

## Différenciation et classification rapides des polymorphes avec le système d'imagerie chimique LDIR (Laser Direct Infrared) Agilent 8700



### Introduction

Il est nécessaire de caractériser la polymorphie des principes actifs pharmaceutiques (API) car des formes cristallines différentes d'une même molécule peuvent présenter des propriétés physicochimiques, telles que la solubilité, la stabilité thermodynamique, la biodisponibilité et l'efficacité thérapeutique, extrêmement différentes. Comprendre les conditions et la chimie de la formation des polymorphes est essentiel pour maintenir constante la performance d'un médicament et pour des raisons de contrôle-qualité du produit.

La spectroscopie infrarouge (IR) est souvent utilisée pour identifier les différents polymorphes. Le système d'imagerie chimique LDIR Agilent 8700 peut rapidement identifier et différencier les différents polymorphes présents dans les formes solides.

## Principaux avantages du système d'imagerie chimique LDIR 8700 pour l'analyse des polymorphes

### Une classification et une différenciation rapides

Le logiciel Clarity d'Agilent permet aux utilisateurs de créer automatiquement des méthodes permettant de distinguer chaque polymorphe et chaque excipient d'un mélange. En ne recueillant des informations qu'aux longueurs d'onde pertinentes, le LDIR 8700 réduit considérablement le temps nécessaire pour visualiser dans l'espace la distribution des ingrédients.

### Une analyse et une imagerie rapides

La vitesse d'analyse est cruciale dans l'étude des polymorphes, car leur conversion peut se faire en seulement quelques minutes et suivre cette conversion nécessite une méthode d'imagerie rapide. Le LDIR 8700 permet de visualiser la conversion en temps réel, avant qu'un état d'équilibre final ne soit atteint.

### Une excellente résolution

Le LDIR 8700 a la capacité unique de mesurer des images en réflexion totale atténuée (ATR) en mégapixels jusqu'à une taille de pixel de 0,1 micromètre seulement. Il est donc facile de voir la croissance des cristaux. Le fait de pouvoir observer de grandes zones à haute résolution en mode réflexion permet d'obtenir une représentation plus exacte sur le plan statistique de la formation et de la conversion des polymorphes.

### Un instrument et un logiciel faciles à utiliser

Il est possible d'obtenir des images à haute résolution spatiale pour le balayage complet d'un comprimé ou une étude détaillée d'une petite surface d'échantillon, sans changer l'optique ou l'objectif de l'instrument. Le mode balayage point par point unique du LDIR Agilent 8700 vous permet de définir la résolution spatiale avant de commencer l'acquisition des données.

### Une quantification relative

L'identification des constituants d'un échantillon à l'aide du logiciel Clarity d'Agilent permet également de déterminer les quantités relatives des polymorphes et d'autres ingrédients tels que les excipients, sans avoir besoin de développer de méthodes quantitatives distinctes.



Le système d'imagerie chimique LDIR Agilent 8700

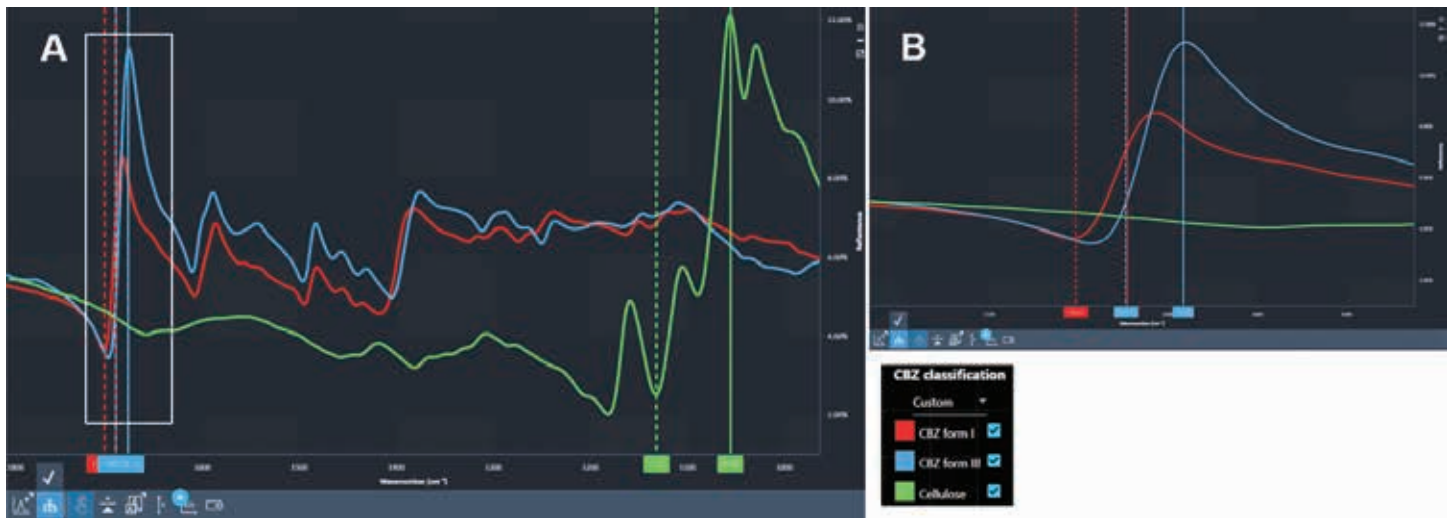
## Exemple d'analyse : Imagerie LDIR des polymorphes de la carbamazépine

