VITAE, REVISTA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
ISSN 0121-4004 Volumen 16 número 1, año 2009.
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. págs. 49-54

EFECTO DEL SOLVENTE DE RECRISTALIZACIÓN Y DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA SOBRE LA HUMECTABILIDAD DEL IBUPROFENO

THE EFFECT OF THE SOLVENT RECRYSTALLIZATION AND PARTICLE SIZE ON WETTABILITY OF IBUPROFEN

Jorge A. GIL Q.[1], Leidy J. VARGAS M.[1], Óscar A. FLOREZ A.[1], Gloria E. TOBÓN Z.[1*]

Recibido: Abril 30 de 2008 Aceptado: Diciembre 2 de 2008

RESUMEN

El presente trabajo evalúa la humectabilidad del ibuprofeno recristalizado en etanol, metanol y hexano por el método de evaporación de solvente. Previamente se realiza una calificación operacional del goniómetro, mediante la determinación de la humectabilidad del sistema PTFE-agua, encontrándose buena precisión, representada por un coeficiente de variación de 2.49% (*variabilidad total*). Se obtienen hábitos cristalinos prismáticos para el ibuprofeno recristalizado en etanol y metanol, y aciculares al emplear hexano como solvente; además, en el análisis para establecer la estructura interna por difracción de rayos X, los tres productos resultan isomórficos. Se determina el ángulo de contacto para las tres formas recristalizadas en tres rangos de tamaño de partícula, encontrando que el menor valor de ángulo de contacto, es decir, la mejor humectabilidad, la presenta el ibuprofeno recristalizado en etanol, con un tamaño promedio de 120 μm, dando información sobre el tipo de forma y el tamaño de las partículas mas adecuado en la formulación de los comprimidos de esta sustancia.

Palabras clave: humectabilidad, ibuprofeno, recristalización, hábito cristalino, tamaño de partícula, ángulo de contacto.

ABSTRACT

The present work evaluates ibuprofen wettability recrystallized by the evaporation solvent method in ethanol, methanol and hexane. Previously, an operational qualification of the gonyometer is realized by means of the determination of the PTFE-water system wettability, finding good precision represented by a variation coefficient of 2.49% (Total variability). It obtains crystalline prismatic habits for the ibuprofen recrystallized in ethanol and methanol, and needle-shaped on having used hexane as solvent; moreover, in the X-ray diffraction analysis to establish the internal structure the three products prove isomorphs. The contact angle is determinated for the three forms recrystallized in three ranges of particle size, finding that the minor value of contact angle or the best wettability is presented by ibuprofen recrystallized in ethanol, with an average size of 120 μm, giving information of the most adequate shape type and size particle in the formulation of the tablets of this substance.

Key words: wettability, ibuprofen, recristalization, crystal habit, particle size, contact angle.

1 Grupo Diseño y Formulación de Medicamentos, Cosméticos y Afines. Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia. Calle 67 No. 53-108, laboratorio 5-108, A.A. 1226. Medellín-Colombia.

* Autor a quien se debe dirigir la correspondencia: getobon@farmacia.udea.edu.co.

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de humectabilidad observado cotidianamente es muy importante en muchos procesos industriales. El ángulo de contacto entre una gota líquida y una superficie se utiliza comúnmente para evaluar la humectabilidad. Esta medida juega un papel importante en la formulación de productos como pinturas, películas para cinematografía, textiles, cremas y cosméticos en general. Su interés para el área de investigación de productos sólidos farmacéuticos radica en que se utiliza para analizar la conducta de disolución de los medicamentos (1).

El ángulo de contacto es un importante parámetro aplicado en muchos campos de la investigación; provee valiosa información acerca de las características de diversos materiales, entre ellas la energía de superficie, la hidrofobicidad, la rugosidad, la heterogeneidad química, y la más representativa en este trabajo, la humectabilidad, que es definida como el ángulo de contacto (θ) formado entre la superficie de un material sólido y la gota de un líquido (Veáse figura 1). En este sentido, puede ser utilizado tanto para caracterizar fisicoquímicamente las materias primas sólidas, como para obtener información relevante en el proceso de producción de formas de dosificación farmacéuticas, orientado al mejoramiento de la biodisponibilidad y, por tanto, favoreciendo el efecto farmacológico deseado.

