

Technologie d'amplification de faisceau Agilent pour spectroscopie Raman en transmission à grande vitesse



Auteurs

Julia Griffen et
Andrew Owen
Agilent Technologies, Inc.

Résumé

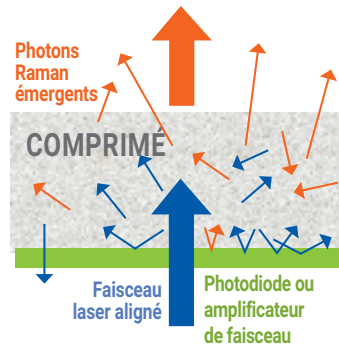
La spectroscopie Raman en transmission (TRS) est une technique performante d'analyse non destructive d'échantillons entiers de gélules et comprimés pharmaceutiques. Cette note d'application décrit une façon de multiplier au moins par 10 la vitesse de mesure sans modifier la puissance du laser, à l'aide d'un amplificateur de faisceau Agilent. Grâce à cet amplificateur, le % en poids du principe actif pharmaceutique de comprimés a été déterminé en seulement 10 ms.

Introduction

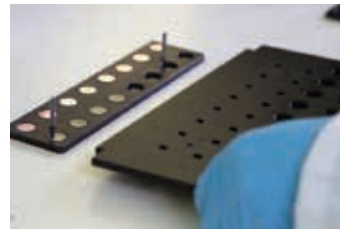
La cadence des tests réalisés avec les technologies d'analyse quantitative actuelles est limitée par leur faible vitesse de mesure et les problèmes de manipulation des échantillons. Cependant, les organismes de réglementation¹ et les fabricants exigent de plus en plus de tests et des contrôles toujours plus stricts dans la fabrication des produits pharmaceutiques. La spectroscopie Raman en transmission (TRS) permet généralement de déterminer l'uniformité de teneur d'un comprimé en quelques secondes, même si certains échantillons peuvent nécessiter un peu plus de temps. Un balayage plus rapide peut être nécessaire pour les applications à haut débit, mais il est préférable de ne pas augmenter la puissance d'excitation du laser. Grâce à la technologie d'amplification de faisceau Agilent² (décrite à la figure 1), il est possible de multiplier au moins par 10 la vitesse d'analyse, tout en maintenant la précision du % en poids du principe actif pharmaceutique (API)³.

Données expérimentales

Des mesures TRS ont été réalisées avec un instrument TRS100 Agilent sur des comprimés contenant cinq constituants (trois API et deux excipients), de concentrations nominales allant de 0,4 à 89 % en poids. Chaque comprimé a été balayé pendant 10, 1, 0,1 et 0,01 secondes. Des modèles d'étalonnage partiels déterminés par la méthode des moindres carrés (PLS) ont été calculés pour chaque constituant avec et sans l'amplificateur de faisceau Agilent. La figure 2 présente par exemple le modèle PLS de la caféine basé sur des mesures de 0,01 seconde.



Les amplificateurs de faisceau recyclent les photons réfléchis du laser et le signal Raman vers le comprimé. Il en résulte une augmentation du nombre de photons Raman émergents.



