

# Agilent 8700 Laser Direct Infrared (LDIR) System für chemisches Imaging zur Identifizierung und zum Nachweis von Salzaustausch in Arzneimitteltablets

## Einführung

Um die erwartete therapeutische Wirkung zu erzielen, dürfen sich der chemische Zustand (Säure, Base oder Salzform) und die Struktur von pharmazeutischen Wirkstoffen in Tabletten nicht ändern. Bei fehlerhafter Verpackung und/oder ungünstigen Umgebungsbedingungen können Wirkstoffe mit Säure- bzw. oder Baseneigenschaften Salze bilden und umgekehrt. Diese nicht gewünschte Umwandlung kann die Auflösungsseigenschaften, die Stabilität und die biologische Verfügbarkeit von Tabletten erheblich beeinflussen.

Mit dem Agilent 8700 LDIR System für chemisches Imaging kann der Salzaustausch in Tabletten nachgewiesen und identifiziert werden. Das System ist daher ein schnelles und effektives Tool für die Fehlersuche und für Studien im Rahmen der Formulierungsentwicklung.

## Agilent 8700 LDIR System für chemisches Imaging – die wichtigsten Vorteile

- Das 8700 LDIR System liefert in kurzer Zeit molekulare Bilder. Dazu benutzt es nur einige wenige diagnostisch wichtige Wellenlängen, um alle Inhaltsstoffe der Tablette effektiv abzubilden. Das umfangreiche Bild einer ganzen Tablette liegt innerhalb von wenigen Minuten vor. So können mehr Tabletten genauer und schneller analysiert werden.
- Je nach Bedarf können Bilder verschiedener räumlicher Auflösung aufgenommen werden, ohne Objektive wechseln oder das Gerät neu fokussieren zu müssen. Dies ist wichtig, um eine ganze Tablette schnell zu scannen und herauszufinden, wo ein Salzaustausch stattgefunden hat. Anschließend können hoch aufgelöste Bilder der ausgewählten Bereiche aufgenommen zu werden, um die chemischen Vorgänge an dieser Stelle abzubilden.
- Infrarotspektren sind einfach auswertbar, und umfangreiche Spektrenbibliotheken ermöglichen eine spektrale Identifizierung.
- Das 8700 LDIR System ist für Wirkstoffe und Hilfsstoffe gleichermaßen empfindlich und wird nicht durch Fluoreszenzeffekte gestört: So können alle Inhaltsstoffe einer Probe genau abgebildet werden.
- Die Probenabtastung im Integrated Attenuated Total Reflection (ATR)-Modus und die Identifizierung unbekannter Strukturen erfolgen vollständig automatisiert, und die gelieferten Bilder haben eine Pixelgröße bis hinunter zu 0,1 µm.

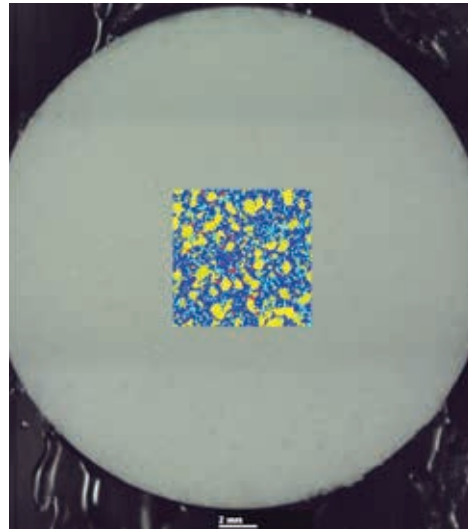
- Dank der hohen Analysegeschwindigkeit kann außerdem die Exposition der Tabletten gegenüber Feuchtigkeit begrenzt werden, was die Ergebnisse zuverlässiger und reproduzierbarer macht.
- Das 8700 LDIR ist ein hoch automatisiertes und anwenderfreundliches System, das sich für den Walk-Up-Betrieb bei der Entwicklung von Arzneimittelformulierungen, zur Ermittlung der Stabilität und Fehlersuche eignet, da es von unterschiedlich qualifizierten Anwendern bedient werden kann.
- Niedrigere Betriebskosten und weniger Wartung ohne Bedarf nach Flüssigstickstoff.

