

Marcos G. Russo<sup>1,2</sup>, Elena Brusau<sup>1,2</sup>, Javier Ellena<sup>3</sup> y Griselda E. Narda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Química, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis.

<sup>2</sup>Instituto de Investigación en Tecnología Química (INTEQUI-UNSL/CONICET).

<sup>3</sup>Instituto de Física de São Carlos, Universidad de São Paulo, São Carlos, SP, Brasil.

marcosgrusso@gmail.com

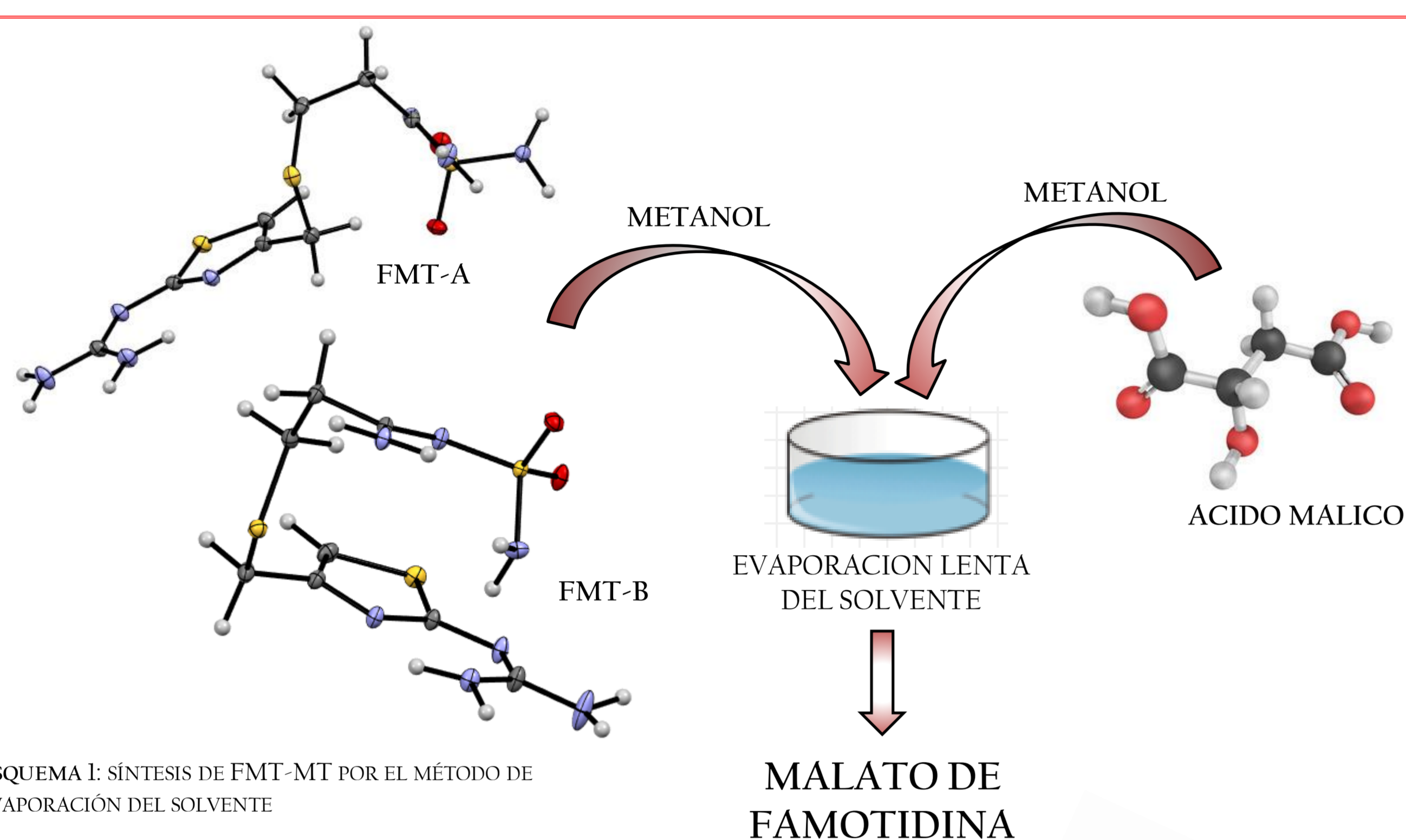
## INTRODUCCIÓN

En años recientes, la ingeniería cristalina de sólidos farmacéuticos ha alcanzado un considerable desarrollo en la industria farmacéutica. El diseño racional de ensamblajes multicomponentes en estado sólido, con propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mejoradas basados en sintonías supramoleculares, es el principal objetivo de esta área. Los sistemas multicomponentes más comunes de IFAs (Ingredientes Farmacéuticamente Activos) son las sales, las cuales involucran la transferencia de un portón desde el resto ácido a la porción básica, formando componentes iónicos con cargas opuestas. Otra alternativa ampliamente utilizada para obtener IFAs sólidos con propiedades mejoradas, es la preparación de sistemas amorfos. En este sentido, dos técnicas han sido ampliamente exploradas: la tecnología de la dispersión sólida y la obtención de fases co-amorfas (CAM). Estas últimas