

Análisis del comportamiento térmico de los polimorfos de Ácido Mefenámico mediante el uso de espectroscopia IR acoplada a MCR-ALS

Antonio, Marina.; Calvo Natalia L.; Kaufman, Teodoro. S.; Maggio, Rubén M.

Área Análisis de Medicamentos. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531(S2002LRK), Rosario, Argentina.

mantonio@fbioyf.unr.edu.ar

Introducción

El contenido polimórfico de un producto farmacéutico activo (IFA) puede afectar sus características, incluyendo solubilidad, capacidad de compactación, propiedades de flujo y estabilidad, incidiendo finalmente en la biodisponibilidad del medicamento.¹ Por lo tanto resulta fundamental la aplicación de técnicas que permitan la identificación, cuantificación y/o caracterización de las distintas formas cristalinas del IFA. Estudiar las transformaciones que un polimorfo sufre por la exposición a determinados agentes, como presión, humedad relativa y temperatura resulta fundamental para comprender los trastornos que pudieran surgir durante la manufactura.

El Ácido Mefenámico (AMF) es un antiinflamatorio no esteroide de uso masivo en el mercado mundial para el tratamiento del dolor leve a moderado.² Presenta al menos cuatro formas cristalinas, siendo PI y PII las únicas formas puras que han sido aisladas y caracterizadas.³ PI y PII son enantiotropos, donde PI presenta mayor estabilidad a temperaturas inferiores a 160 °C, siendo PII la forma más estable a temperaturas superiores hasta la sublimación.

El presente trabajo muestra la aplicación del algoritmo MCR-ALS (Resolución Multivariada de Curvas – Cuadrados Mínimos Alternantes)⁴ a datos espectrales del IR, para el análisis del polimorfismo en muestras puras y comprimidos comerciales (CC) de AMF sometidos a estrés térmico.

Objetivos

- Obtener y caracterizar las formas PI y PII de AMF.
- Desarrollar una metodología MCR-ALS/IR para la cuantificación de fases en presencia de interferentes.
- Estudiar el comportamiento térmico de AMF como IFA y en productos formulados.

Materiales y métodos

PI se obtuvo mediante un proceso de recristalización ácido-base según la literatura.⁵ PII se preparó colocando PI en tubos cerrados herméticamente con atmósfera de N₂, en un baño de silicona a 160 °C durante 48 horas y 180°C durante 24 horas más.

Ambas formas cristalinas, junto con el principio activo comercial (COM) fueron caracterizadas mediante microscopia óptica, determinación del punto de fusión (Pf), calorimetría diferencial de barrido (DSC), espectroscopia NIR e IR.

Muestras de COM, y CC (adquiridos en farmacia local), fueron sometidas a calentamiento, en atmósfera de N₂, en un baño de silicona a 160 °C. A tiempos pre establecidos, se retiraron porciones de las muestras (20 mg) y se realizaron mediciones al IR (4000 y 400 cm⁻¹) por duplicado, utilizando un artefacto de reflectancia total atenuada (ATR). Los datos obtenidos fueron analizados mediante el algoritmo MCR-ALS utilizando rutinas escritas para Matlab.⁴

Resultados y discusión

La caracterización de PI y PII efectuada mediante microscopía óptica, Pf, DSC, NIR e IR resultó concluyente para ambas formas. El análisis cualitativo de los espectros IR obtenidos de las formas PI y PII muestra un cambio en la posición del pico que corresponde a la frecuencia de estiramiento del grupo amino de AMF, región 3350-3300 cm⁻¹, donde se localiza un pico a 3313 cm⁻¹ para PI y otro a 3347 cm⁻¹ para PII (Figura 1A). COM mostró comportamientos similares a PI tanto para IR como para las demás técnicas.

Para estudiar la transformación térmica de AMF se calentaron muestras de COM y CC en las condiciones detalladas en *Materiales y métodos*. Se tomaron muestras a tiempos preestablecidos para COM (0, 7, 24, 57, 72 y 96 horas) y CC (0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 21, 24, 29, 48, 57 y 70 horas).

