

## Быстрая дифференциация и классификация полиморфных модификаций при помощи лазерной системы визуализации химических свойств Agilent 8700 с помощью направленного инфракрасного излучения (LDIR)



### Введение

Необходимо охарактеризовать полиморфные модификации активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), поскольку разные кристаллические формы одной и той же молекулы могут проявлять резко отличающиеся физико-химические свойства, такие как растворимость, термодинамическая стабильность, биодоступность и терапевтическая эффективность. Понимание условий и химических механизмов образования полиморфных модификаций необходимо для поддержания стабильной активности лекарственных средств и осуществления контроля качества продукции.

Инфракрасная (ИК) спектроскопия часто используется для идентификации различных полиморфных модификаций. Система визуализации химических свойств Agilent 8700 LDIR способна быстро идентифицировать и дифференцировать полиморфные модификации в твердых лекарственных формах.

## Основные преимущества системы визуализации химических свойств Agilent 8700 LDIR для анализа полиморфных модификаций

### Быстрая классификация и дифференциация

Программное обеспечение Agilent Clarity автоматически дает возможность пользователю создавать методы разграничения полиморфных модификаций и наполнителей в смеси. При сборе информации только при характерных длинах волн система Agilent 8700 LDIR значительно сокращает время, необходимое для пространственного отображения распределения ингредиентов.

### Быстрый анализ и визуализация

Скорость анализа важна при исследовании полиморфных модификаций, поскольку трансформация может произойти за минуты, и для отслеживания трансформации требуется методика быстрой визуализации. Система Agilent 8700 LDIR обеспечивает возможность визуализации трансформации в режиме реального времени до достижения конечного равновесного состояния.

### Превосходное разрешение

Система Agilent 8700 LDIR обладает уникальной способностью измерять мегапиксельные изображения нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) при размере пикселя вплоть до 0,1 мкм. Это облегчает наблюдение роста кристаллов. Наличие возможности рассматривать большие области при высоком разрешении в режиме отражения делает возможным статистически более достоверное представление образования полиморфных модификаций и их трансформации.

### Простота использования прибора и программного обеспечения

Изображения с высоким пространственным разрешением могут быть получены как при полном сканировании таблетки, так и при тщательном исследовании маленькой области пробы без замены оптики прибора или линз объектива. Уникальный режим точечного сканирования системы Agilent 8700 LDIR позволяет установить пространственное разрешение перед началом сбора данных.

### Сравнительная количественная оценка

Идентификация компонентов пробы при помощи программного обеспечения Agilent Clarity также позволяет определять относительные количества полиморфных модификаций и других ингредиентов, таких как наполнители, без разработки специальных количественных методик.