La carbamazépine (CBZ) est un médicament anticonvulsivant et régulateur de l'humeur [1] présentant différents polymorphes. Sur les quatre formes cristallines (par ordre de stabilité à température ambiante : III > I > IV > II), seule la forme III est connue pour son effet thérapeutique [1,2]. Détecter et comprendre la formation du polymorphe I non thérapeutique est essentiel lors du développement de formes solides de la CBZ. Les formes I et III peuvent rapidement être distinguées et cartographiées à l'aide de l'imagerie LDIR.

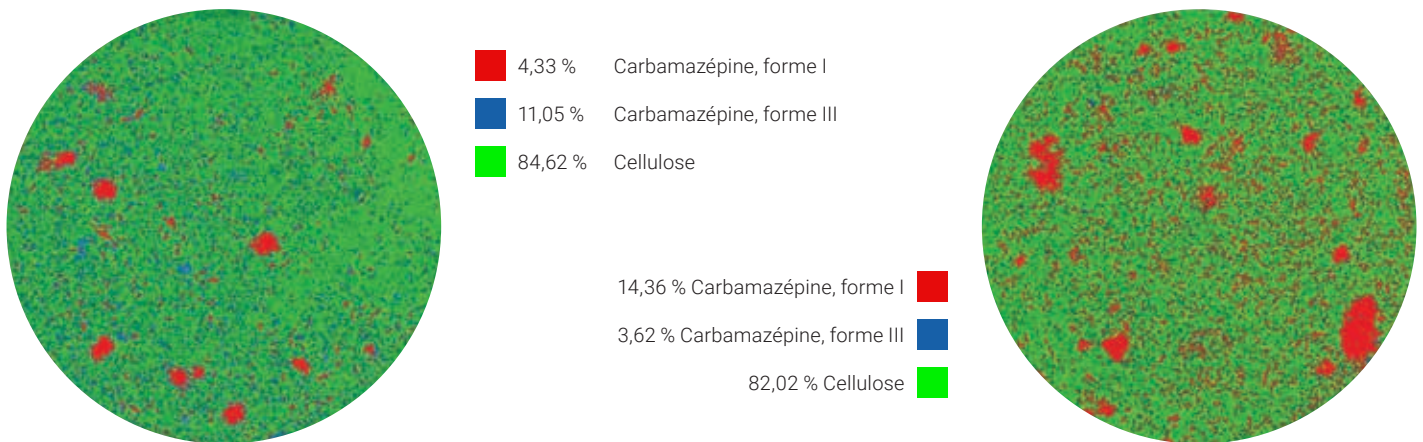
Il convient d'abord d'acquérir les spectres, destinés à la bibliothèque, des deux polymorphes et de l'excipient (cellulose) dans l'échantillon. Le logiciel Clarity d'Agilent crée ensuite une méthode d'imagerie rapide en sélectionnant les principales longueurs d'onde de diagnostic pour chacun des trois constituants (Figure 1).

La méthode peut alors être utilisée pour acquérir une image des polymorphes de la CBZ sur l'ensemble du comprimé.

La Figure 2 présente des images obtenues en 27 minutes sur des comprimés de 13 mm avec une taille de pixel de 10 µm. Deux formulations ont été étudiées : (1) 5,2 % de forme I, 15,4 % de forme III et (2) 15,3 % de forme I, 5,5 % de forme III, en masse, le reste étant constitué de cellulose. Les concentrations mesurées à la surface, pour lesquelles la densité des polymorphes n'est pas prise en compte, ont donné une excellente corrélation avec les pourcentages en masse connus. La distribution chimique des trois principaux constituants peut être affichée individuellement, comme le montre la Figure 3.



**Figure 1.** (A) Spectres en réflexion de la bibliothèque correspondant aux constituants purs (formes I et III de la CBZ, cellulose) - pic (ligne continue) et ligne de base (ligne en pointillés). La position de chaque constituant est automatiquement sélectionnée et constitue la base de l'image. (B) Un agrandissement de la zone encadrée en blanc sur la Figure 1A montre les fréquences sélectionnées pour la classification des formes I et III.



**Figure 2.** Image de classification d'un comprimé de 13 mm montrant la distribution de la cellulose et des formes I et III de la carbamazépine avec une taille de pixel de 10  $\mu\text{m}$ . À une résolution en pixel de 10  $\mu\text{m}$ , l'analyse de classification de la totalité du comprimé de 13 mm de diamètre n'a duré que 27 minutes.



**Figure 3.** De gauche à droite : Cartes chimiques individuelles des formes I et III de la CBZ et de la cellulose dans le comprimé.

## Références

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)

**Destiné à la recherche uniquement. Ne pas utiliser à des fins diagnostiques.**

Ces informations peuvent être modifiées sans préavis.

© Agilent Technologies, Inc. 2018  
Imprimé aux USA, le 19 septembre 2018  
5991-7512FR