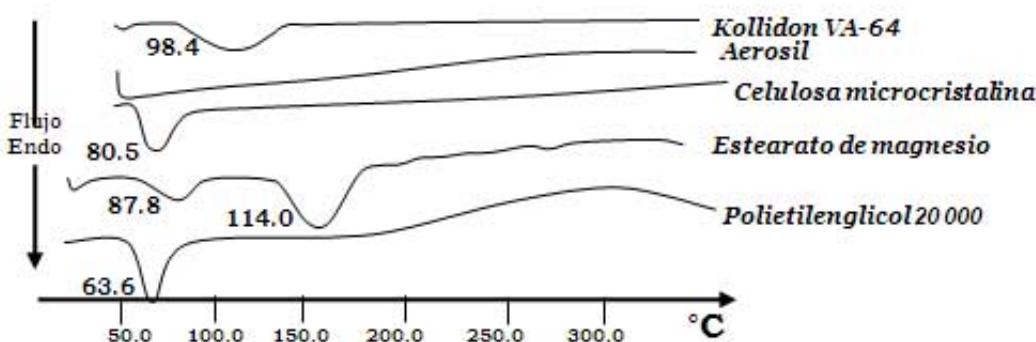


Fig.3. Termogramas obtenidos por DSC de cada excipiente.

En la [fig. 4](#) se muestran los termogramas por DSC de las mezclas físicas binarias formadas entre el principio activo y los excipientes.

En el estudio de compatibilidad química se obtuvieron los siguientes termogramas.

(a) Mezcla formada por Piracetam y Kollidon: En esta mezcla binaria se aprecia claramente la existencia de tres picos endotérmicos. El primer pico se obtiene a 97,8 °C característico del Kollidon, el segundo y el tercer pico (118,0 °C y 151,7 °C) se corresponden con el Piracetam.

(b) Mezcla formada por Piracetam y Aerosil: presentó únicamente las dos transiciones endotérmicas del Piracetam a temperaturas de 118,4 °C y 151,4 °C, ya que el Aerosil no presenta transiciones físicas.

(c) Mezcla formada por Piracetam y celulosa: se observaron tres picos endotérmicos, a temperaturas de 155,8 °C y 118,7 °C, para el Piracetam y 79,6 °C, para la celulosa.

(d) Mezcla formada por Piracetam y estearato de magnesio: En el termograma obtenido para dicha mezcla se registran cuatro transiciones endotérmicas, detectándose a temperaturas de 71,0 °C y a 100 °C, para el estearato de magnesio, 120,0 °C y 154,2 °C correspondientes al principio activo.

(e) Mezcla formada por Piracetam y Polietilenglicol 20 000: esta mezcla presentó tres picos endotérmicos con valores de temperatura de 63,2 °C, 119,1 °C, y 151,2 °C respectivamente.

DISCUSIÓN

La transición obtenida por DSC del Piracetam a una temperatura de 119,2°C ([fig. 1](#)) no se corresponde con el de fusión, pues en el rango de temperatura entre 85 y 125 °C, la pérdida de masa (Δm) fue de 0,5698 mg ([fig. 2](#)). A partir de los 125 °C el Δm se hace cero en el rango de 149-154 °C ([fig. 2](#)), por lo que se infiere que la transición obtenida a 152,3 °C, se corresponde con lo reportado en la literatura para la fusión del Piracetam.

Por los valores obtenidos en la determinación de pureza por DSC del Piracetam podemos asegurar que el mismo tiene una alta pureza farmacéutica.

Atendiendo a los resultados obtenidos en el estudio de compatibilidad química podemos concluir planteando que no se detectaron corrimientos significativos ni aparición de otros picos en los termogramas por DSC, por lo que se plantea que no hay incompatibilidad química entre las sustancias estudiadas y se recomienda el uso de las mismas para el desarrollo de la formulación farmacéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ford J.L., Timmis P. , Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and applications, ed. John Wiley Sons, Ed.New York, 1988.
2. Girón, D, Thermal analysis in Pharmaceutical routine analysis. Acta Pharm. Jugosl, 1990; 40:95-157.
3. Martindale: The Complete Drug Reference, monografías en CD-ROM, Pharmaceutical Press, Ed. Sweetman SC. London 2007.
4. The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals and Drugs, Merck&CO., INC, Ed.11, Rahway, N.J., USA, 1989.
5. Pharmaceutical Excipients en CD-ROM, Handbook of Pharmaceuticals excipients, American Pharmaceuticals Association, Version 3.0, N.W., Washington, D.C., 2007.

Recibido: 5 de julio de 2012.

Aprobado: 3 de septiembre de 2012.

Luis Octavio Martínez Álvarez.

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave. 26 No. 1 605 entre Boyeros y Puentes Grandes. CP 10 600. Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Correo electrónico:
luis.martinez@cidem.sld.cu