Система визуализации химических свойств Agilent 8700 LDIR

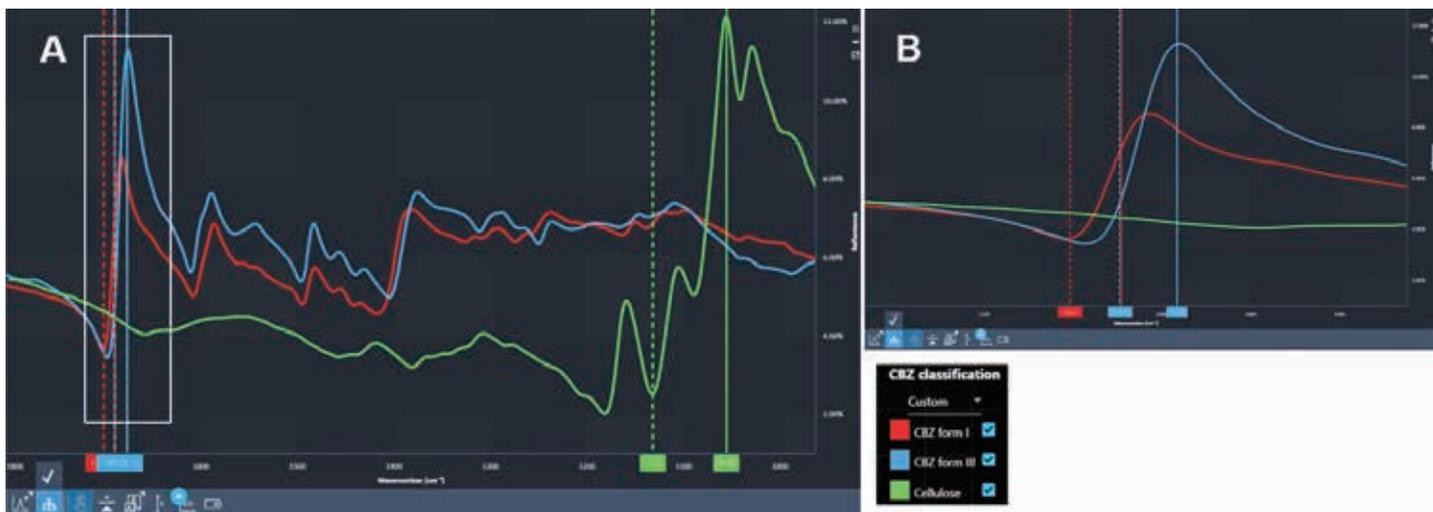
## Пример анализа: Визуализация полиморфных модификаций карбамазепина с помощью LDIR

Карбамазепин (CBZ) представляет собой противосудорожное и психотропное средство [1], который, как известно, существует в различных полиморфных модификациях. Из четырех кристаллических форм (III > I > IV > II; ряд убывания стабильности при комнатной температуре) только форма III обладает терапевтическими эффектами [1, 2]. Детектирование и основные сведения об образовании полиморфной модификации I, не обладающей терапевтическим действием, необходимы при разработке твердых лекарственных форм CBZ. Формы I и III можно быстро дифференцировать и получить их изображение с помощью LDIR-визуализации.

В первую очередь получают библиотечные спектры для двух полиморфных модификаций и присутствующего в пробе наполнителя целлюлозы. Программное обеспечение Agilent Clarity после этого создает методику быстрой визуализации путем выбора диагностически важных длин волн для каждого из трех компонентов (рис. 1).

Методика может затем использоваться для отображения полиморфных модификаций CBZ во всей таблетке.

Изображения таблеток диаметром 13 мм с размером пикселя 10 мкм, полученные за 27 минут, показаны на рис. 2. Были исследованы две лекарственные формы: (1) 5,2%-ная форма I, 15,4%-ная форма III и (2) 15,3%-ная форма I, 5,5%-ная форма III (мас. %) с целлюлозой, представляющей оставшуюся часть. Измеренные поверхностные концентрации, плотность полиморфных модификаций для которых не рассматривается, продемонстрировали хорошую корреляцию с известной массовой концентрацией. Химическое распределение трех основных компонентов может быть отображено по отдельности, как показано на рис. 3.



**Рис. 1.** (А) Библиотечные спектры отражения чистых компонентов (CBZ форма I, форма III и целлюлоза): пик (сплошная линия) и базовая линия (пунктирная линия). Положения для каждого компонента выбираются автоматически и образуют основу для изображения. (В) Область в белой рамке на рис. 1А увеличена и демонстрирует частоты, выбранные для классификации форм I и III



**Рис. 2.** Изображение для классификации таблетки 13 мм в диаметре отражает распределение форм I и III карбамазепина и целлюлозы при размере пикселя 10 мкм. При разрешающей способности с размером пикселя 10 мкм для классификационного анализа всей пробы таблетки диаметром 13 мм требуется всего 27 минут



**Рис. 3.** Слева направо: Отдельные химические карты форм I и III CBZ и целлюлозы в таблетке

## Литература

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)

Только для исследовательских целей. Не для использования в диагностических процедурах.

Информация в этом документе может быть изменена без предупреждения.

© Компания Agilent Technologies, Inc., 2018.  
Напечатано в США 19 сентября 2018 г.  
5991-7512RU