Plateau d'amplification de faisceau pour système Raman TRS100 Agilent



Positionnement d'un comprimé sur un plateau d'amplification de faisceau

Figure 1. Technologie d'amplification de faisceau Agilent pour le TRS100

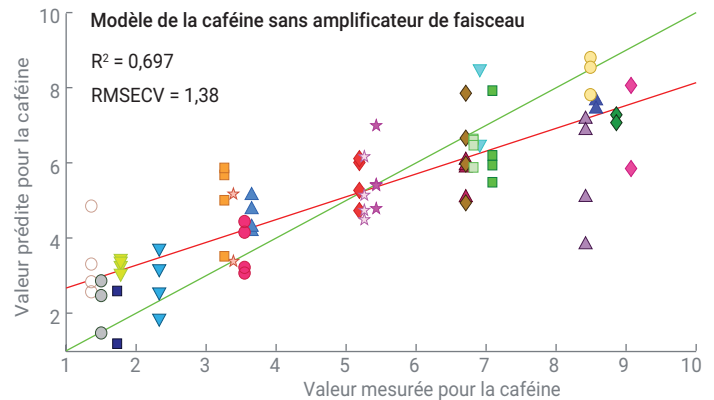
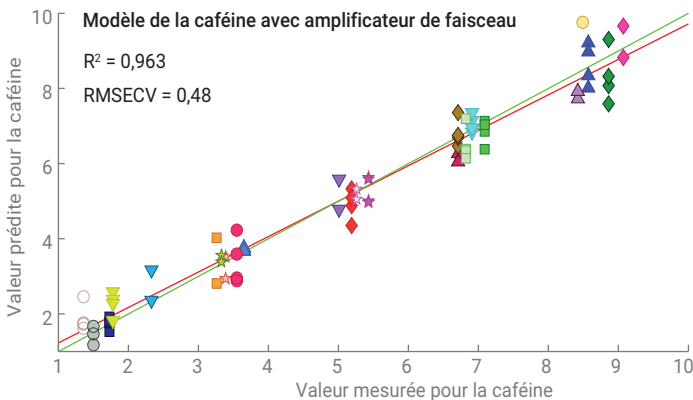


Figure 2. Modèles PLS de la caféine pour un temps de balayage de 0,01 seconde avec et sans amplificateur de faisceau Agilent

Résultats et discussion

Pour chaque temps de balayage de 10, 1, 0,1 et 0,01 secondes, l'amplificateur de faisceau a permis, en moyenne, d'amplifier le signal environ 10x et d'améliorer le rapport signal sur bruit environ 5x (voir les figures 3 et 4).

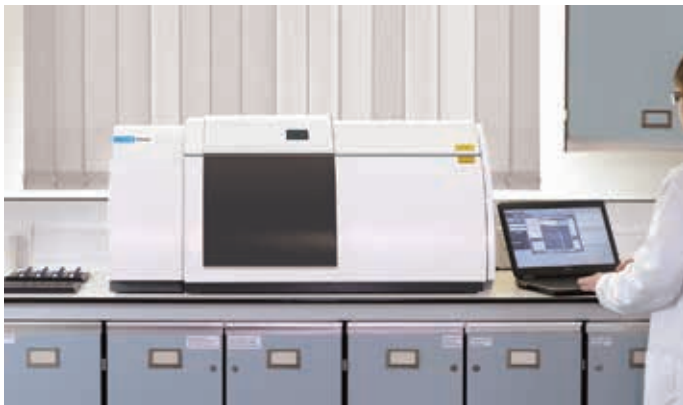
L'écart-type statistique de la validation croisée (RMSECV) des modèles a été utilisé pour évaluer la performance de l'amplificateur de faisceau. Le RMSECV du modèle de chacun des cinq constituants a été amélioré grâce à l'amplificateur de faisceau ; cependant, cette amélioration est d'autant plus importante que le temps de balayage est court. Il est possible d'estimer le temps de balayage optimal pour une formulation donnée grâce à une comparaison relative du RMSECV avec *amplification du faisceau* et *sans* (figure 5). Ici, le meilleur résultat a été obtenu pour 0,1 seconde dans tous les cas, sauf pour la caféine où le résultat optimal correspondait à 0,01 seconde.

Mise en œuvre pratique

L'efficacité de l'amplificateur de faisceau pour une application donnée dépend à la fois de la concentration et de la section transversale de diffusion Raman inhérente à un constituant donné :

- pour une concentration élevée/un bon pouvoir de diffusion → une vitesse de balayage élevée
- pour une faible concentration/un faible pouvoir de diffusion → un spectre Raman de meilleure qualité

Les amplificateurs de faisceau permettent d'amplifier préférentiellement la surface inférieure d'un comprimé, ce qui est intéressant lors de l'analyse des enrobages et des couches minces⁴.



