

Avaliação de homogeneidade e distribuição das formas polimórficas em dispersão sólida empregando Espectroscopia Raman de imagem

Márcia C. Breitreitz^{1*} (PG) e Ronei J. Poppi¹ (PQ) marciacristinab@hotmail.com

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154 CEP 13084-971, Campinas, SP, Brasil.

Palavras Chave: Espectroscopia Raman, Quimiometria, dispersões sólidas.

Introdução

Dispersões sólidas são formulações contendo fármacos hidrofóbicos em excipientes hidrofílicos que tem o objetivo de aumentar a solubilidade *in-vitro* e biodisponibilidade *in-vivo*. A distribuição dos constituintes na dispersão sólida está relacionada às características de reprodutibilidade na dissolução e na eficácia terapêutica. A atorvastatina cálcica é um fármaco pouco solúvel em água que existe na forma amorfa e em diversas formas polimórficas. A determinação do estado sólido do fármaco é importante, pois diferentes formas polimórficas apresentam diferentes propriedades físico-químicas e também por questões regulatórias e relacionadas à propriedade intelectual. Este trabalho descreve os resultados obtidos no preparo de uma dispersão sólida empregando Gelucire[®] 44/14 e atorvastatina cálcica Forma I (5 %), através do método da fusão. A amostra foi analisada empregando o equipamento Raman Station 400F, com laser de 785 nm, faixa espectral de 3200–600 cm⁻¹, com resolução de 4 cm⁻¹, área de 4 mm² e pixel de 50 μm. O tratamento quimiométrico dos dados foi realizado empregando CLS (*Classical Least Squares*).

Resultados e Discussão

O método da fusão gerou uma *dispersão* (amorfização parcial) do fármaco cristalino em Gelucire[®] 44/14. Os espectros Raman da forma amorfa e cristalina I são mostrados na Figura 1.

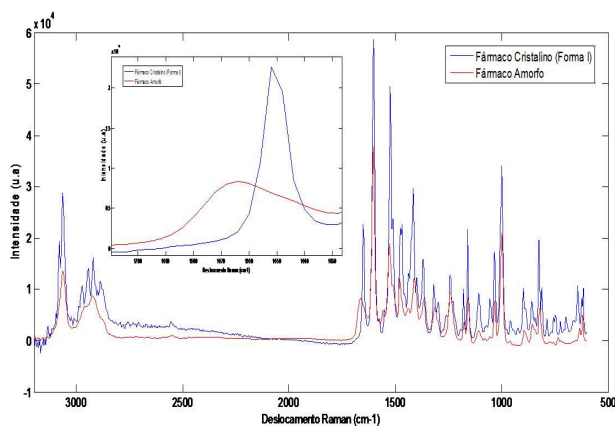


Figura 1: Espectros Raman das formas amorfa e cristalina (I) da atorvastatina cálcica.

Os mapas de distribuição de cada constituinte previstos pelo CLS são mostrados na Figura 2. O fármaco amorfo apresentou uma larga faixa de distribuição de valores previstos nos pixels (0,5 – 5,0 %, com média de 2,3 %), indicando heterogeneidade. O fármaco cristalino também se distribui de uma maneira heterogênea (faixa de valores previstos de 0-1,6 %, com média de 0,70%). Os mapas das duas formas são complementares. O Gelucire[®] 44/14 se distribui de maneira homogênea com média prevista de 98,2 %. A Figura 1 D apresenta o histograma da soma dos valores previstos, a qual idealmente, deve ser igual 1 (100%).

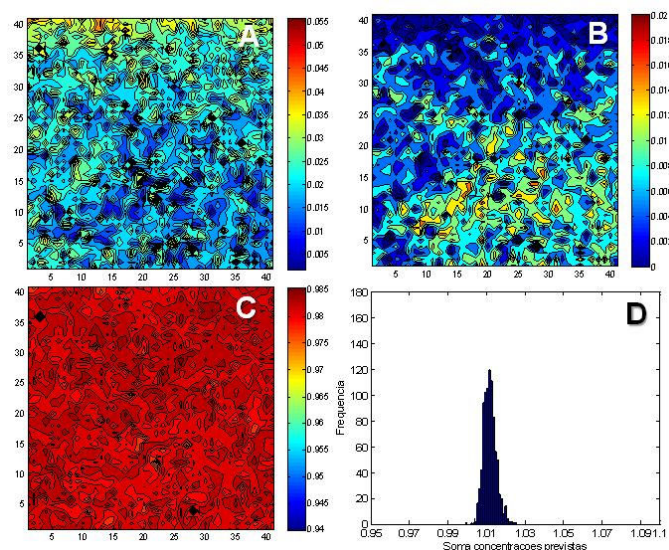


Figura 2: Mapas de distribuição: A) fármaco amorfo; B) fármaco cristalino (Forma I), C) Gelucire[®] 44/14 e D) Histograma da soma dos valores previstos.

Conclusões

A espectroscopia Raman de imagem juntamente com o tratamento quimiométrico dos dados permitiu a avaliação da homogeneidade dos constituintes da amostra e a distribuição das formas polimórficas do fármaco, levando a um grau de entendimento da amostra extremamente elevado e útil para o desenvolvimento farmacêutico.

Agradecimentos

-CNPq/FAPESP (Instituto de Bioanalítica);
-FAPESP pela bolsa de doutorado (Processo n°09/54297-9).