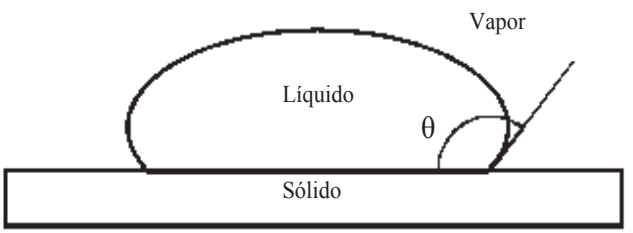


Figura 1. Esquema de medición del ángulo de contacto. Modificado de Sklodowska *et al* (2).

Los valores de ángulo de contacto proporcionan información para un análisis fundamental de la superficie. Cuando una determinada cantidad de líquido se pone sobre una superficie de plástico, esta tiende a formar una gota. La forma de la gota, está gobernada por el balance de fuerzas de la tensión interfacial sólido–vapor (γ_{s-v}), sólido-líquido (γ_{s-L}) y líquido-vapor (γ_{L-v}). Una gota de un líquido con gran tensión superficial descansando sobre una superficie sólida con baja tensión superficial, origina una gota de forma esférica, es decir, un ángulo de contacto elevado, y viceversa (1). Por lo tanto, para que se dé el fenómeno de humectabilidad, es necesario aumentar la tensión superficial del sólido o disminuir la tensión superficial del líquido.

Existen varios métodos que permiten evaluar este fenómeno, dentro de estos, el ángulo de contacto, determinado por la tangente entre la superficie del sólido y el menisco del líquido en el punto de contacto con el sólido. Esta es una importante medida que logra dar información fundamental acerca de las características superficiales, sea del sólido o del líquido (3).

El ibuprofeno es una materia prima sólida que por modificación de algunas de sus propiedades fundamentales (hábito cristalino, y distribución del tamaño de partícula entre otros), puede producir cambios en propiedades derivadas tan importantes como la humectabilidad (4). La variación de la humectabilidad de un comprimido depende de las interacciones superficiales de sus componentes; es por esto que si se conocen las condiciones de humectabilidad de las diferentes formas del ibuprofeno como materia prima principal, se puede proponer cuál de estas formas es la mas apropiada, o que tipo de excipientes es preferible adicionar para mejorar la biodisponibilidad de la forma de dosificación farmacéutica final.

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Materiales

Ibuprofeno micronizado (Shasum Chemicals), hoja de PTFE (Polytetrafluoroethylene Teflon®) de 0,64 cm de grosor, hexano, etanol y metanol. Todos los solventes son marca Merck, grado reactivo.

Métodos

Procedimiento de recristalización

Se utiliza el método clásico de recristalización por saturación del solvente con la muestra, con variación de la temperatura y agitación constante para obtener las diferentes formas sólidas (cristalinas o amorfas). La temperatura del solvente se mantiene en 40 °C, en un baño termostatizado, mientras se adiciona el ibuprofeno en pequeñas cantidades conservando la agitación. Por 100 gramos de ibuprofeno se requieren: 56 mL de etanol, 56 mL de metanol y 500 mL de hexano. Las soluciones obtenidas se filtran y se llevan a 30 °C, y luego se siembra un cristal. La solución permanece en reposo hasta completar la recristalización durante una semana.

Caracterización

Hábito cristalino

Se obtienen las imágenes a través de un microscopio BOECO Germany® acoplado a una cámara digital y a un computador. La fuente de luz utilizada (100W), ilumina la muestra perpendicularmente desde el fondo. La adquisición y manipulación de imágenes se realiza con el programa PhotoMagic v1.0.22. Todas las microfotografias se toman con el objetivo de aumento 10x, con una resolución de 320 x 240 pixeles.

Difractogramas de rayos X

Para establecer si hay modificaciones polimórficas durante el proceso de recristalización, se realizan difractogramas de todas las muestras obtenidas entre 5 y 50ºC con un difractómetro de rayos X, marca Rigaku Miniflex®, utilizando una radiación Cu K_α 1

Obtención de las tabletas

Tamizaje y tableteado

Cada una de las muestras recristalizadas es pulverizada con ayuda de un mortero y un pistilo de porcelana, y se pasan por tres tamices números 80, 100 y 120 para obtener valores medios de tamaños de partícula de 177, 149 y 125 μm (ASTM Ell-61), respectivamente. Luego, los polvos obtenidos se comprimen en una tableteadora monopunzón con una presión entre 700 y 1000 psi.