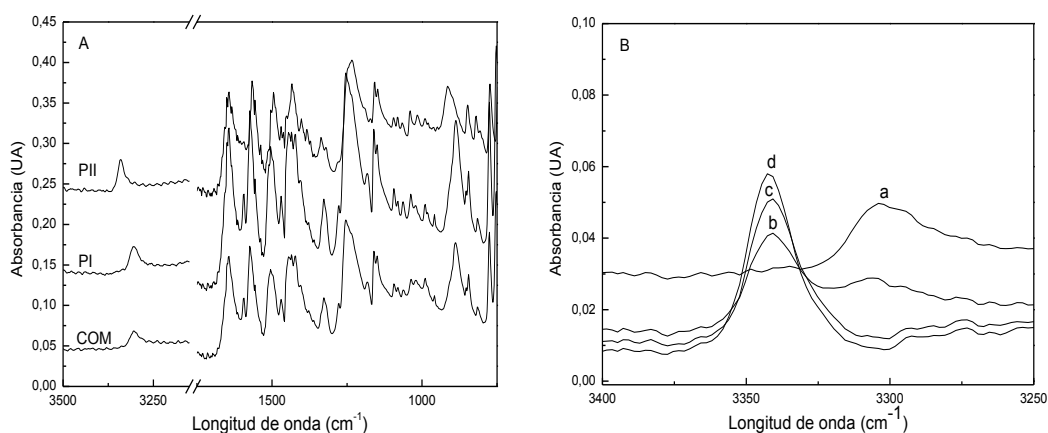


Figura 1. Espectros IR obtenidos mediante ATR para COM, PI y PII (A). Región correspondiente a la frecuencia de estiramiento del grupo -NH (B) para 0 (a), 7 (b), 24 (c) y 48 (d) horas.

En todos los casos durante el proceso de calentamiento se muestra una transformación progresiva de la forma PI hacia PII, evidenciada por el cambio en la posición de dicho pico característico (Figura 1B), y en el espectro en general. Sin embargo no se puede realizar una estimación de la cinética del fenómeno ni de la proporción polimórfica a cada paso.

Con el objeto de realizar un análisis cuantitativo de los cambios producidos, los datos IR fueron analizados mediante MCR-ALS. Para ello, los espectros se dispusieron en forma matricial organizados de la siguiente manera: formas puras (PI y PII), excipientes, COM y CC (n=50). Los datos así organizados se analizaron, aplicando restricciones de no-negatividad (en espectros y concentraciones) y clausura para (PI y PII) y una modalidad para los perfiles de concentración en el algoritmo.

Primeramente, se observó una resolución total de las muestras puras (100% de recuperación en PI y PII) y ausencia de interferencias en los excipientes.

Con el método validado, se analizaron los resultados obtenidos para COM (Figura 2B) encontrándose transformación paulatina de la forma PI a PII, donde a las 9 horas sólo un 20 % se convirtió a la forma PII y casi un 80 % luego de 96 horas.

En el caso del comprimido comercial, los resultados evidencian que la composición inicial no es 100% PI, sino 75/25 PI/PII, mostrando un posible cambio durante la manufactura. La transformación de la forma PI a PII ocurrió a mayor velocidad llegando al 100% en 2 horas de proceso. Esto permite conjeturar que la interacción con excipientes acelera el proceso de conversión PI-PII.

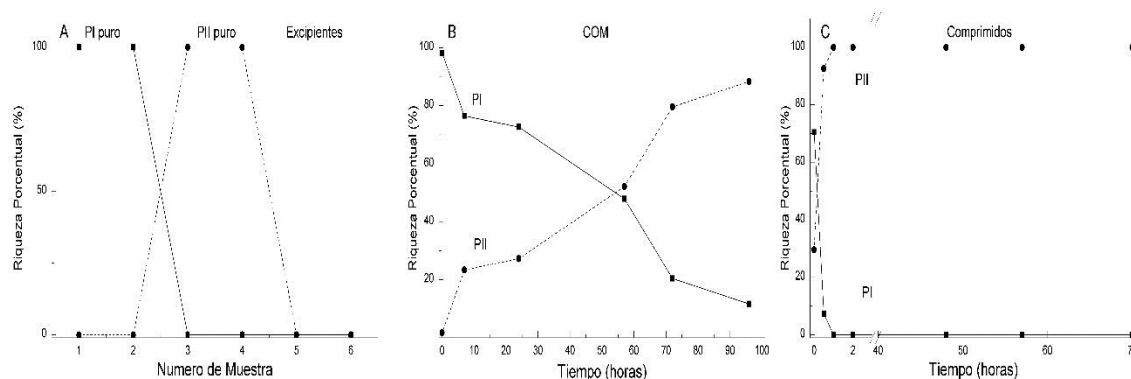


Figura 2. Resolución de muestras PI, PII y excipientes (A), monitoreo de la transformación térmica de COM (B) y CC (C). Proporción porcentual de PI (—■—) y PII (---●---).

Conclusiones

Se realizó la obtención y caracterización completa de las formas PI y PII. La espectroscopia IR acoplada al MCR-ALS resultó ser una herramienta rápida y eficaz para realizar el seguimiento de transformaciones mediadas por temperatura, en AMF puro y en productos formulados.

Referencias

- ¹ Singhal, D.; Curatolo, W. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004, 56, 335-47.
- ² Pornsak S.; Sontaya L.; Suchada P.; Punyanutch M.; Zongkang H. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015, 10, 121-127.
- ³ Seetha S.; Guru, T. N. *Crystal Growth Des.*, 2012, 12, 4283 -4289.
- ⁴ Olivieri A.; Wu H. L.; Ru-Qin Y. *Chemometrics and Intelligent Laboratory System*, 2009, 46, 246-251.
- ⁵ Patente CN204079840 U