

## Discriminazione e classificazione rapide di polimorfi mediante il sistema Laser Direct Infrared (LDIR) Chemical Imaging Agilent 8700



### Introduzione

Caratterizzare i polimorfi dei principi attivi farmaceutici (API) è una necessità in quanto differenti forme cristalline della stessa molecola possono esibire grandi differenze nelle proprietà fisico-chimiche come solubilità, stabilità termodinamica, biodisponibilità ed efficacia terapeutica. Comprendere le condizioni e la chimica della formazione di polimorfi è essenziale per ottenere prestazioni uniformi dei farmaci e il controllo della qualità dei prodotti.

La spettroscopia infrarossa (IR) è spesso utilizzata per identificare polimorfi differenti. Il sistema Laser Direct Infrared (LDIR) Chemical Imaging Agilent 8700 è in grado di identificare e discriminare rapidamente polimorfi in formulazioni solide.

## Principali vantaggi del sistema Laser Direct Infrared (LDIR) Chemical Imaging Agilent 8700 per l'analisi di polimorfi

### Classificazione e discriminazione rapide

Il software Agilent Clarity consente agli utilizzatori di creare automaticamente metodi per riconoscere ogni polimorfo ed eccipiente presente in una miscela. Raccogliendo informazioni soltanto alle lunghezze d'onda significative, il sistema LDIR 8700 riduce notevolmente il tempo necessario per visualizzare spazialmente la distribuzione degli ingredienti.

### Analisi e imaging veloci

La velocità di analisi è un fattore importante nello studio di polimorfi, in quanto la conversione può verificarsi in pochi minuti e osservarla può richiedere un metodo di imaging rapido. Il sistema 8700 LDIR consente la visualizzazione in tempo reale della conversione prima che sia stato raggiunto uno stato di equilibrio finale.

### Eccellente risoluzione

Il sistema 8700 LDIR possiede l'esclusiva capacità di misurare immagini ATR (riflettanza totale attenuata, Attenuated Total Reflection) di milioni di pixel con dimensioni dei pixel ridotte fino a 0,1 micrometri. Ciò consente di vedere facilmente la crescita dei cristalli. La capacità di osservare grandi aree ad alta risoluzione in modalità riflettanza consente una rappresentazione statisticamente più accurata della formazione e della conversione di polimorfi.

### Strumento e software facili da usare

È possibile ottenere immagini a elevata risoluzione spaziale per una scansione dell'intera compressa oppure per uno studio dettagliato di una piccola area del campione senza cambiare alcun elemento ottico o alcuna lente obiettivo dello strumento. L'esclusiva modalità di scansione per punti del sistema LDIR 8700 consente di definire la risoluzione spaziale prima di avviare la raccolta dei dati.

### Quantificazione relativa

L'identificazione dei costituenti del campione mediante il software Agilent Clarity consente anche di determinare le quantità relative di polimorfi e altri ingredienti come gli eccipienti senza necessità di sviluppare metodi quantitativi distinti.