Humectabilidad

Medida del ángulo de contacto

El grado de humectabilidad de los comprimidos de ibuprofeno es estimada mediante la medida del ángulo de contacto utilizando un goniómetro acoplado a una cámara digital. Las fotografías se toman con una resolución de 320 x 240 pixeles, inmediatamente después de dejar caer una gota de agua destilada sobre la superficie sólida.

Previamente se realiza una calificación operacional del equipo utilizando como patrón de referencia un sistema sólido-líquido, compuesto por politetrafluoroetileno (PTFE) y agua, cuyo ángulo de contacto referido es de alrededor de 110º (5), con lo cual se estudia la precisión de las mediciones del equipo, determinando la precisión intermedia y la repetibilidad por medio de los coeficientes de variación (%CV), así: Se toman 10 imágenes durante 3 días diferentes, obteniendo 30 imágenes en total, y dos analistas determinan el ángulo de contacto, arrojando así 60 mediciones con las que se obtiene la *variabilidad total*. Posteriormente se selecciona la imagen más nítida y clara, que es analizada 10 veces por cada uno de los 2 observadores, estableciendo el ángulo de contacto. Al tratarse de la misma imagen, las variaciones se deben exclusivamente al observador: *variabilidad introducida por el analista* (repetibilidad). Los resultados obtenidos entre los dos analistas son comparados, para obtener la *variabilidad interexaminador* (precisión intermedia). Coeficientes de variación (%CV) inferiores al 3% se consideran como aceptables.

Análisis de datos

Para determinar el efecto del tamaño de partícula y el solvente de recristalización sobre la variación del ángulo de contacto, los resultados son analizados utilizando el test Bonferroni en una tabla ANOVA de doble vía. Valores-p<0.05, se consideran estadísticamente significativos (*); valores-p<0.01, altamente significativos (**); valores-p<0.001, fuertemente significativos (***); y valores-p>0.05 no significativos (ns).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Calificación del equipo

Como resultado de la calificación del equipo utilizado, se establece la precisión del mismo (*variabilidad total*), representada por un ángulo de contacto promedio de 107.869 para el sistema PTFE-agua utilizado como referencia, con un coeficiente de variación del 2.492% y una desviación estándar (SD) de 2.688 (n= 60); este valor del ángulo de contacto no dista en gran medida del registrado por otros autores (5,6); sin embargo, es necesario mencionar que las diferencias en este resultado dependen de las variaciones de temperatura a las cuales se realiza el análisis, puesto que un incremento en esta se ve reflejado a su vez en un aumento de la cinética molecular del líquido y, por lo tanto, en una disminución de la tensión superficial, lo que inevitablemente afecta la humectabilidad, observándose un incremento en el trabajo de adhesión y una disminución en el ángulo de contacto del sistema sólido-líquido evaluado. Los resultados de la *variabilidad introducida por el analista* (repetibilidad), y la *variabilidad interexaminador* (reproducibilidad),

tomando como parámetro la precisión intermedia entre analistas y días diferentes), se pueden observar en la tabla 1. La forma de medición de las imágenes se aprecia en la figura 2. Con estos resultados se puede ver que es una técnica de fácil medición y de manejo confiable, lo que permite utilizarla en la valoración de la humectabilidad en diversos sistemas sólido-líquido.

Tabla 1. Repetibilidad y Reproducibilidad de las medidas de ángulo de contacto.

Analista	1	2
Media	107,2	105,8
Desv. Estándar	1,5	1,9
%CV	1,4	1,8

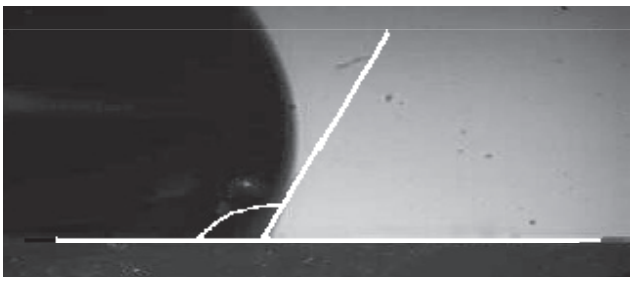


Figura 2. Imagen empleada para la medición de gota de agua en teflón.