se prefieren debido a una serie de desventajas que presenta la tecnología de la dispersión sólida, tales como la higroscopicidad, la cual reduce la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) y conduce a la separación de fases y posterior recristalización, probablemente, en una variación polimórfica no deseada; además, debido a la miscibilidad limitada de algunos IFAs en el polímero, se requieren grandes cantidades de polímero para lograr una adecuada carga del fármaco. Por último, las fases CAM poseen una mayor estabilidad física, con respecto a la tecnología de la dispersión sólida, debido a las nuevas interacciones intermoleculares que ocurren entre los componentes del sistema amorfo.

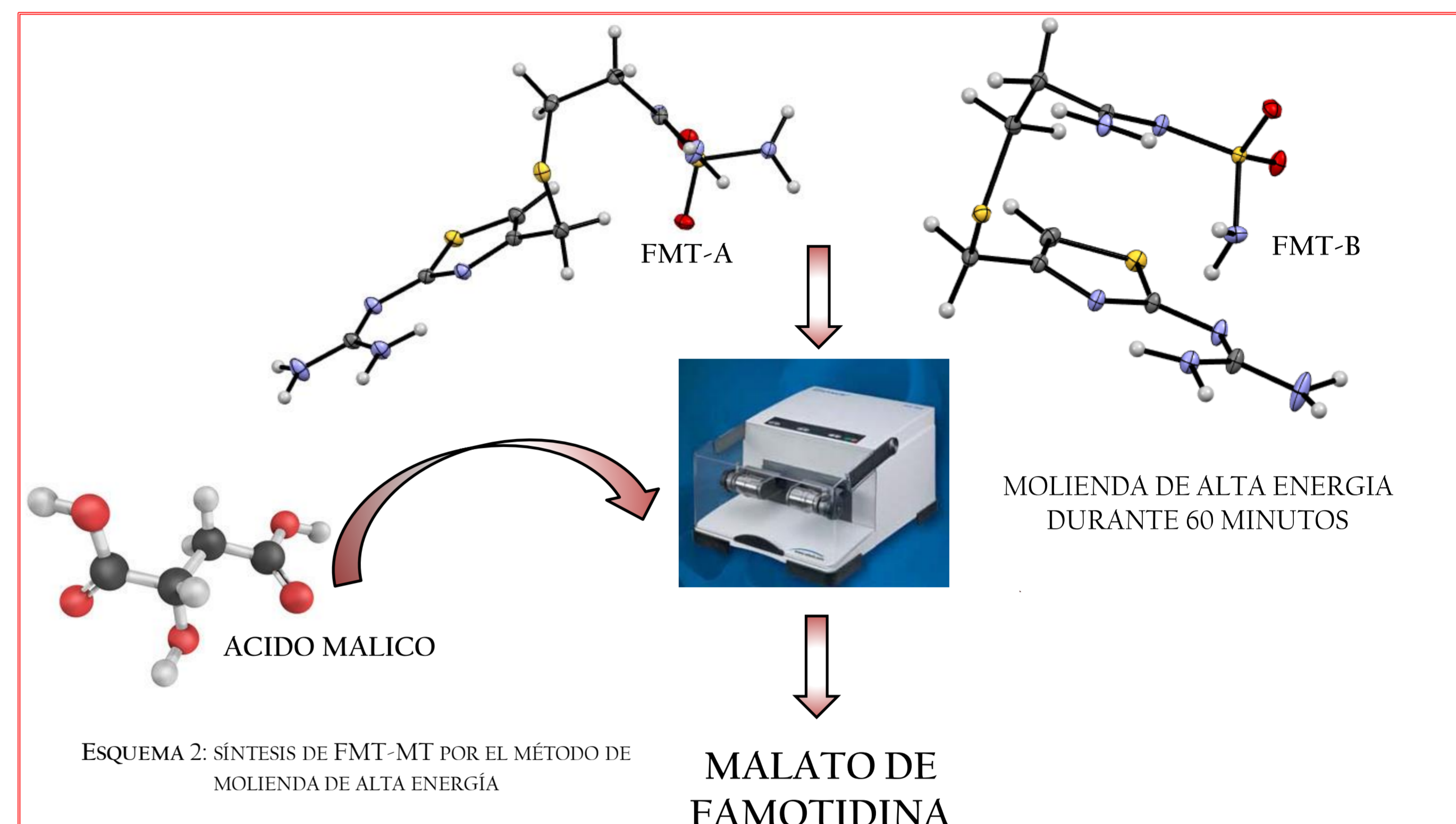
Famotidina (FMT) es un inhibidor de la secreción gástrica que presenta dos variaciones polimórficas: FMT-A y FMT-B. Dado que pertenece a las drogas clase IV (baja solubilidad y baja permeabilidad), es necesario desarrollar nuevas fases sólidas con propiedades farmacocinéticas mejoradas. En este estudio se reporta la preparación de una forma cristalina y otra amorfa de malato de famotidina (FMT-MT), mediante evaporación lenta del disolvente y molienda de alta energía durante 60 minutos, respectivamente. La caracterización correspondiente se realizó por DRX de monocristal y polvos, espectroscopia FTIR y análisis térmico (ATG y DSC).