Système Raman TRS100 Agilent

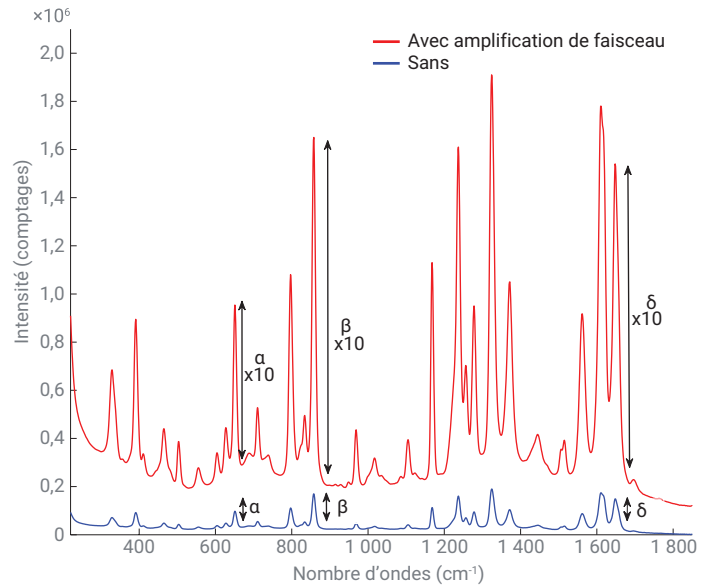


Figure 3. Spectres Raman illustrant l'effet de l'amplificateur de faisceau Agilent sur le signal absolu. L'élément d'amplification de faisceau Agilent permet d'amplifier environ 10 fois le signal Raman.

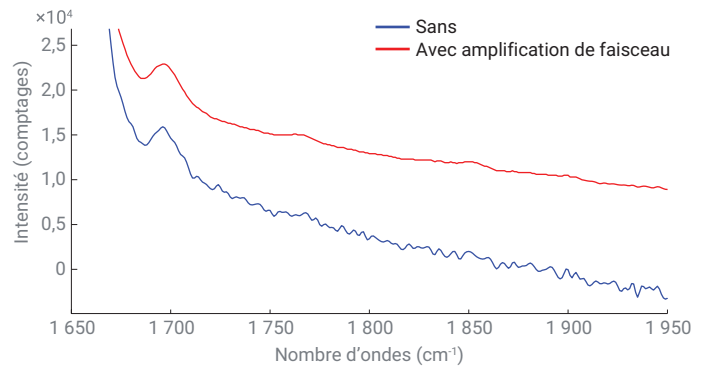


Figure 4. Amélioration du rapport signal sur bruit. Après mise à l'échelle à la même intensité relative, les spectres montrent une nette amélioration des niveaux de bruit en présence de l'amplificateur de faisceau Agilent, notamment dans la région allant de 1 700 à 1 800 cm^{-1} .

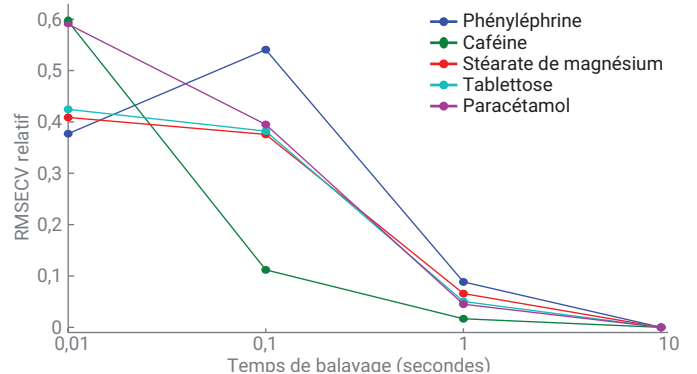


Figure 5. Amélioration relative du RMSECV des statistiques des modèles PLS avec et sans amplificateur de faisceau, pour chaque temps de balayage et chaque constituant

Conclusions

La technologie d'amplification de faisceau Agilent augmente considérablement la vitesse d'analyse pour les tests à grande échelle de l'uniformité de teneur et permet d'analyser des quantités sans précédent. Il est possible de tester des milliers de comprimés d'un même lot, ce qui permet d'améliorer les statistiques d'analyse et le niveau de confiance du contrôle qualité.

Références

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

Ces informations peuvent être modifiées sans préavis.

© Agilent Technologies, Inc. 2018
Imprimé aux États-Unis, le 1^{er} février 2018
5991-8857FR