Sistema Laser Direct Infrared (LDIR) Chemical Imaging Agilent 8700

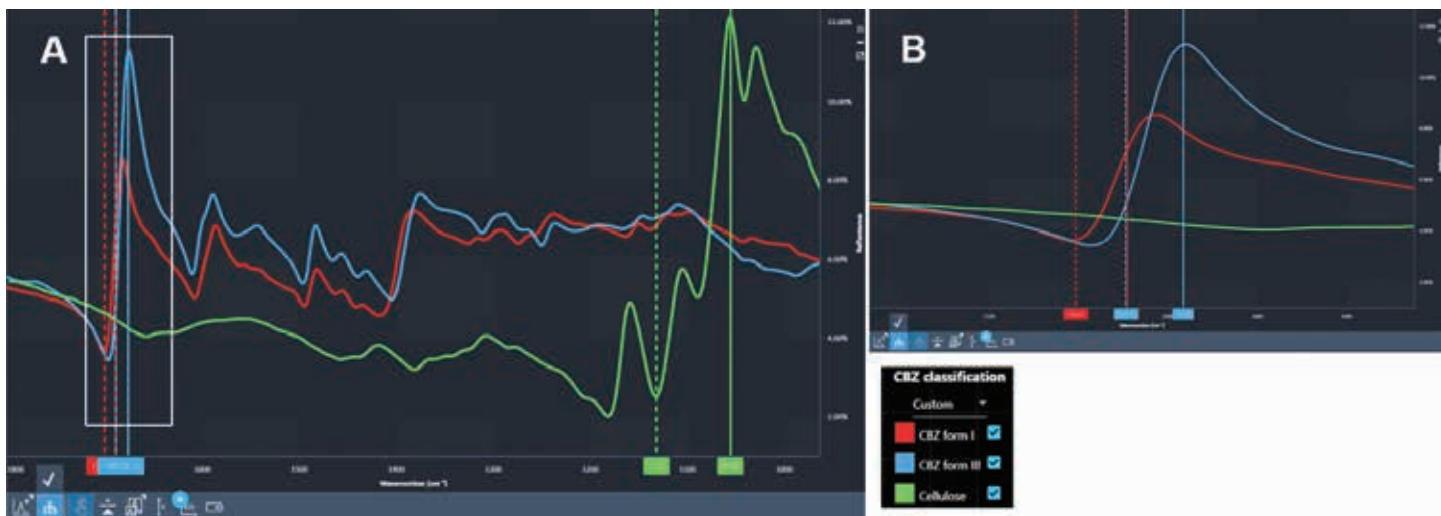
## Esempio di analisi: Imaging LDIR di polimorfi di carbamazepina

La carbamazepina (CBZ) è un farmaco anticonvulsivo e stabilizzante dell'umore [1] che notoriamente esiste in polimorfi differenti. Delle quattro forme cristalline (III > I > IV > II, in ordine di stabilità a temperatura ambiente), soltanto la forma III è nota per avere effetti terapeutici [1,2]. Nello sviluppo di formulazioni solide di CBZ, è indispensabile rilevare e comprendere la formazione del polimorfo non terapeutico I. Le forme I e III possono essere rapidamente distinte e mappate mediante imaging LDIR.

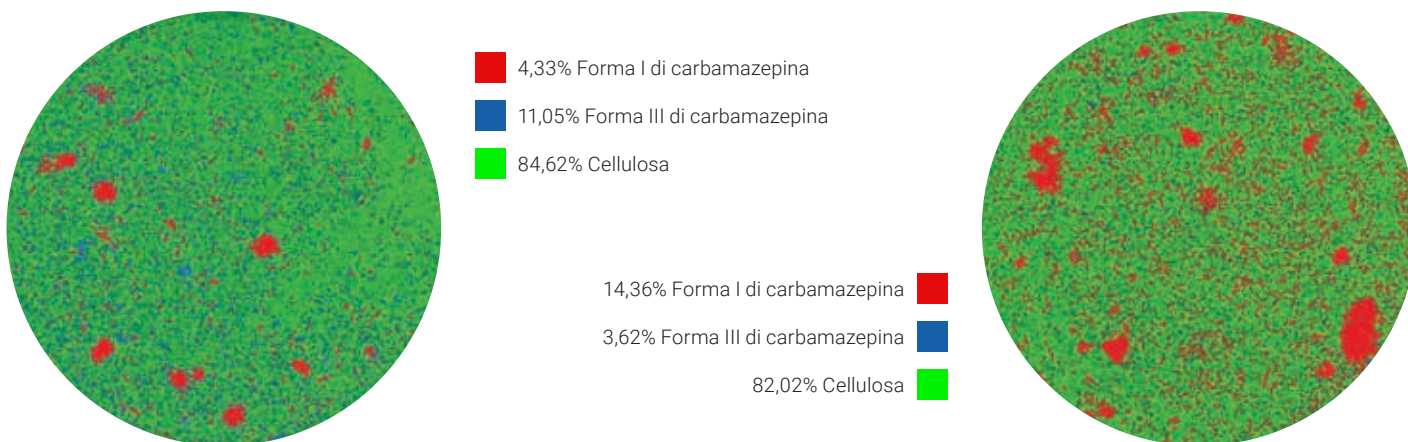
Per prima cosa vengono acquisiti spettri di librerie per i due polimorfi e l'eccipiente cellulosa presenti nel campione. Quindi il software Agilent Clarity crea un rapido metodo di imaging selezionando le lunghezze d'onda di diagnostica fondamentali per ognuno dei tre costituenti (Figura 1).

