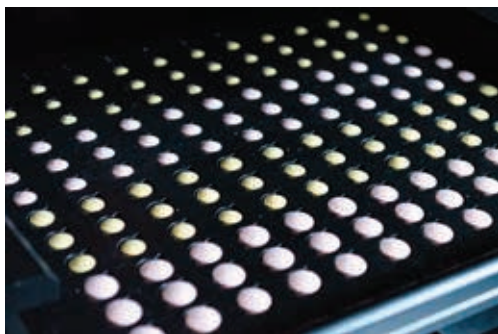


Agilent Strahlverstärkungstechnologie für Hochgeschwindigkeits- Transmissions-Raman-Spektroskopie



Autoren

Julia Griffen und
Andrew Owen
Agilent Technologies, Inc.

Abstract

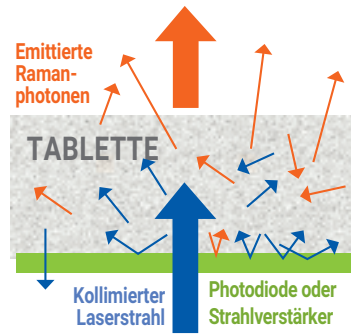
Die Transmissions-Raman-Spektroskopie (TRS) ist eine leistungsfähige pharmazeutische Analysemethode für die zerstörungsfreie Analyse von Kapseln und Tabletten. In dieser Application Note wird beschrieben, wie die Messgeschwindigkeit mit einem Agilent Strahlverstärker um über das Zehnfache beschleunigt werden kann, ohne die Laserleistung zu erhöhen. Mit einem Strahlverstärker konnte der Gehalt des pharmazeutischen Wirkstoffs in Tabletten (in Gew.-%) in unter 10 ms bestimmt werden.

Einführung

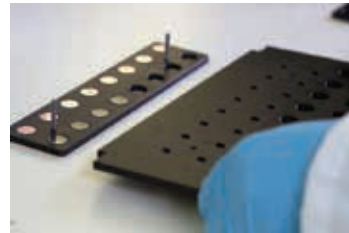
Bei den aktuellen quantitativen Analysetechnologien begrenzen niedrige Messgeschwindigkeiten und Probleme bei der Probenhandhabung den möglichen Durchsatz. Der Gesetzgeber¹ und die Hersteller fordern jedoch mehr Tests und strengere Kontrollen bei der Herstellung von Arzneimitteln. Die Transmissions-Raman-Spektroskopie (TRS) erlaubt die Ermittlung der Gehaltseinheitlichkeit einer Tablette in Sekunden, wenngleich manche Proben länger brauchen. Applikationen mit hohem Durchsatz erfordern unter Umständen ein schnelleres Scannen, allerdings ist eine Erhöhung der Laseranregungsleistung nicht erwünscht. Die Agilent Strahlverstärkungstechnologie² (beschrieben in Abb. 1) erlaubt eine Beschleunigung der Messgeschwindigkeit um über das Zehnfache bei vergleichbarer Genauigkeit im Rahmen der Ermittlung des pharmazeutischen Wirkstoffgehalts (API) in Gew.-%³.

Experimentelles

Die TRS-Messungen wurden mit einem Agilent TRS100 Raman-System durchgeführt. Die geprüften Tabletten enthielten fünf Bestandteile (drei pharmazeutische Wirkstoffe und zwei Hilfsstoffe). Die Nennkonzentrationen lagen zwischen 0,4 und 89 Gew.-%. Jede Tablette wurde 10, 1, 0,1 und 0,01 Sekunden lang gescannt. Für jeden Bestandteil wurde ein Kalibrierungsmodell der partiellen kleinsten Quadrate (PLS) mit und ohne den Agilent Strahlverstärker berechnet; in Abbildung 2 ist beispielsweise das PLS-Modell für Koffein (0,01 s) dargestellt.



Strahlverstärker lenken reflektierte Laserphotonen und Ramansignale in die Tablette zurück. Dies führt zu einer stärkeren Emission von Ramanphotonen.



