

## Schnelle Unterscheidung und Klassifizierung von polymorphen Formen mit dem Agilent 8700 Laser Direct Infrared (LDIR) System für chemisches Imaging



### Einführung

Polymorphe Formen von pharmazeutischen Wirkstoffen müssen charakterisiert werden, da unterschiedliche Kristallformen des gleichen Moleküls drastisch unterschiedliche physikalisch-chemische Eigenschaften haben können, zum Beispiel hinsichtlich der Löslichkeit, thermodynamischen Stabilität, biologischen Verfügbarkeit und therapeutischen Wirksamkeit. Nur wenn die Bedingungen und die Chemie bei Entstehung von polymorphen Formen gut verstanden werden, kann eine gleichbleibende Arzneimittelwirkung sichergestellt bzw. die Produktqualitätskontrolle angemessen durchgeführt werden.

Zur Identifizierung von unterschiedlichen polymorphen Formen wird oft Infrarot (IR)-Spektroskopie eingesetzt. Mit dem Agilent 8700 LDIR System für chemisches Imaging können Sie polymorphe Formen in festen Darreichungsformen schnell identifizieren und unterscheiden.

## Wichtige Vorteile des Agilent 8700 LDIR Systems für chemisches Imaging für die Analyse von polymorphen Formen

### Schnelle Klassifizierung und Unterscheidung

Mit der Agilent Clarity Software können die Anwender Methoden zur Unterscheidung aller polymorphen Formen und Hilfsstoffe in einer Mischung automatisch erstellen. Da das 8700 LDIR System nur bei signifikanten Wellenlängen Daten sammelt, nimmt die Abbildung der räumlichen Verteilung der Inhaltsstoffe sehr viel weniger Zeit in Anspruch.

### Analyse und Imaging in Minutenschnelle

Bei Polymorphiestudien ist die Analysegeschwindigkeit wichtig, da eine Umwandlung in eine andere Modifikation in wenigen Minuten erfolgen kann, was eine schnelle Imaging-Methode erfordert. Mit dem 8700 LDIR System können Umwandlungen in Echtzeit visualisiert werden, bevor sich der Gleichgewichtszustand einstellt.

### Herausragende Auflösung

Mit dem 8700 LDIR System können auf einzigartige Weise Attenuated Total Reflection(ATR)-Megapixelbilder bis zu einer Pixelgröße von 0,1 µm hinunter aufgenommen werden. Auf diese Weise kann das Kristallwachstum leicht beobachtet werden. Da im Reflexionsmodus große Flächen mit hoher Auflösung beobachtet werden können, kann die Bildung und Umwandlung polymorpher Formen mit größerer statistischer Genauigkeit erfasst werden.

### Anwenderfreundlichkeit dank Gerät und Software

Ganz gleich, ob Sie die ganze Tablette scannen oder einen kleinen Probenbereich untersuchen möchten: Sie können räumlich hoch aufgelöste Bilder aufnehmen, ohne das Optiksistem oder die Objektivlinse zu wechseln bzw. zu ändern. Der einzigartige Punkt-Scanmodus des Agilent 8700 LDIR erlaubt die Festlegung der räumlichen Auflösung vor Beginn der Datenerfassung.

### Relative Quantifizierung

Dank der Identifizierung der Probeninhaltsstoffe durch die Agilent Clarity Software können Sie die relativen Anteile der polymorphen Formen und der anderen Inhaltsstoffe wie z. B. Hilfsstoffe bestimmen, ohne dazu eine separate quantitative Methode entwickeln zu müssen.

## Analysebeispiel: LDIR-Imaging von polymorphen Carbamazepin-Formen

Carbamazepin (CBZ) ist ein Antikonvulsivum und stimmungsstabilisierendes Arzneimittel [1], und es ist bekannt, dass Carbamazepin in verschiedenen polymorphen Formen vorkommt. Von den vier Kristallformen (III > I > IV > II; Reihenfolge der Stabilität bei Raumtemperatur) hat nur Kristallform III eine nachweisliche therapeutische Wirkung [1,2]. Bei der Entwicklung von festen CBZ-Darreichungsformen sind der Nachweis und das Verständnis der Bildung der polymorphen Form I ohne therapeutische Wirkung sehr wichtig. Mit LDIR-Imaging können die Formen I und III schnell unterschieden und abgebildet werden.

