

Discriminación y clasificación rápidas de polimorfos mediante el sistema de adquisición de imágenes químicas por microscopía infrarroja directa por láser (LDIR) Agilent 8700



Introducción

Es preciso caracterizar los polimorfos de los ingredientes farmacéuticos activos, pues las diferentes formas cristalinas de una misma molécula pueden presentar grandes diferencias en sus propiedades fisicoquímicas, como la solubilidad, la estabilidad termodinámica, la biodisponibilidad y la eficacia terapéutica. Por lo tanto, resulta esencial comprender las condiciones y la química de la formación de polimorfos a fin de lograr unos resultados uniformes de comportamiento del medicamento y control de calidad del producto farmacéutico.

La espectroscopia infrarroja (IR) se utiliza a menudo para identificar los distintos polimorfos. El sistema de adquisición de imágenes químicas LDIR Agilent 8700 puede identificar y discriminar rápidamente los polimorfos de las formas farmacéuticas sólidas.

Principales ventajas del sistema de adquisición de imágenes químicas LDIR Agilent 8700 para el análisis de polimorfos

Clasificación y discriminación rápidas

El software Agilent Clarity permite a los usuarios crear automáticamente métodos para distinguir los distintos polimorfos y excipientes de una mezcla. El sistema LDIR 8700 únicamente recoge información para las longitudes de onda significativas, lo que reduce enormemente el tiempo requerido para obtener una imagen espacial de la distribución de los ingredientes.

Análisis y adquisición de imágenes rápidas

La velocidad de análisis es importante en los estudios de polimorfos. La conversión puede ocurrir en minutos y, para poder seguirla, es necesario disponer de un método rápido de adquisición de imágenes. El sistema LDIR 8700 permite visualizar en tiempo real la conversión antes de que se alcance el estado de equilibrio final.

Resolución excelente

El sistema LDIR 8700 tiene la exclusiva capacidad de medir imágenes de reflectancia total atenuada (ATR) de megapíxeles con un tamaño de píxel de solo 0,1 micrones. Esto permite ver con facilidad el crecimiento de cristales. La posibilidad de observar grandes áreas con una alta resolución en el modo de reflectancia posibilita una representación estadística más precisa de la formación y conversión de polimorfos.

Instrumento y software fáciles de usar

Se pueden adquirir imágenes de alta resolución espacial para el barrido de un comprimido completo o para un estudio detallado de una superficie pequeña de la muestra sin necesidad de cambiar ninguna óptica del instrumento o lente del objetivo. El exclusivo modo de barrido puntual del sistema LDIR Agilent 8700 le permite definir la resolución espacial antes de iniciar la adquisición de datos.

Cuantificación relativa

La identificación de los componentes de la muestra mediante el software Agilent Clarity también permite determinar cantidades relativas de polimorfos y otros ingredientes, como excipientes, sin necesidad de desarrollar métodos cuantitativos por separado.

Ejemplo de análisis: adquisición de imágenes LDIR de polimorfos de carbamazepina

La carbamazepina es un fármaco anticonvulsivo y estabilizador del ánimo [1] que se sabe que presenta diferentes polimorfos. De las cuatro formas cristalinas (III > I > IV > II, por su orden de estabilidad a temperatura ambiente), la forma III es la única que tiene efectos terapéuticos conocidos [1, 2]. La detección y la comprensión de la formación del polimorfo no terapéutico I es esencial para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas de carbamazepina. Las formas I y III pueden distinguirse y cartografiarse rápidamente mediante la adquisición de imágenes LDIR.

Primero, se adquieren los espectros de la biblioteca para los dos polimorfos y el excipiente (celulosa) de la muestra. A continuación, el software Agilent Clarity crea un método rápido de adquisición de imágenes; para ello, selecciona las longitudes de onda principales de diagnóstico para cada uno de los tres componentes (Figura 1).

Después, el método puede utilizarse para visualizar los polimorfos de carbamazepina en un comprimido completo.

En la Figura 2 se muestran imágenes de comprimidos de 13 mm con un tamaño de píxel de 10 µm, obtenidas en 27 minutos. Se estudiaron dos formulaciones: (1) 5,2 % de la forma I y 15,4 % de la forma III; y (2) 15,3 % de la forma I y 5,5 % de la forma III, en peso, siendo el resto celulosa. Las concentraciones superficiales medidas, en las que no se considera la densidad de los polimorfos, mostraron una excelente correlación con los porcentajes en peso conocidos. La distribución química de los tres componentes principales puede visualizarse individualmente, como se muestra en la Figura 3.



