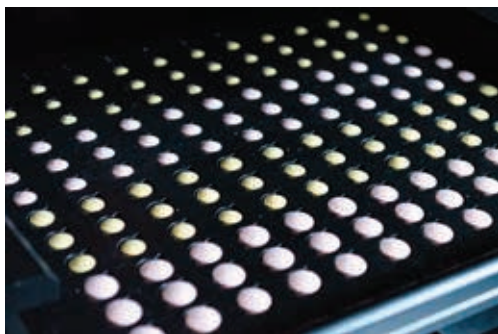


Tecnología Beam Enhancer de Agilent para la espectroscopia Raman de transmisión de alta velocidad



Autores

Julia Griffen y
Andrew Owen
Agilent Technologies, Inc.

Resumen

La espectroscopia Raman de transmisión (TRS) es una avanzada técnica analítica para productos farmacéuticos que permite el análisis no destructivo de muestras completas de cápsulas y comprimidos. Esta nota de aplicación describe un incremento en la velocidad de medida superior a diez veces, sin aumentar la potencia del láser, con el uso de un potenciador del haz de Agilent. Por medio del potenciador, el % en peso del ingrediente farmacéutico activo se determinó en tan solo 10 ms.

Introducción

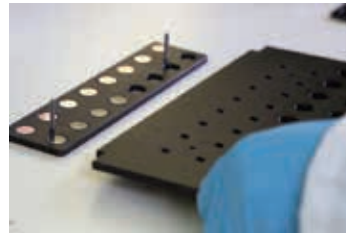
Las tecnologías analíticas cuantitativas actuales están restringidas en cuanto al número de muestras analizadas por la escasa velocidad de medida y por los problemas que surgen a raíz de la manipulación de las muestras. Sin embargo, las autoridades reguladoras¹ y los fabricantes precisan de un mayor número de análisis y unos controles más exigentes a la hora de fabricar fármacos. La espectroscopia Raman de transmisión (TRS) normalmente permite analizar la uniformidad de contenido de comprimidos en cuestión de segundos por muestra, aunque algunas muestras precisan de más tiempo. Para aplicaciones de alto rendimiento, puede requerirse una mayor velocidad de barrido, sin que sea deseable aumentar la potencia de excitación del láser. Con la tecnología Beam Enhancer de Agilent² (que se describe en la Figura 1), la velocidad puede aumentarse en más de 10 veces para conseguir una exactitud equivalente en el % en peso del ingrediente farmacéutico activo (API)³.

Experimento

Se realizaron medidas TRS con un instrumento Agilent TRS100 en comprimidos que constaban de cinco constituyentes (tres API y dos excipientes), con una concentración nominal que variaba entre el 0,4 y el 89 % en peso. Cada comprimido se sometió a barridos de 10, 1, 0,1 y 0,01 segundos. Se calcularon los modelos de calibración PLS (mínimos cuadrados parciales) para cada constituyente con y sin el potenciador de haz de Agilent; por ejemplo, en la Figura 2 se muestra el modelo de PLS de cafeína a los 0,01 segundos.



Los potenciadores del haz reciclan los fotones láser reflejados y la señal Raman hacia el comprimido. Como resultado se incrementan los fotones Raman emergentes.