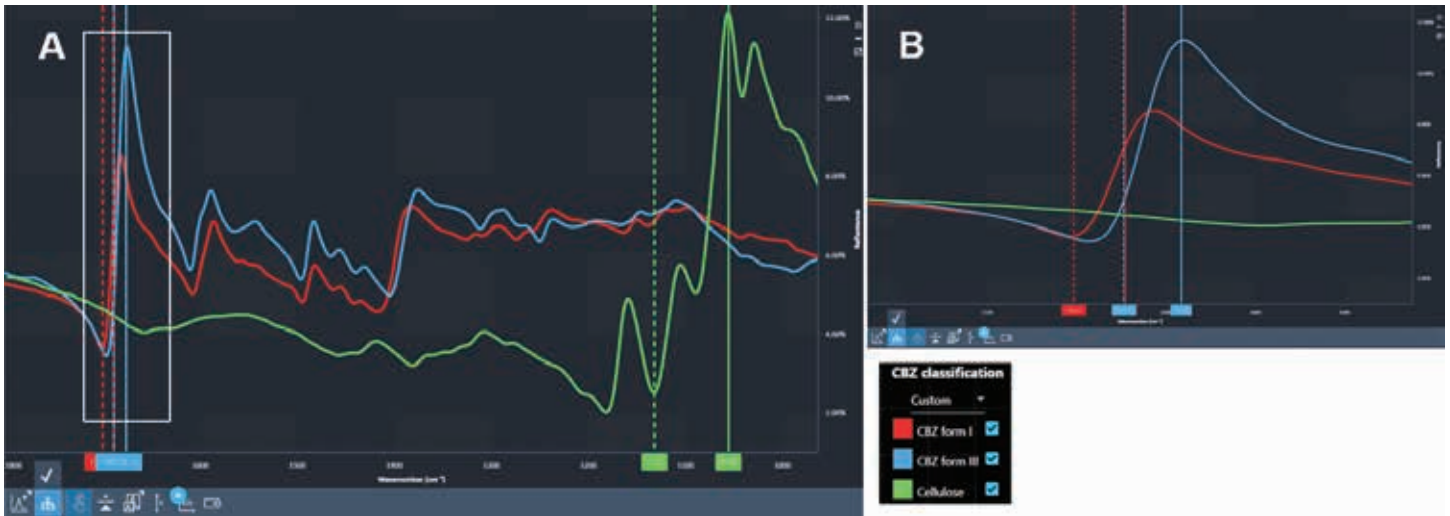
Zunächst werden Bibliotheksspektren der beiden polymorphen Formen und des Hilfsstoffs Cellulose in der Probe erfasst. Die Agilent Clarity Software erstellt daraufhin eine schnelle Imaging-Methode. Dazu wählt sie die wichtigen diagnostischen Wellenlängen für alle drei Bestandteile (Abb. 1).

Anschließend kann diese Methode zur Abbildung von polymorphen CBZ-Formen in der ganzen Tablette verwendet werden.

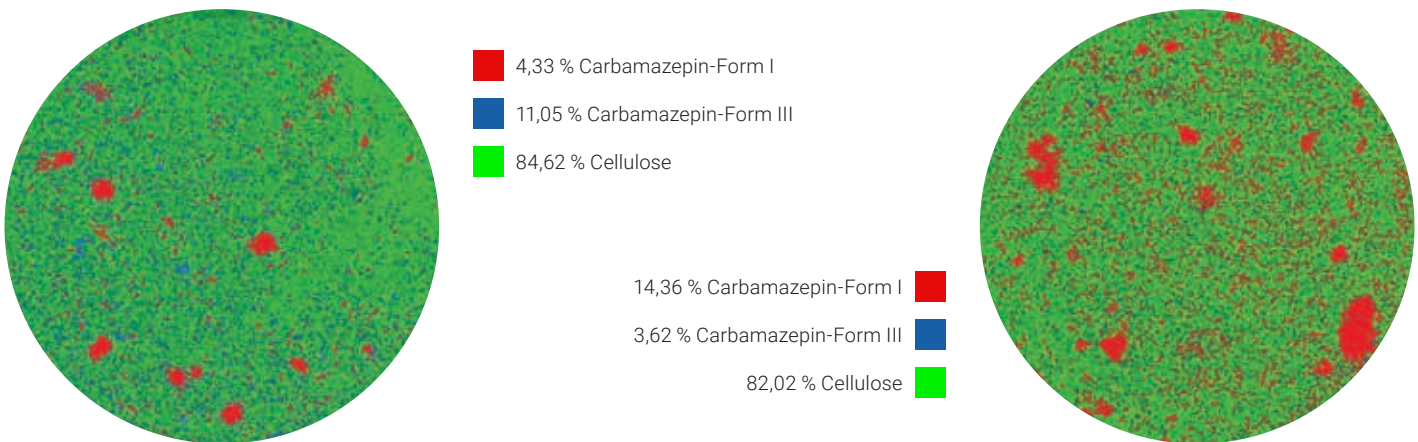
Bilder von 13 mm großen Tabletten (Pixelgröße 10 µm, Erfassungsdauer 27 Minuten) sind in Abbildung 2 dargestellt. Es wurden zwei Formulierungen untersucht: (1) 5,2 % Form I, 15,4 % Form III und (2) 15,3 % Form I, 5,5 % Form III, nach Gewicht, der restliche Bestandteil ist Cellulose. Es wird eine hervorragende Korrelation zwischen den gemessenen Oberflächenanteilen, die die Dichte der polymorphen Formen nicht berücksichtigen, und den bekannten Gewichtsanteilen in Prozent beobachtet. Die chemische Verteilung der drei Hauptinhaltsstoffe kann separat dargestellt werden (siehe Abb. 3).



Agilent 8700 LDIR System für chemisches Imaging



**Abbildung 1:** (A) Bibliotheks-Reflexionsspektren (CBZ-Form I, CBZ-Form III und Cellulose) – Peak (durchgezogene Linie) und Basislinie (gestrichelte Linie). Die Positionen für jeden Bestandteil werden automatisch ausgewählt und bilden die Grundlage für das Bild. (B) Vergrößerte Darstellung des in 1A weiß umrahmten Kastens. Die für die Klassifizierung der CBZ-Formen I und III gewählten Frequenzen sind sichtbar.



**Abbildung 2:** Das Klassifizierungsbild einer 13 mm großen Tablette zeigt die Verteilung der Carbamazepin-Form I und III und Cellulose mit einer Pixelgröße von 10 µm. Bei einer Pixelauflösung von 10 µm dauerte die Klassifizierungsanalyse der ganzen Tablette mit einem Durchmesser von 13 mm nur 27 Minuten.



**Abbildung 3:** Von links nach rechts: Einzelbilder der CBZ-Formen I und III und Cellulose in der Tablette.

## Literatur

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](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  
5991-7512DEE