Sistema de adquisición de imágenes químicas LDIR Agilent 8700

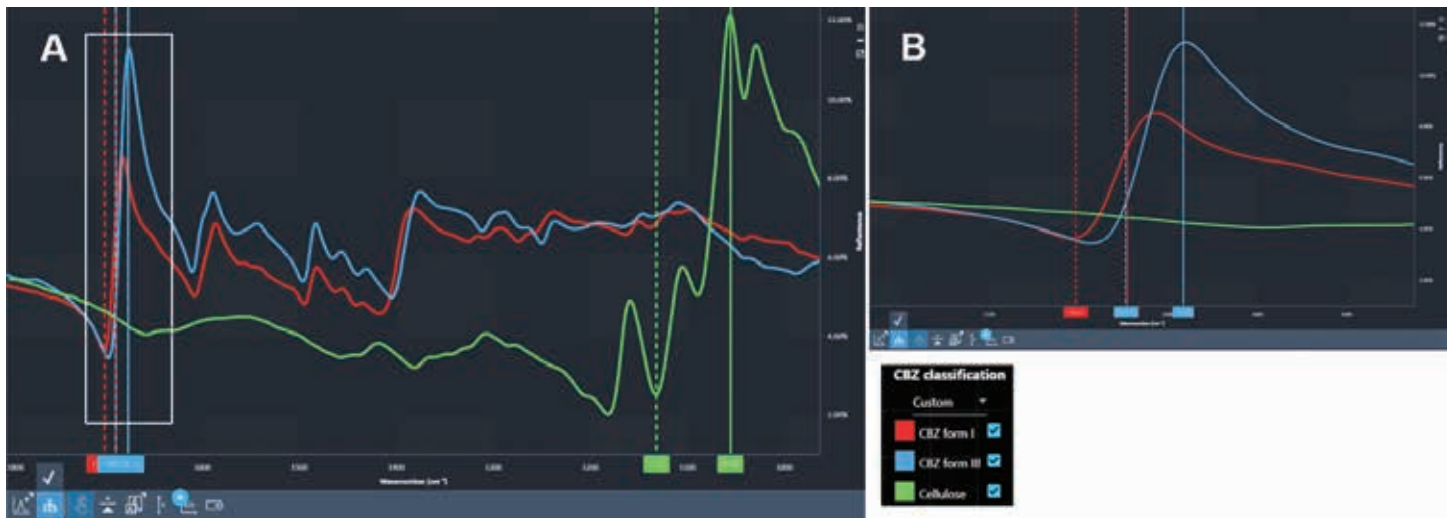


Figura 1. (A) Espectros de reflectancia de la biblioteca de componentes puros (formas I y III de la carbamazepina y celulosa): pico (línea continua) y referencia (línea discontinua). Las posiciones de cada componente se seleccionan automáticamente y sirven como base para la imagen. (B) Ampliación de la zona del recuadro blanco de la Figura 1A en la que se muestran las frecuencias seleccionadas para la clasificación de las formas I y III.