## SÍNTESIS Y PREPARACIÓN DE MALATO DE FAMOTIDINA

### A-FASE CRISTALINA



### B-FASE CO-AMORFA



## RESULTADOS

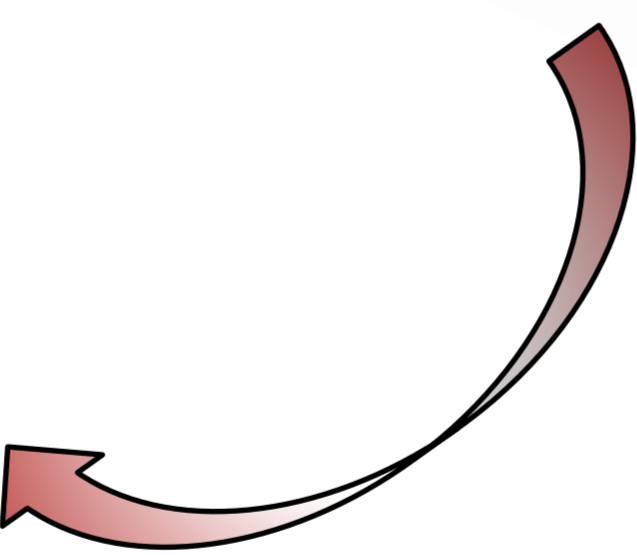
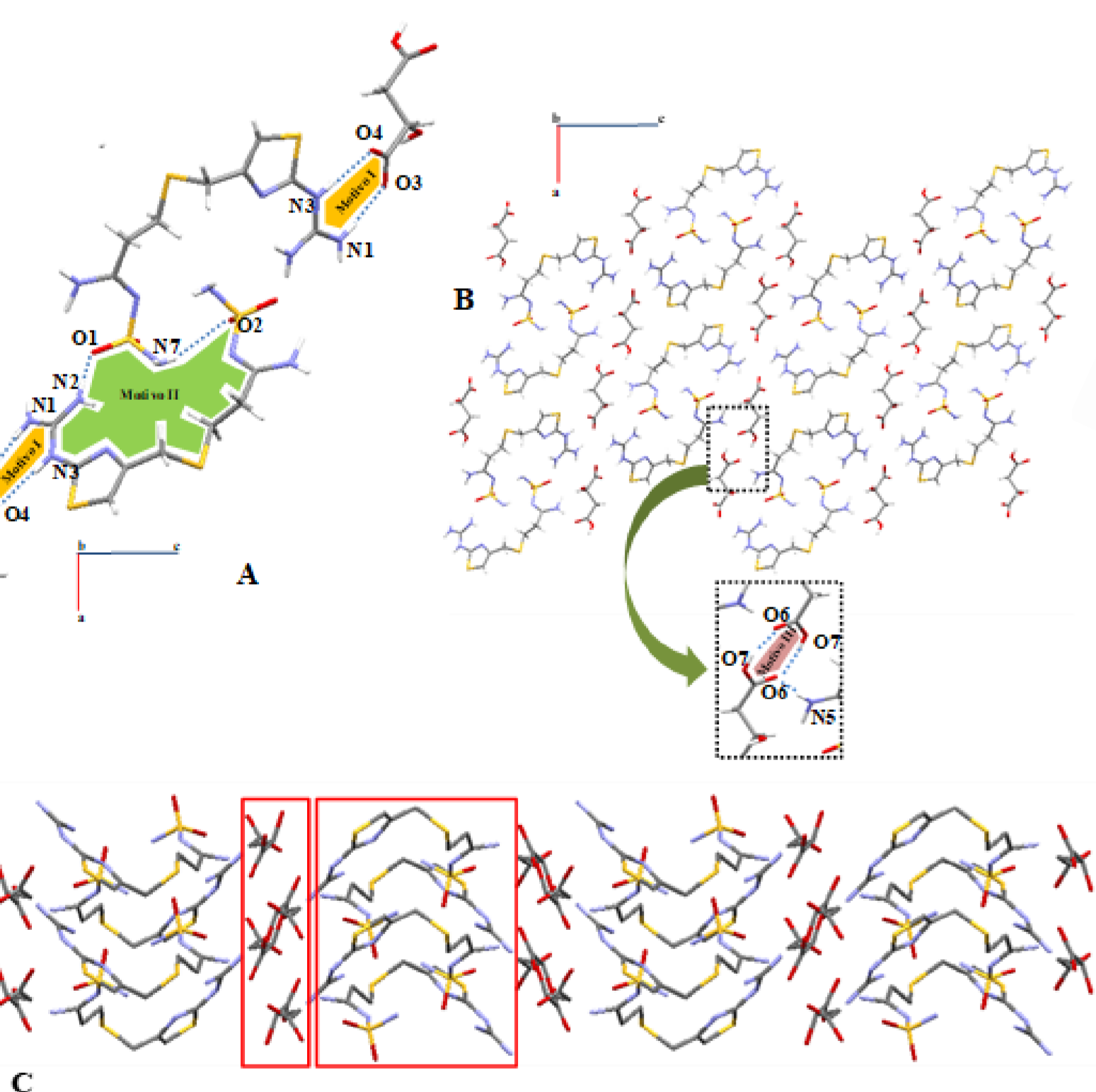