Análisis morfológico de los sólidos obtenidos

Los resultados obtenidos en la cristalización muestran el predominio del hábito *prismático* para los sólidos, resultado de utilizar metanol y etanol, y la forma *acicular* para el hexano (Véase figura 3), lo que está de acuerdo con anteriores estudios que han planteado la dependencia de las condiciones de cristalización sobre la forma y el hábito cristalino del ibuprofeno (7, 8). Se ha reportado que estas diferencias en la forma externa de los cristales tienen efecto sobre las propiedades mecánicas de los polvos farmacéuticos, afectando en gran medida las propiedades de flujo (7, 9). En este caso, el ibuprofeno obtenido en etanol y en metanol presenta mejores características de flujo debido a su forma prismática; por otra parte, cuando este se recristaliza en hexano, la forma alargada de los cristales tiene menor fluidez lo que afecta el proceso de tableteado; además, la forma acicular origina comprimidos suaves y, por tanto, inestables en cuanto a su resistencia mecánica (9).

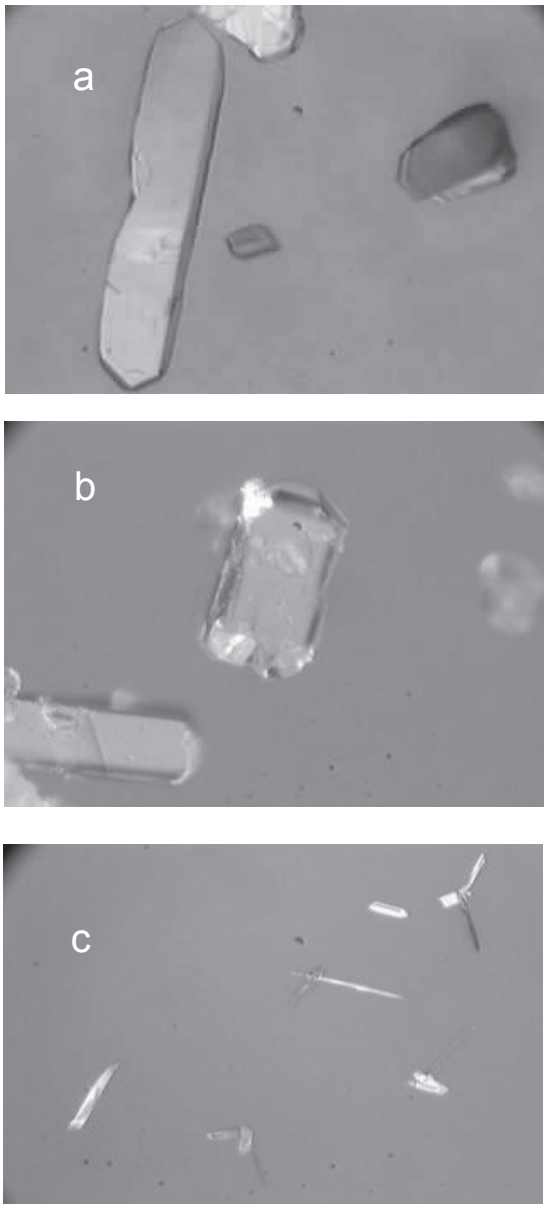


Figura 3. Ibuprofeno recristalizado en a) etanol; b) metanol; (c) hexano.

En el análisis de rayos X se confirma que los cristales obtenidos con los tres solventes utilizados son isomórficos, a pesar de las diferencias en las intensidades relativas de los picos (Veáse figura 4), ya que estas se pueden explicar por la diferencia en las estructuras externas.

Medición de la humectabilidad

La humectabilidad de las tabletas de ibuprofeno obtenidas con los tres solventes de recristalización y con tres tamaños de partícula para cada forma, expresada como el ángulo de contacto entre la superficie de la tableta y una gota de agua, se puede observar en la figura 5.