Strahlverstärker-Probenträger für das Agilent TRS100 Raman-System



Positionierung einer Tablette in einer Strahlverstärker-Probenträger

Abbildung 1: Agilent Strahlverstärkungstechnologie für das TRS100-System

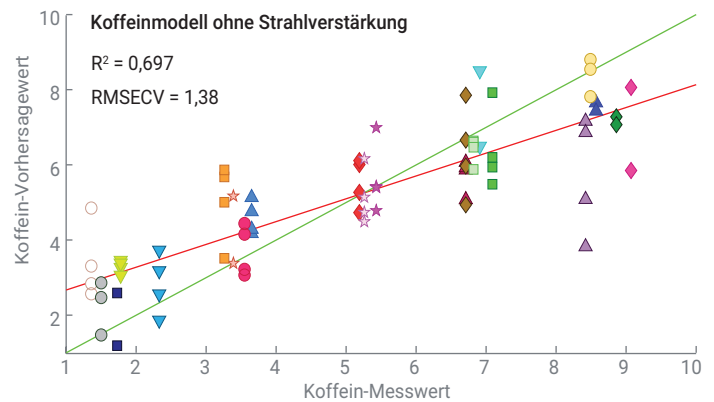
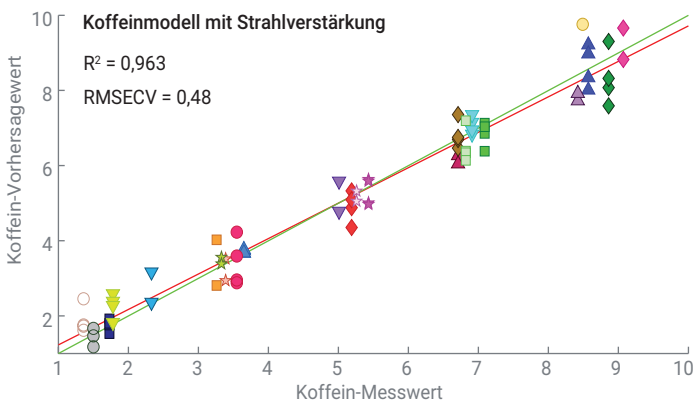


Abbildung 2: PLS-Modelle für Koffein bei einer Scandauer von 0,01 s mit und ohne den Agilent Strahlverstärker

Ergebnisse und Diskussion

Bei Strahlverstärkung und allen Scandauern (10, 1, 0,1 und 0,01 Sekunden) war die Signalstärke durchschnittlich um ungefähr das 10-Fache und das Signal-Rausch-Verhältnis um ungefähr das 5-Fache erhöht (siehe Abb. 3 und 4).

Die Leistungsfähigkeit des Strahlverstärkers wurde mit statistischen Modellen anhand der Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers mit Kreuzvalidierung (RMSECV) bestimmt. Die RMSECV-Werte der Modelle aller fünf Bestandteile konnten mit dem Strahlverstärker verbessert werden – die Verbesserung ist bei den kürzesten Scandauern am ausgeprägtesten. Der relative Vergleich der RMSECV-Werte mit/ohne Strahlverstärkung (*Beam Enhanced/None*) kann zur Bestimmung der optimalen Scandauer für die jeweilige Formulierung benutzt werden (Abb. 5). In dem hier vorgestellten Fall war eine Scandauer von 0,1 s für alle Bestandteile am besten, mit Ausnahme von Koffein, wo die optimale Scandauer bei 0,01 s lag.

Praktische Umsetzung

Die Effektivität der Strahlverstärkung bei einer bestimmten Applikation hängt sowohl von der Konzentration als auch von dem inhärenten Querschnitt der Raman-Streuung des jeweiligen Bestandteils ab:

- Hohe Konzentration/gute Streuung → schnellerer Scan
- Niedrige Konzentration/schlechte Streuung → Raman-Spektrum mit besserer Qualität

Mit dem Strahlverstärker kann das Signal der Unterseite der Tablette vorzugsweise verstärkt werden, was bei der Analyse von Beschichtungen und dünnen Lagen von Vorteil sein kann.⁴