Bandeja del potenciador del haz para el sistema Raman Agilent TRS100



Colocación de un comprimido en una bandeja del potenciador del haz

Figura 1. Tecnología Beam Enhancer de Agilent para el sistema TRS100

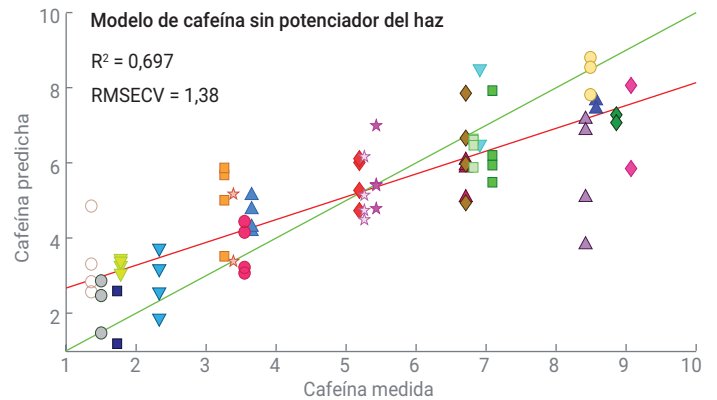
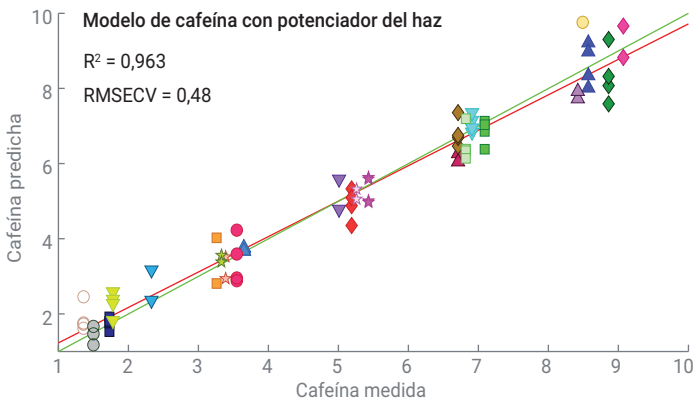


Figura 2. Modelos PLS para cafeína con un tiempo de barrido de 0,01 segundos con y sin el potenciador del haz de Agilent

Resultados y comentarios

Para cada tiempo de barrido de 10, 1, 0,1 y 0,01 segundos, el barrido con potenciador del haz mostró, en promedio, una mejora de unas 10 veces en la señal y una mejora de unas 5 veces en la relación señal-ruido (consulte las Figuras 3 y 4).

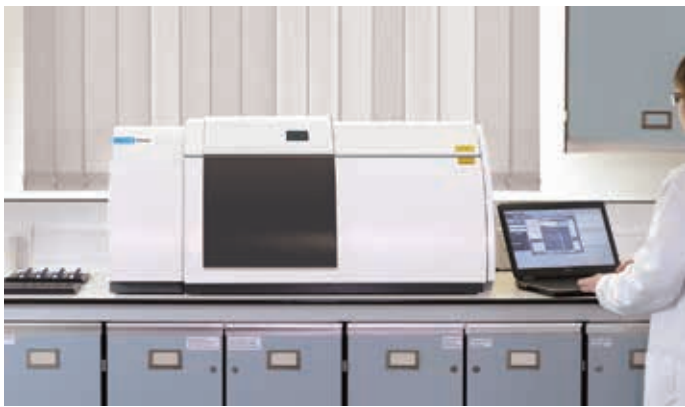
Para medir el rendimiento del potenciador del haz se usó como modelo estadístico el error cuadrático medio con validación cruzada (RMSECV). Con el potenciador del haz mejoraron los valores RMSECV de los modelos de los cinco constituyentes; no obstante, la mejora es mayor con los tiempos de barrido más cortos. La comparación relativa de RMSECV entre el *Haz potenciado* y *Ninguno* se puede emplear para averiguar el tiempo de barrido óptimo para una formulación dada (Figura 5). En este caso, el barrido de 0,1 segundos para todos los constituyentes consiguió el resultado óptimo, salvo para cafeína, que fue de 0,01 segundos.

Implementación práctica

La eficacia del potenciador del haz para una aplicación dada depende tanto de la concentración como de la sección transversal inherente de la dispersión Raman para un constituyente dado:

- Para una concentración alta o un buen dispersor → Barrido más rápido
- Para una concentración baja o un mal dispersor → Espectro Raman de mejor calidad

Los potenciadores del haz se pueden usar para mejorar la señal procedente de la superficie inferior de un comprimido, lo que será ventajoso en el análisis de recubrimientos y capas finas⁴.