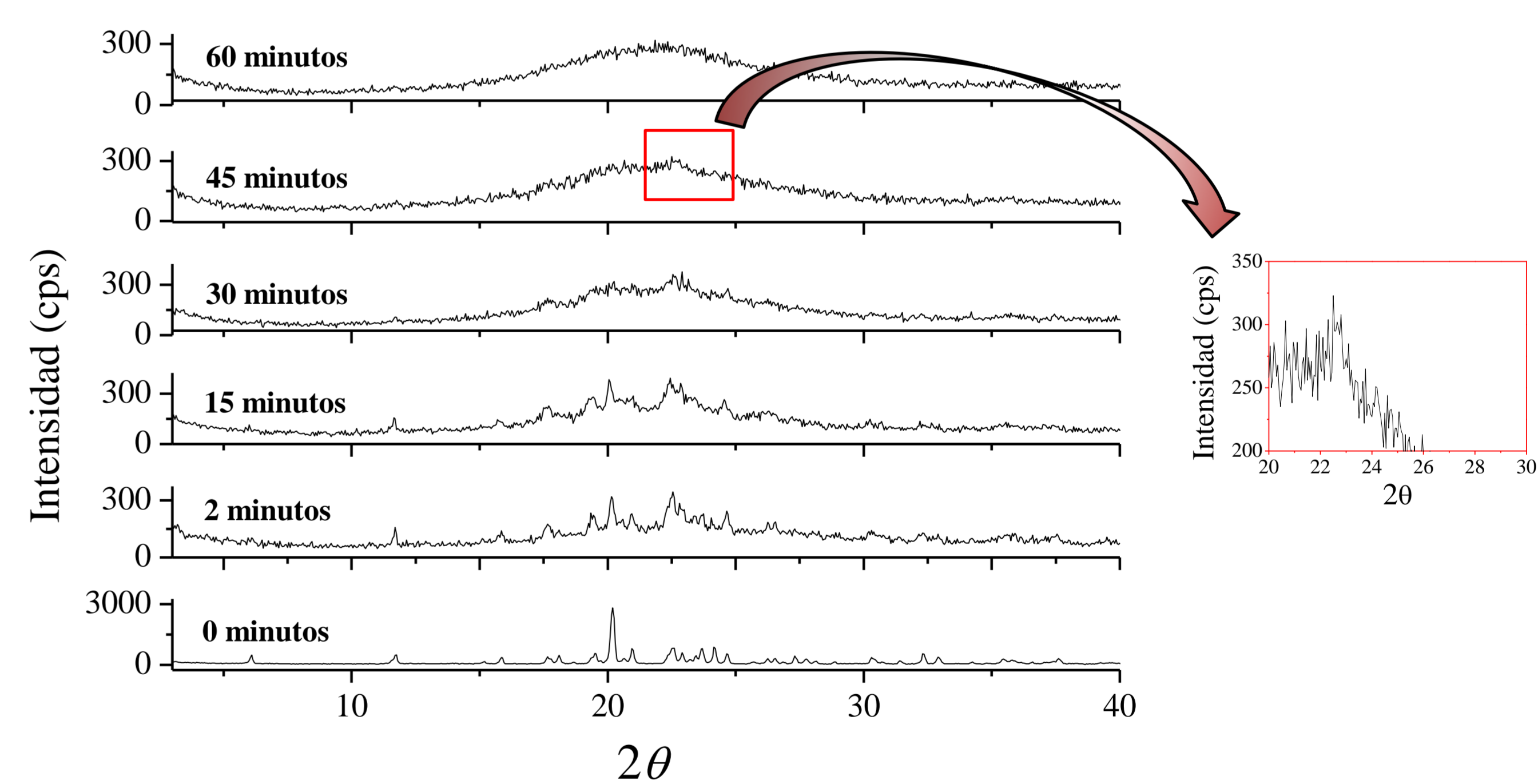
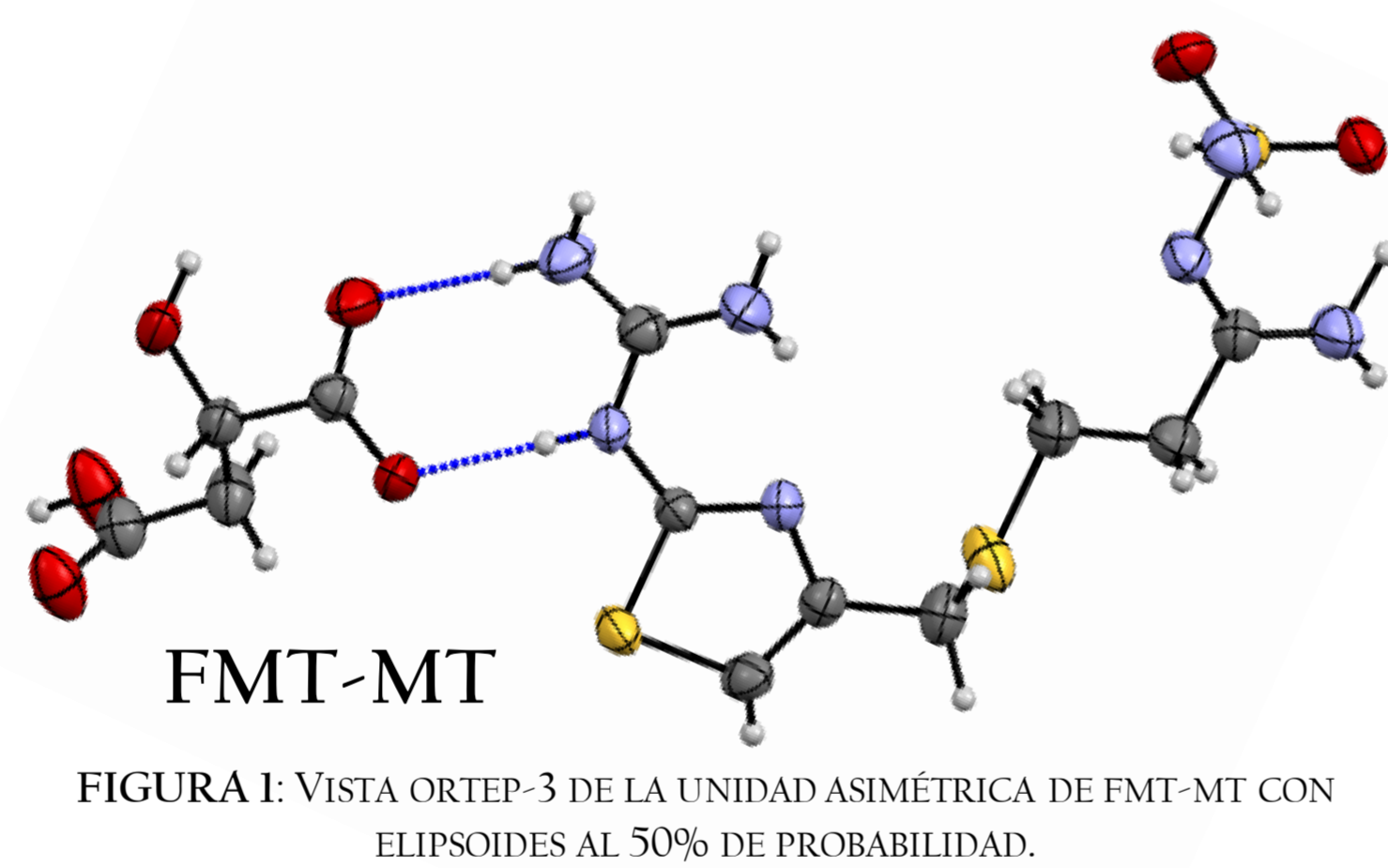
