

Curso: POLIMORFISMO EN FÁRMACOS Y SU CARACTERIZACIÓN POR TÉCNICAS DE ESTADO SÓLIDO

Coordinadores: Dr. Alberto E. Wolfenson
Dra. Silvia Cuffini

Objetivos: *Profundizar tópicos de la caracterización de estado sólido no contemplados en las materias de la Licenciatura en Física. Se pretende profundizar no sólo en los aspectos teóricos de las distintas técnicas de caracterización, incluidas el curso, sino también que el alumno tome contacto con equipamiento específico realizando mediciones experimentales y su correspondiente interpretación de los resultados obtenidos. Si bien las técnicas de caracterización son para materiales en general los ejemplos estarán especialmente orientados a la caracterización de cristales moleculares. Es también objetivo del curso presentar el estado de arte de polimorfismo y dentro de este marco se pretende mostrar cada una de las técnicas marcando las fortalezas de las mismas para su uso de acuerdo a la problemática a resolver en el área farmacéutica mediante un desarrollo teórico y práctico. Se presentarán ejemplos comunes para todas las técnicas de forma tal de dar una visión de uso integral de las mismas. Se pretende dar un enfoque más integral donde las técnicas no se presenten como compartimientos estancos sino en forma complementaria para una completa caracterización del estado sólido. Este curso está organizado de forma tal que sea de interés para egresados de la Fa.M.A.F. aunque también podrá ser tomado por egresados de carreras de Ciencias Químicas e Ingeniería Química.*

Introducción Polimorfismo (Un módulo de 4 horas) Dra. Silvia Cuffini

Fundamentos y Origen, Reglas de fases y relaciones termodinámicas. Control de la forma polimórfica. Polimorfismo y relación estructura-propiedad. Pseudopolimorfos (hidratos, solvatos y amorfos)

Difracción de Rayos X (Un módulo de 4 horas) Dra. Silvia Cuffini

Fundamentos de la técnica, Difracción de Rayos X en polvo y monocristales (cristalografía), Descripción de diferentes equipamientos y fuentes de radiación (fuentes convencionales y radiación sincrotron).

Aplicaciones en identificación y determinación de estructuras cristalinas de compuestos de interés farmacéutico.

Parte práctica: Preparación de muestra (observación de orientación preferencial), utilización de estándares NIST, colecta de datos y análisis de resultados. (un módulo de 4horas)

Microscopía Óptica – Dra. Alicia Karlsson (Tres módulos (4h) necesarios para el dictado del tema. Un módulo para práctica)

Conceptos referidos a sustancias inorgánicas:

Isotipismo, isomorfismo, polimorfismo. Termodinámico de las transformaciones polimorfas e isomorfas. Transformaciones estructurales polimórficas e isomorfas. Cristales mixtos: soluciones sólidas.

Hábito cristalino. Agregados cristalinos: homogéneos (textura y macla), heterogéneos irregulares, heterogéneos regulares (epitaxias).

Descripción del microscopio polarizante. Fenómenos de interferencia en medios cristalinos isótropos y anisótropos. Observación en luz polarizada plana y con luz bipolarizada. Determinaciones de las constantes ópticas de un sólido cristalino. Cálculo de las constantes ópticas de un sólido cristalino. Medidas de los índices de refracción.

Análisis Térmico Farmacéutico: técnicas y aplicaciones- Dra. Norma Sperandeo

Introducción al Análisis Térmico (AT): Definiciones. Factores que afectan los resultados del AT. Técnicas simultáneas y complementarias.

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Análisis Térmico Diferencial (DTA): Teoría de la DSC y DTA. DSC de flujo calórico y de compensación de energía. Información proporcionada por la DSC y DTA. Su utilización para el análisis de polimorfismo, pureza, cristalinidad, estabilidad y estudios de compatibilidad. Limitaciones de las técnicas.