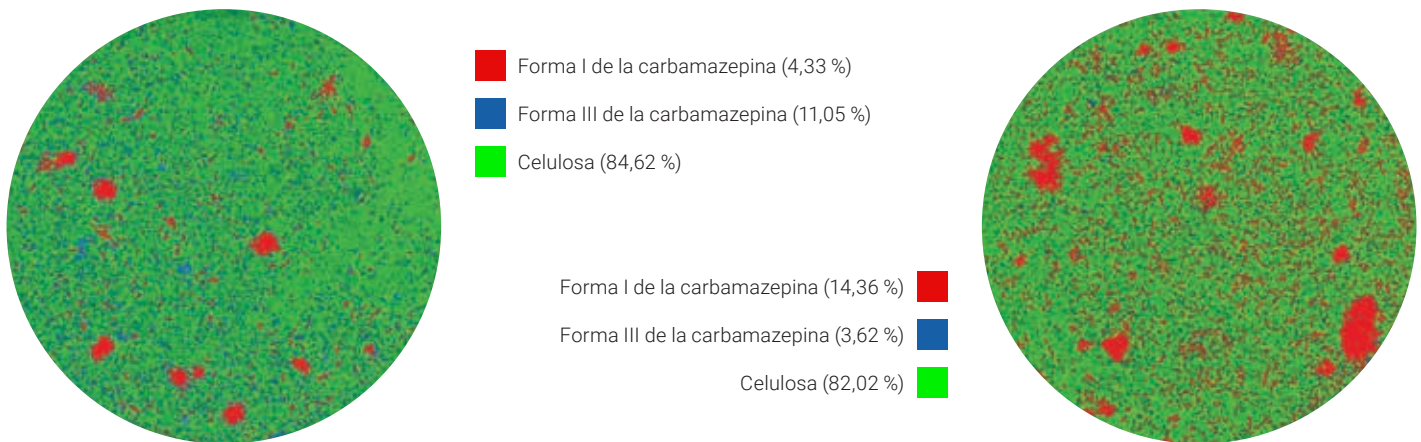


Figura 2. Imagen de clasificación de un comprimido de 13 mm que muestra la distribución de las formas I y III de la carbamazepina y de la celulosa con un tamaño de píxel de 10 μm . Con una resolución de píxeles de 10 μm , el análisis de clasificación de la muestra (comprimido completo de 13 mm de diámetro) solo requirió 27 minutos.

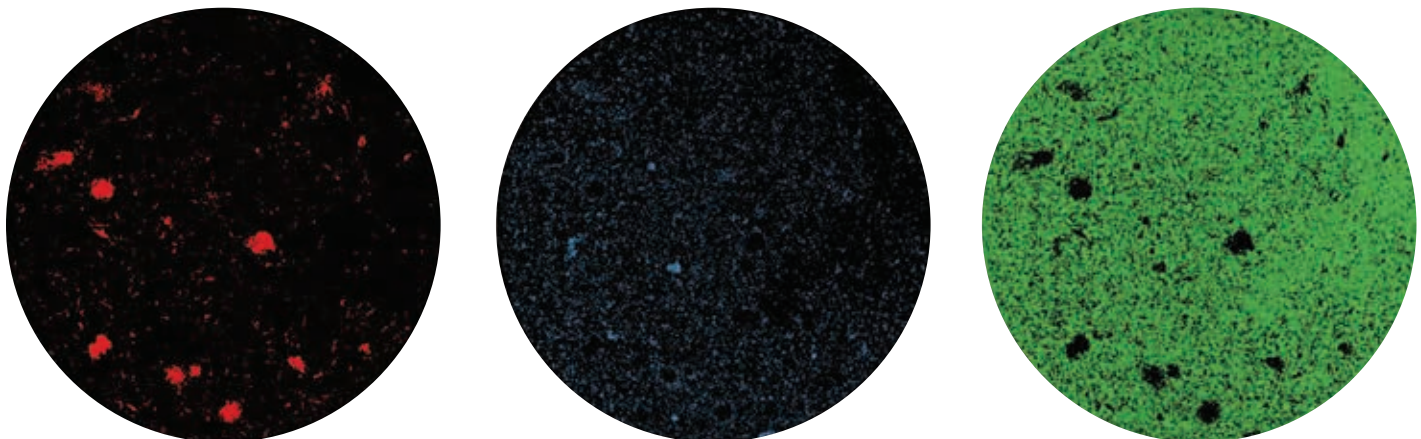


Figura 3. De derecha a izquierda: mapas químicos individuales de las formas I y III de la carbamazepina y de la celulosa en el comprimido.

Referencias

1. Czernicki, W; Baranska, M. Carbamazepine polymorphs: Theoretical and experimental vibrational spectroscopy studies. *Vibrational Spectroscopy*. **2013**, Vol (65) 12-23.
2. Grzesiak, AL; Lang, M; Kim K; Matzger, AJ. Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I. *J. Pharm. Sci.* **2003**, Vol. (92) 2260-2271.

www.agilent.com/chem/8700-ldir

Solo para uso en investigación. Prohibido su uso en procedimientos diagnósticos.

Esta información está sujeta a cambios sin previo aviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2018
Impreso en EE. UU., 19 de septiembre de 2018
5991-7512ES