Sistema Raman Agilent TRS100

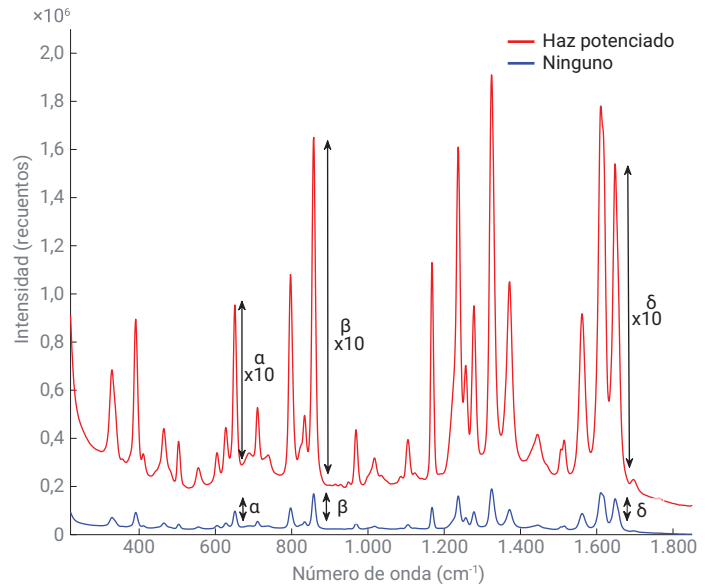


Figura 3. Espectros Raman que muestran el efecto potenciador del haz de Agilent sobre la señal absoluta. Se observa una mejora de aproximadamente 10 veces de la señal Raman con el uso del elemento potenciador del haz de Agilent.

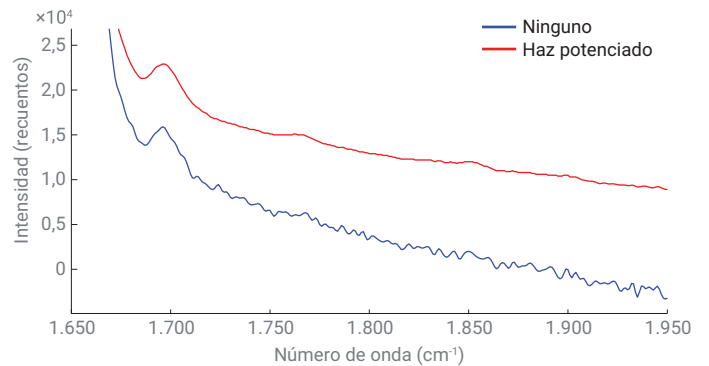


Figura 4. Relación señal-ruido mejorada. Espectros escalados a la misma intensidad relativa, mostrando que los niveles de ruido se mejoran en gran medida con la presencia del potenciador del haz de Agilent, en especial en la región de 1.700 a 1.800 cm^{-1} .

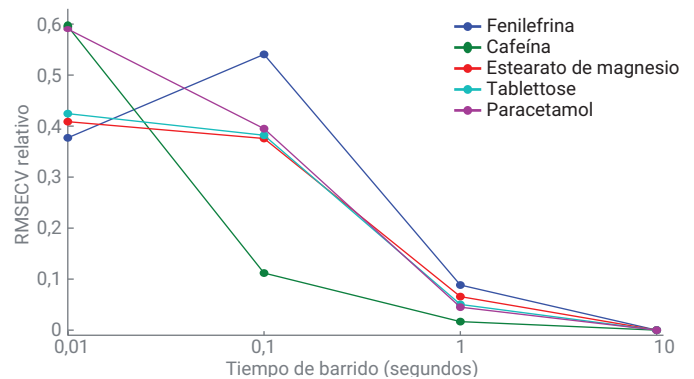


Figura 5. Mejora relativa en los valores estadísticos del modelo PLS entre haz mejorado y sin haz mejorado; RMSECV para cada tiempo de barrido y constituyente

Conclusiones

La tecnología Beam Enhancer de Agilent incrementa significativamente la velocidad de análisis para el análisis de uniformidad de contenido de alta productividad hasta volúmenes que anteriormente no eran posibles. Se pueden medir miles de comprimidos de un mismo lote para mejorar los valores estadísticos y aumentar la confianza en el control de calidad.

Referencias

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

Esta información está sujeta a cambios sin previo aviso.