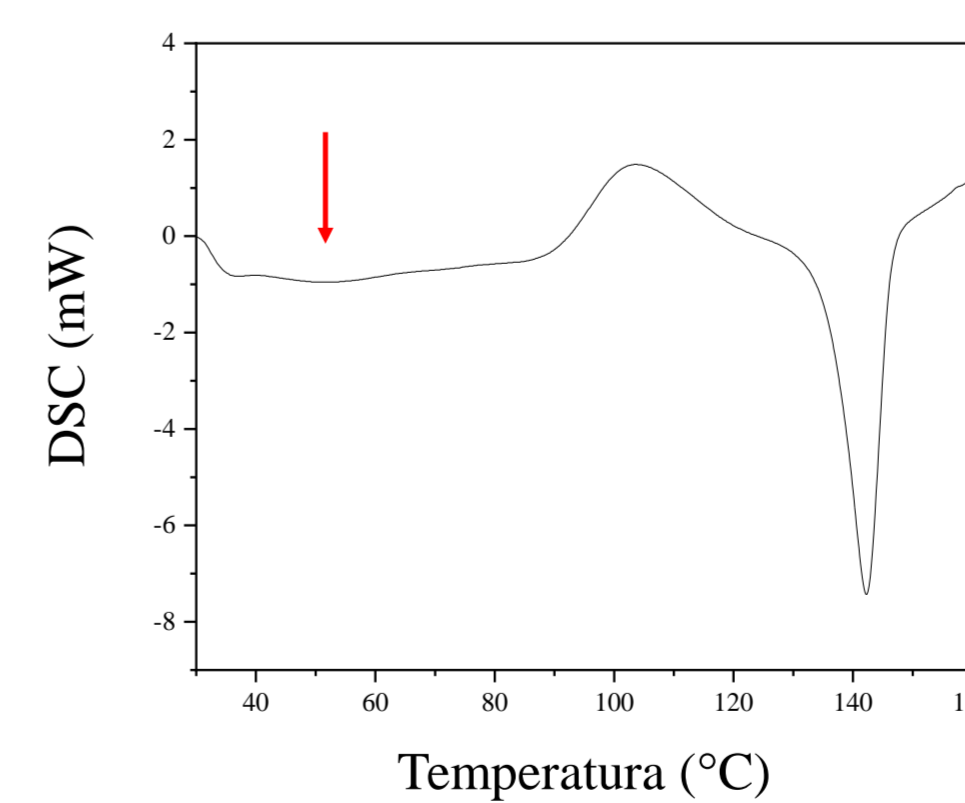
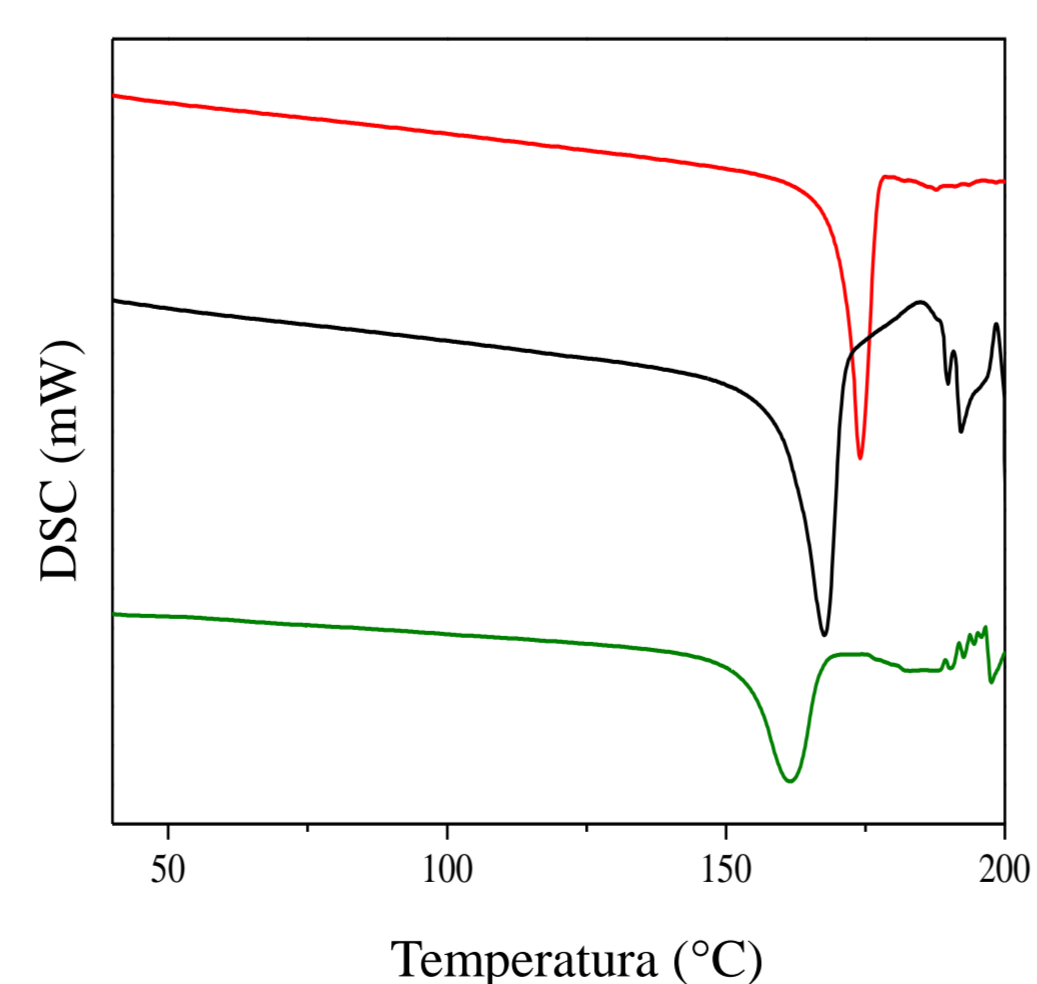