Termogravimetría (TG): Teoría de la TG. Termogravimetría Diferencial (DTG). Aplicaciones (Módulo 1- 6 hs)

Aplicación de la DSC y TG para el análisis del polimorfismo de fármacos: Caso de la carbamazepina” Se efectuará el análisis DSC y TG de diferentes polimorfos de carbamazepina. Los alumnos se familiarizarán con la metodología de encapsulación de muestras sólidas, la obtención de las curvas DSC y TG de diferentes polimorfos, así como con el procesamiento de los datos experimentales, aplicando un software comercial diseñado para tal fin (Thermal Solutions®, TA instrument, Inc.), el cual permite el cálculo de AH de fusión y/o transición y punto de fusión, entre otras constantes termoanalíticas. (Módulo 2 – 4 hs)

Espectroscopía IR y Raman - Dr. Raúl Badini

Fundamentos: Niveles de energía vibracionales. Modos normales en moléculas poliatómicas. Asignaciones de grupos funcionales.

Reglas de selección en IR y Raman. Comparación entre la espectroscopía Infrarroja y Raman. Espectroscopía vibracional en el estado sólido. Diferencias con espectros en fase líquida y gaseosa. (Modulo 1 - 4horas)

Aplicaciones:espectro infrarrojo y puente hidrógeno. Polimorfismo. Actividades en el laboratorio: ATR, DRIFT, DRAFT. (Modulo 2: 2horas):

Instrumentación: los espectros infrarrojo y Raman. Características de sistemas modernos: FTIR, instrumentación y técnicas experimentales. Raman: instrumentación y técnicas experimentales. Comparación entre la instrumentación en IR y Raman. (Modulo 3: 4 horas)

Disolución y Solubilidad – Dra. Viviana Dabbene

Fundamentos teóricos. Solubilidad (temperatura, medios, etc.). Disolución. Test de Disolución según USP. Descripción de metodologías (aparatos, medios de disolución, análisis de resultados, etc.). Correlación IV-IV. Velocidad de Disolución Intrínseca. Velocidad de Disolución Intrínseca. Fundamentos teóricos. Descripción de aparatos, medios, etc. (Modulo 1-4horas)

Práctico demostrativo: Test de Disolución y Velocidad de Disolución Intrínseca (Módulo-4 horas)

Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en Sólidos (RMNS) y Resonancia Cuadrupolar Nuclear (RCN) – Dres. G. Monti, S. Pérez, C. Schurrer y A. Wolfenson

Introducción: aspectos históricos, por qué usar RMNS. Principios básicos de la RMN. Energías de interacción en RMN en sólidos. Dependencia temporal de las interacciones. Pulsos de radio frecuencia y relajación magnética nuclear. Espectroscopia de alta resolución en sólidos: desacople, rotación al ángulo mágico (MAS), polarización cruzada (CP). Algunos experimentos discriminantes. Instrumentación para RMN en sólidos. (Módulo 1 – 6 hs)

Introducción a la RCN. Principios básicos de la RCN. Parámetros de la RCN. Instrumentación de la RCN. Aplicación de la RCN como una técnica cualitativa y cuantitativa en la caracterización de compuestos farmacéuticos y/o polimorfos. (Módulo 2 – 2 hs)

Demostración práctica en laboratorio: preparación de muestras, rotación al alta velocidades, obtención de espectros por la técnica de CP/MAS. Interpretación de corrimientos químicos. Obtención de espectros de RCN en compuestos de interés farmacéutico. (Módulo 3 – 4 hs)

Bibliografía

1. Brittain H.G. and Dekker M. Ed., Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Inc. 1999.
2. Brittain H.G. and Dekker M. Ed., Physical Characterization of Pharmaceutical Solids, Inc. 1995.
3. Byrn S.R., Pfeiffer R.R. and Stowell J.G., Solid State Chemistry of Drugs, SSCI-West Lafayette, Indiana (Second Edition) 1999.
4. Carstensen J.T. and Dekker M. Ed., Advanced Pharmaceutical Solids, Inc. 2001