Il metodo può quindi essere utilizzato per visualizzare i polimorfi di CBZ nell'intera compressa.

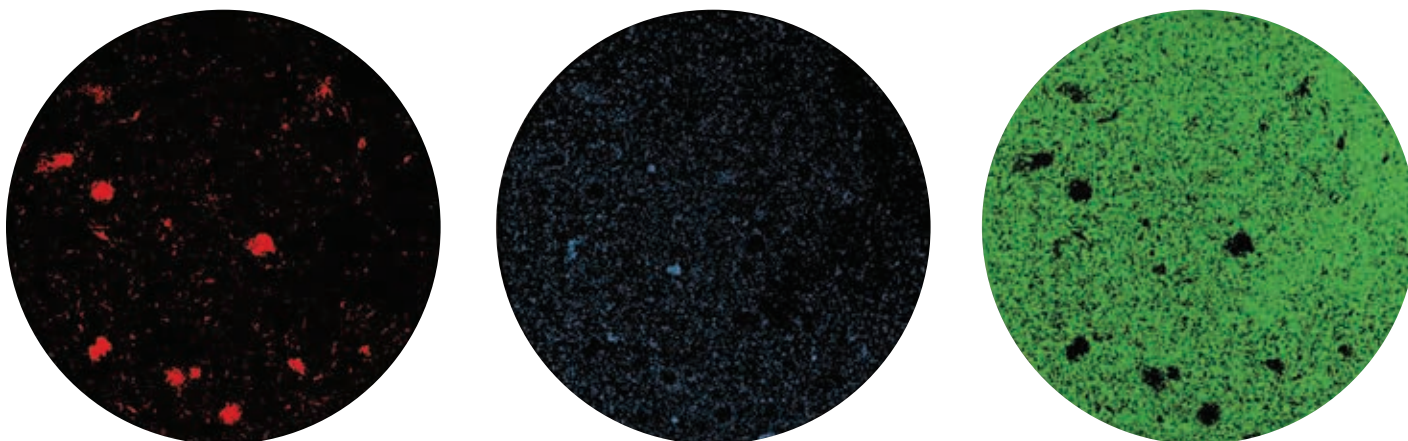
La Figura 2 mostra immagini di compresse da 13 mm con dimensione dei pixel di 10  $\mu\text{m}$ , realizzate in 27 minuti. Sono state studiate due formulazioni: (1) 5,2% di forma I, 15,4 % di forma III e (2) 15,3 % di forma I, 5,5 % di forma III, in peso, con il resto della compressa costituito da cellulosa. Le concentrazioni superficiali misurate, in cui la densità dei polimorfi non è considerata, presentano un'eccellente correlazione con le percentuali in peso note. La distribuzione chimica dei tre costituenti principali può essere visualizzata in modo individuale, come mostrato nella Figura 3.



**Figura 1.** (A) Spettri di riflettanza di librerie per i costituenti puri (CBZ forma I, CBZ forma III e cellulosa): picco (linea continua) e linea di base (linea tratteggiata). Le posizioni per ogni costituente sono automaticamente selezionate e formano la base dell'immagine. (B) Ingrandimento della regione nel riquadro bianco della Figura 1A, che mostra le frequenze selezionate per la classificazione delle forme I e III.



**Figura 2.** Immagine della classificazione di una compressa da 13 mm che mostra la distribuzione delle forme I e III di carbamazepina e della cellulosa con una dimensione dei pixel di 10  $\mu\text{m}$ . Con una risoluzione in pixel di 10  $\mu\text{m}$ , l'analisi di classificazione per l'intera compressa campione del diametro di 13 mm ha richiesto soltanto 27 minuti.



**Figura 3.** Da sinistra a destra: mappe chimiche individuali per le forme I e III di CBZ e la cellulosa presenti nella compressa.

## Bibliografia

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)

**Solo per scopi di ricerca. Non utilizzabili per procedure diagnostiche.**

Le informazioni fornite possono variare senza preavviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2018  
Stampato negli Stati Uniti, 19 settembre 2018  
5991-7512ITE