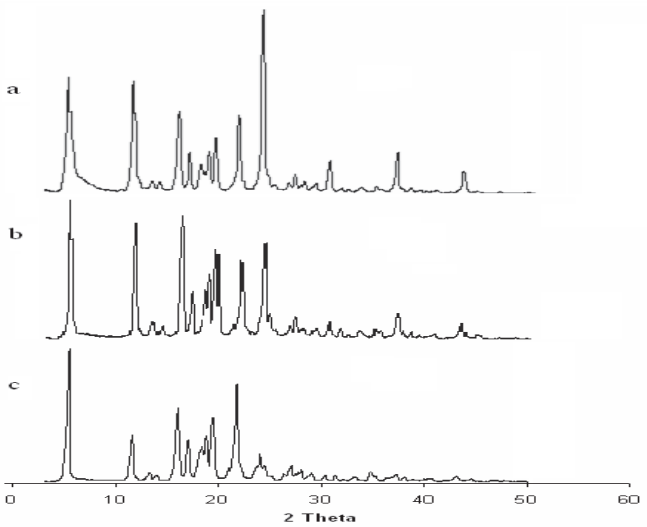
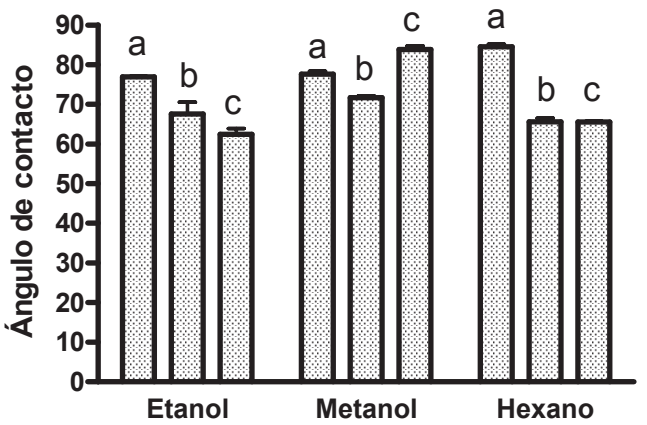


Figura 4. Patrones de difracción de rayos X de los tres polvos de ibuprofeno recristalizado. a) etanol; b) metanol; c) hexano.



	Etanol vs. Metanol		
Tamiz	80 (a)	100 (b)	120 (c)
Valor P	ns	**	***
	Etanol vs. Hexano		
Valor P	***	ns	ns
	Metanol vs. Hexano		
Valor P	***	***	***

Figura 5. Humectabilidad del ibuprofeno recristalizado. Cada dato está expresado como la media ± DE y diferencia estadística.

Tanto el solvente de recristalización como el tamaño de partícula del ibuprofeno comprimido afectan la humectabilidad del mismo, observándose una disminución proporcional entre el valor del ángulo de contacto y el tamaño de partícula para las tabletas obtenidas a partir de todos los cristales de ibuprofeno/etanol, ibuprofeno/hexano e ibuprofeno/metanol pasados por los tamices 80 y 100. Además de mostrar este comportamiento, es interesante hacer notar que de todos los sistemas de recristalización en el tamaño de partícula mayor, es decir para los polvos obtenidos con el tamiz 80 (tamaño promedio 177 μm), las tabletas que presentaron menor ángulo de contacto fueron las de etanol, de lo que se infiere que con este solvente se obtienen partículas con mayor tensión superficial, lo cual mejora el trabajo de adhesión y, por ende, la interacción en el sistema ibuprofeno-agua.

A pesar de que no existe diferencia estadística significativa entre los resultados para etanol y hexano entre los tamaños medios de 149 y los de 125 μm, es importante resaltar que el menor valor de ángulo de contacto, es decir, la mejor humectabilidad de todo el análisis se encuentra en los cristales obtenidos en etanol (ángulo de contacto = 62.400 ± 1.480) y, debido a la proporcionalidad que presenta, posiblemente la obtención de tamaños de partícula menor para ibuprofeno recristalizado en este solvente, permita la optimización de la humectabilidad y de otras propiedades dependientes de fenómenos de superficie y distribución de partícula, como puede ser la disolución, lo cual deja abierta la posibilidad de proponer este sistema de recristalización como útil para la realización de posteriores investigaciones, encaminadas a determinar la necesidad y/o pertinencia de adicionar excipientes que actúen como surfactantes en la producción de formas de dosificación de ibuprofeno, evaluando la variación en la humectabilidad del mismo y comparando con perfiles de disolución adecuados que conduzcan, a su vez, al mejoramiento en la biodisponibilidad de este principio activo.

Los resultados para las tabletas de ibuprofeno obtenido en hexano también muestran un patrón de proporcionalidad; sin embargo, no hay diferencia estadística significativa entre los ángulos obtenidos para las tabletas de los polvos obtenidos con los tamices 100 y 120. Por lo tanto, no se justifica la evaluación de tabletas de ibuprofeno obtenidas con cristales de tamaños de partícula menor a 125 μm porque es posible que se obtengan los mismos resultados.

