

ANÁLISIS DE LAS FORMAS CRISTALINAS DE NIMODIPINA Y SUS INTERCONVERSIONES. APLICACIÓN FARMACEUTICA

Calvo, Natalia L.;^a **Maggio, Rúben M.;**^a **Balzaretti, Naira M.;**^b **Kaufman, Teodoro S.**^a

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

^bInstituto de Física, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Av. Bento Gonçalves 9500 - Caixa Postal 15051, Porto Alegre, RS, Brazil

Introducción

Polimorfismo cristalino es la capacidad de una sustancia de existir como dos o más fases cristalinas.¹ Los polimorfos pueden presentar propiedades físicas y químicas diferentes. Estas tienen un impacto directo en el procesamiento farmacéutico (mezclado, flujo de polvo) y la calidad o eficiencia de sus respectivas formulaciones (estabilidad, disolución y biodisponibilidad). Distintos entes reguladores tienen un creciente interés en el desarrollo de metodologías analíticas para detectar y cuantificar polimorfos. Nimodipina (NIM) es un agente bloqueador de canales de calcio. Presenta 2 formas polimórficas, conocidas como modo I (MI) y modo II (MII).² Nimodipina pertenece a la clase 2 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica debido a que es prácticamente insoluble en agua y presenta alta permeabilidad.³ La solubilidad del MI en agua a 25°C y 37°C es el doble del MII,⁴ debido a esto solo el MI es utilizado en el desarrollo de formas farmacéuticas,² pudiendo estar MII como impureza cristalina.

Objetivo

Desarrollar un método de Espectroscopía en el Infrarrojo con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) acoplado a Resolución Multivariadas de Curvas mediante Mínimos Cuadráticos Alternantes (MCR-ALS) para monitorear la transformación térmica de las formas polimórficas de NIM.

Materiales y Métodos

Las diferentes formas cristalinas de NIM fueron preparadas² y caracterizadas siguiendo la literatura.⁵ Los espectros IR fueron tomados en un espectrofotómetro Shimadzu Prestige 21 acoplado a un accesorio ATR (GladiATR, Pike Technology), con control de temperatura. El análisis de datos fue realizado utilizando rutinas de MCR-ALS escritas para Matlab.⁶

Resultados

Para cada muestra, el espectro obtenido durante el proceso de calentamiento fue dispuesto de manera matricial (Temperatura versus número de onda) y sometido a PCA para determinar el número de especies involucradas en el proceso. Mediante MCR-ALS se obtuvo el perfil de concentraciones y el espectro IR de las especies puras durante el tratamiento. El espectro fue utilizado para establecer la identidad de las especies involucradas. La interconversión polimórfica y sus temperaturas de transición fueron determinadas usando los perfiles de concentración de MCR-ALS.

El MII presentó transformación a MI y a un líquido (que posteriormente cristalizó a un sólido amorfo, sin cambios en el espectro). Las transiciones entre las fases mencionadas fueron determinadas usando los perfiles de concentración-tiempo de las especies y fueron comparadas con datos de la literatura (116,8°C y 131,9°C, respectivamente).

Conclusiones

La asociación ATR-FTIR/MCR-ALS es una técnica prometedora y útil para el seguimiento de las transformaciones de fases cristalinas al estado sólido.

Referencias

- 1 Brittain, H. G. (Ed.). (1999) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Dekker, NY, pp. 1–31.
- 2 Grunenberg, A.; Keil, O.; Henck, J.-O. (1995) *Int. J. Pharm.* **118**: 11-21.
- 3 Papageorgiou, G. Z.; Bikiaris, D.; Karavas, E.; Politis, S.; Docoslis, A.; Park, Y.; Stergiou, A.; Georgarakis, E. (2006) *AAPS J.* **8**(4): E623-31.
- 4 Grunenberg, A.; Keil, B.; Henck, J.-O. (1995) *Int. J. Pharm.* **118**: 11-21.
- 5 Guo, Z.; Ma, M.; Wang, T.; Chang, D.; Jiang, T.; Wang, S. (2011) *AAPS PharmSciTech.* **12**: 610-619.
- 6 de Juan, A.; Tauler, R. (2006) *Crit. Rev. Anal. Chem.* **36**: 163–176.