## Analysebeispiel: Salzaustausch in rezeptfrei erhältlichen Verdauungstabletten

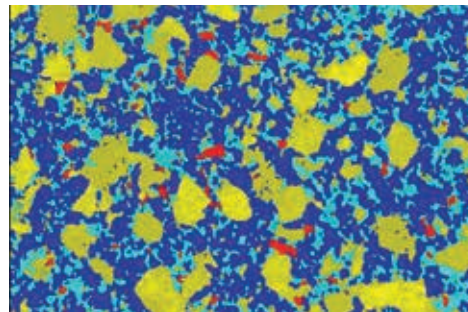
Wird eine Verdauungstablette Feuchtigkeit bzw. Luftfeuchtigkeit ausgesetzt, wird Zitronensäure in Gegenwart von Natriumbicarbonat in Natriumcitrat umgewandelt. Dabei entstehen die Nebenprodukte Wasser und Kohlenstoffdioxid. Diese Nebenprodukte verursachen im Zeitverlauf eine Zerkrümelung und Verfärbung der Tabletten. Die Tabletten verlieren außerdem ihre therapeutische Wirkung. Das LDIR System fokussiert auf automatisch gewählten Wellenlängen, bei denen die Inhaltsstoffe am besten unterschieden werden können. Auf diese Weise kann das System in kurzer Zeit ein Bild der Inhaltsstoffverteilung liefern (siehe Abb. 1).

Bei einer Tablette, die der Luftfeuchtigkeit im Raum ausgesetzt war, wurde das Imaging mit dem LDIR System zur Identifizierung und Überwachung von Salzaustausch (Bildung von Natriumcitrat) eingesetzt. Ausschnitte der Oberfläche, wo Salzaustausch vorkommt und zunimmt, sind in Abbildung 2 dargestellt. Dabei war die Tablette wenige Stunden (Abb. 2, oben) bzw. einen ganzen Tag (Abb. 2, unten) der Luftfeuchtigkeit in der Umgebung ausgesetzt. Die Salzbildung ist leicht als Zunahme der Natriumcitrat-Fläche (hellblau) um Zitronensäure (gelb) herum erkennbar.

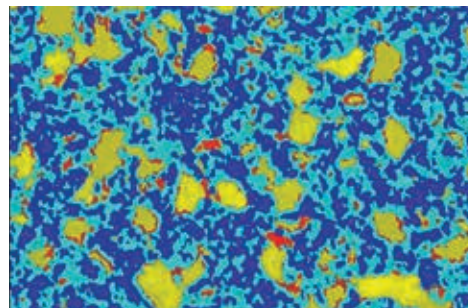
Zur Identifizierung von Salzen kann ein beliebiges Zielpixel ausgewählt und in einer Sekunde ein Spektrum der Fingerprint-Region aufgenommen werden. Anschließend kann nach Übereinstimmung des Spektrums mit Bibliotheksspektren gesucht werden. Bei Nutzung der automatisierten Klassifizierungsanalyse kann die Verteilung der Bestandteile auf der Tablettenoberfläche visualisiert werden. Auf diese Weise können Änderungen von Inhaltsstoffen bei Exposition einer Tablette gegenüber Feuchtigkeit in kurzer Zeit beobachtet werden.



**Abbildung 1:** Mit sichtbarem Licht können Hilfsstoffe und Wirkstoffe in einer Arzneimitteltablette nicht unterschieden werden. Mit Laser Direct Infrared Imaging (LDIR) kann die Verteilung der verschiedenen Stoffe jedoch in Minuten abgebildet werden, hier für die 7 mm x 7 mm große Mitte der Tablette.



■	1,88 % Aspirin
■	32,73 % Zitronensäure
■	43,26 % Natrium- bicarbonat
■	22,14 % Trinatrium- citrat



■	3,39 % Aspirin
■	17,44 % Zitronensäure
■	36,13 % Natrium- bicarbonat
■	43,05 % Trinatrium- citrat

**Abbildung 2:** Oben: LDIR-Bild des mittleren Bereichs der Tablette nach Mikrotomschnitt und zweistündiger Exposition gegenüber Luftfeuchtigkeit in der Umgebung. Unten: Der gleiche Bereich nach 24-stündiger Exposition. Die Bilder beziehen sich auf einen 7 mm x 7 mm großen Bereich und zeigen vier Bestandteile. Jedes Bild wurde in nur 11 Minuten mit einer Pixelgröße von 10 µm aufgenommen.

[www.agilent.com/chem/8700-ldir](http://www.agilent.com/chem/8700-ldir)

**Ausschließlich zu Forschungszwecken. Nicht für Diagnoseverfahren geeignet.**

Änderungen vorbehalten.

© Agilent Technologies, Inc. 2018  
Gedruckt in den USA, 19. September 2018  
5991-7511DEE