Otros autores han reportado la aplicabilidad de este método para comprimidos de diversos polvos farmacéuticos; sin embargo, la fabricación mecánica de este tipo de comprimidos sin ayuda de excipien-

tes, puede generar deformaciones en la superficie que pueden modificar los resultados por el efecto de histéresis (10), definida aquí como la diferencia entre el ángulo de contacto de avance y el ángulo de contacto de retroceso para un determinado sistema sólido-líquido. Este fenómeno depende en gran medida de los efectos de la rugosidad y heterogeneidad de la superficie (11). Así, el tiempo de penetración de un líquido en polvos comprimidos se ve afectado por la porosidad de estos últimos, lo que se evidencia en lo reportado por Heng *et al* (12), que establece la dependencia del tiempo de penetración con la presión de compactación de paracetamol comprimido, observándose un incremento en dicho tiempo cuando este fármaco se comprime a altas presiones. Posiblemente a esto se deba el efecto que se logra observar con las tabletas obtenidas del ibuprofeno recristalizado en metanol y pasado a través del tamiz 120, puesto que en este trabajo, en el proceso de compresión se establece un rango de presiones y no valores precisos Esto puede llevar a realizar un estudio posterior en donde se analice mas profundamente esta variable y su relación con la humectabilidad.

CONCLUSIONES

El método utilizado para evaluar la humectabilidad del ibuprofeno recristalizado en tres solventes diferentes demuestra ser eficaz según los parámetros estadísticos analizados, lo que indica su utilidad para evaluar esta importante característica de superficie en otros sólidos utilizados en la industria farmacéutica.

Para este estudio, se encuentra que el hábito cristalino y el tamaño de partícula influyen sobre la humectabilidad del ibuprofeno; sin embargo, el último parámetro ejerce mas impacto sobre los resultados, ya que se observa un incremento en la humectabilidad cuando se disminuye el tamaño de partícula de las formas comprimidas.

De acuerdo a lo anterior, por presentar la mejor humectabilidad del análisis, el sistema de recristalización ibuprofeno/etanol permite la obtención de polvos con mejores características de superficie en comparación con los otros sistemas de recristalización analizados.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Antioquia, y al Comité para el Desarrollo de la Investigación CODI, de la Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang MW, Lin SY. A method for correcting the contact angle from the θ/2 method. Colloids Surfaces A. 2003; 222 (1-3): 199-210.
2. Sklodowska A, Wozniak M, Matlakowska R. The method of contact angle measurements and estimation of work of adhesion in bioleaching of metals. Biol Proc Online. 1999; 1 (3): 114-121.
3. Neumann AW, Spelt JK. Applied surface thermodynamics. New York: Marcel Dekker; 1996.
4. Levis KA, Lane MA, Corrigan OI. Efect of buffer media composition on the solubility and effective permeability coefficient of ibuprofen. Int J Pharm. 2003; 253 (1-2): 49-59.
5. Kuo KCh, Hoch HC. Germination of Phyllosticta ampelicida Pycnidiospores: Prerequisite of adhesion to the substratum and the relationship of substratum wettability. Fungal Genet Biol.1996; 20 (1): 18–29.
6. Burkarter E, Saul CK, Thomazi F, Cruz NC, Roman LS, Schreiner WH. Superhydrophobic electrosprayed PTFE. Surf Coat Tech. 2007; 202 (1): 194–198.
7. Martino PD, Beccerica M, Joiris E, Palmieri GF, Gayot A, Martelli S. Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen. J Cryst Growth. 2002; 243 (2): 345–355.
8. Nikolakakis I, Kachrimanis K, Malamataris S. Relations between crystallisation conditions and micromeritic properties of ibuprofen. Int J Pharm. 2000; 201(1): 79-88.
9. Rasenack N, Muller BW. Ibuprofen crystals with optimized properties. Int J Pharm. 2002; 245 (1-2): 9-24.
10. Buckton G. Assessment of the wettability of pharmaceutical powders. En: Mittal KL, editor. Contact Angle, Wettability and Adhesion. Utrecht, The Netherlands: VSP; 1993. p. 437-451.
11. Gao LC, McCarthy TJ. Contact angle hysteresis explained. Langmuir. 2006; 22 (14): 6234-6237.
12. Heng JY, Bismarck A, Williams DR. Anisotropic surface chemistry of crystalline pharmaceutical solids. AAPS Pharm Sci Tech. 2006; 7 (4): E1-E9.