FIGURA 1: VISTA ORTEP-3 DE LA UNIDAD ASIMÉTRICA DE FMT-MT CON ELIPSOIDES AL 50% DE PROBABILIDAD.



## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

FMT-MT(cristalino) cristaliza en el sistema monoclinico, G.E. P21/n, evidenciándose la transferencia de un protón desde uno de los grupos carboxílicos del ácido al resto guanidina de FMT. La unidad asimétrica formada, se encuentra además reforzada por interacciones puente-H intermoleculares tipo N-H...O, que conducen a la formación de un motivo estructural R2/2 8 (Figura 1). El desarrollo tridimensional de la red se describe como una sucesión de capas de iones FMT<sup>+</sup> alternadas por iones MT<sup>-</sup>, estabilizada por un complejo patrón de interacciones puente-H N-H...O y O-H...O. Por su parte, FMT-MT(amorfo) presenta el patrón de difracción típico de sólidos amorfos y una  $T_g$  de 45,17 °C. (Figura 5). El análisis por espectroscopia FTIR de FMT-MT(cristalina) es consistente con la descripción estructural; los desplazamientos en las bandas de los principales grupos funcionales involucrados en interacciones, se observan también en el espectro de FMT-MT(amorfo) aunque con las características propias de una fase vítrea. La estabilidad térmica de FMT-MT(cristalino) es mayor que la de FMT-B. Es esperable que, por su naturaleza, estas fases obtenidas por técnicas "green", presenten solubilidades mayores a la del fármaco parental y puedan constituirse en una alternativa superadora a FMT-B, que presenta una baja solubilidad.