Agilent TRS100 Raman-System

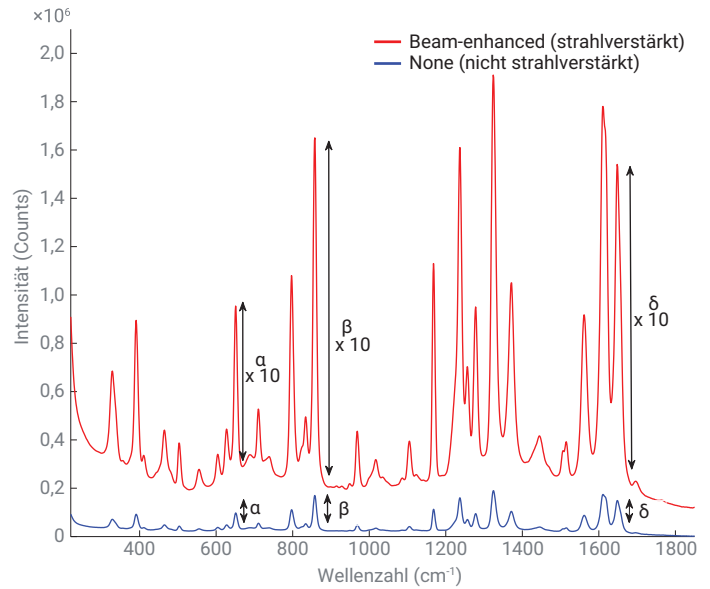


Abbildung 3: Die Raman-Spektren zeigen die Wirkung des Agilent Strahlverstärkers auf das absolute Signal. Bei Anwendung des Agilent Strahlverstärkungselements ist die Intensität der beobachteten Raman-Signale ungefähr 10-mal höher.

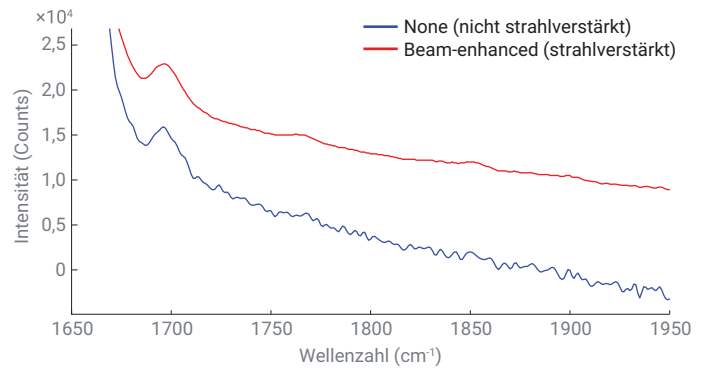


Abbildung 4: Verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis. Die Spektren wurden auf die gleiche relative Intensität skaliert und zeigen, dass das Rauschniveau mit dem Agilent Strahlverstärker sehr viel besser ist, insbesondere in der Region von 1700 bis 1800 cm^{-1} .

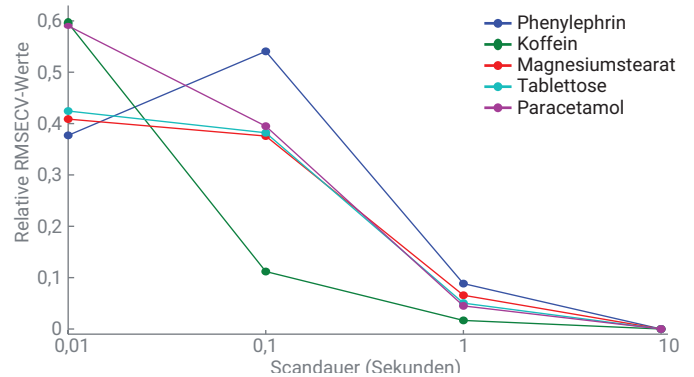


Abbildung 5: Verbesserung der PLS-Modellstatistik durch die Strahlverstärkung: relative RMSECV-Werte für jeden Bestandteil und jede Scandauer

Schlussfolgerungen

Mit der Strahlverstärkungstechnologie von Agilent kann die Hochdurchsatz-Gehaltseinheitlichkeitsanalyse erheblich beschleunigt werden. Dabei können Geschwindigkeiten erreicht werden, die bisher unmöglich waren. Es können tausende Tabletten eines Batch geprüft werden, was die statistische Aussagekraft und die Zuverlässigkeit von Qualitätskontrollen verbessert.

Literatur

1. R. Lostritto. Content Uniformity (CU) testing for the 21st Century; <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM341168.pdf>
2. P. Matousek. Raman Signal Enhancement in Deep Spectroscopy of Turbid Media. *Applied Spectroscopy* **2007**, 61, 845.
3. J. A. Griffen, A. W. Owen, P. Matousek. Development of Transmission Raman Spectroscopy towards the in line, high throughput and non-destructive quantitative analysis of pharmaceutical solid oral dose. *Analyst* **2015**, 140, 107–112.
4. Y. Zhang, G. M. McGeorge. Quantitative Analysis of Pharmaceutical Bilayer Tablets Using Transmission Raman Spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Innovation* **2015**, 10, 269–280.

www.agilent.com/chem/raman

Änderungen vorbehalten.

© Agilent Technologies, Inc. 2018
Gedruckt in den USA, 1. Februar 2018
5991-8857DEE