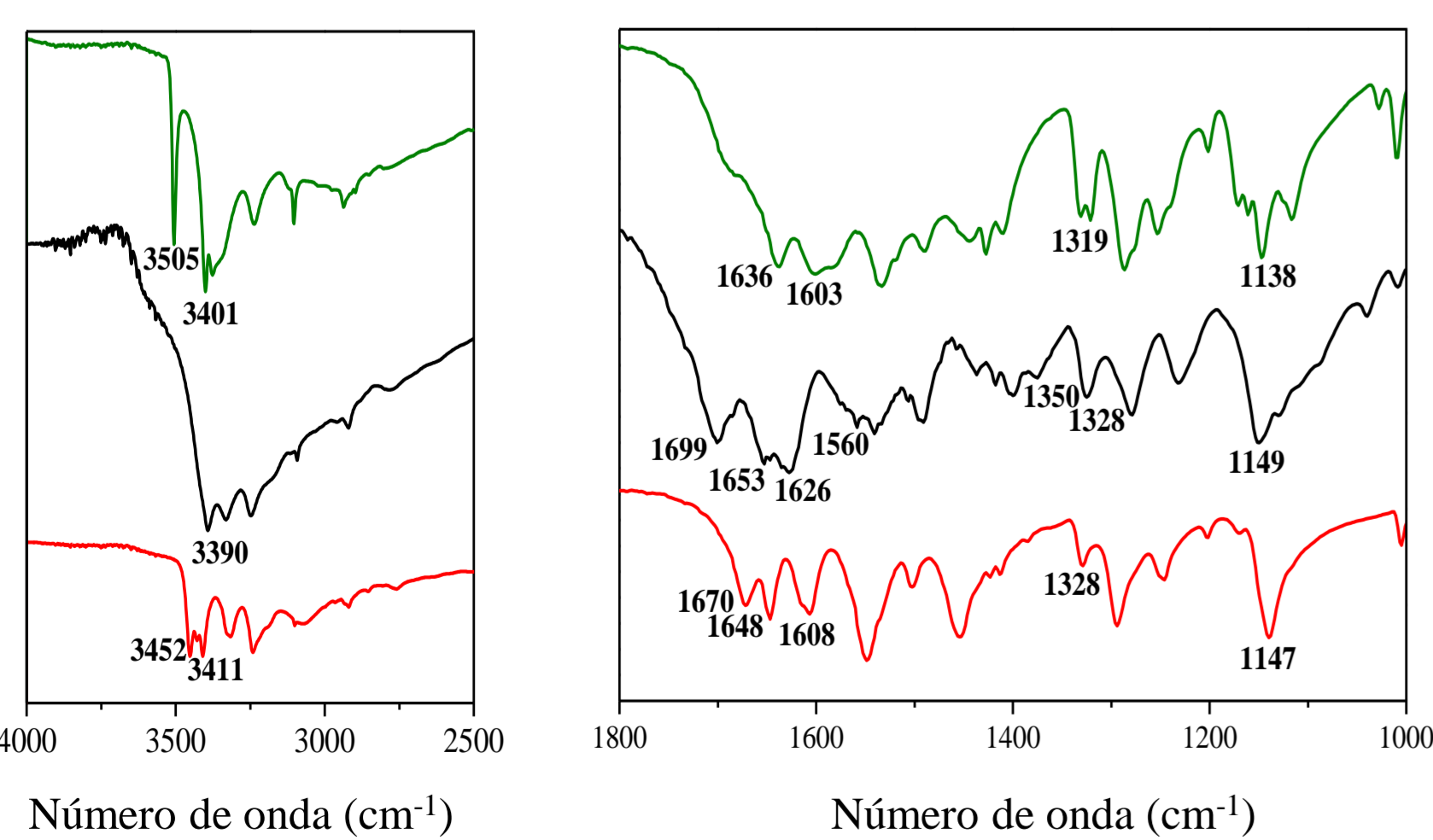


FIGURA 3: ESPECTROS FTIR DE FMT-B (VERDE), FMT-A (ROJO) Y FMT-MT (NEGRO).

FIGURA 4: CURVAS DSC DE FMT-B (VERDE), FMT-A (ROJO) Y FMT-MT (NEGRO).