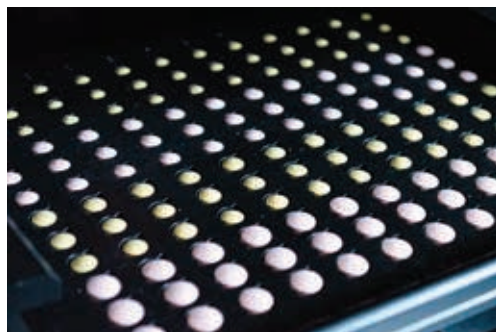


# Tecnologia di potenziamento del fascio luminoso Agilent per spettroscopia Raman in trasmissione ad alta velocità



## **Autori**

Julia Griffen e  
Andrew Owen  
Agilent Technologies, Inc.

## **Abstract**

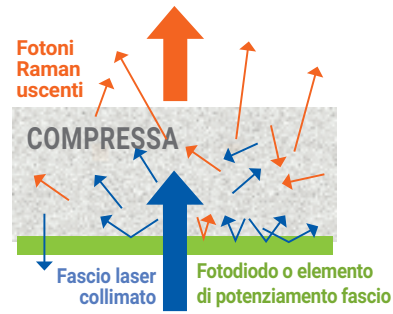
La spettroscopia Raman in trasmissione (TRS) è un'efficace tecnica farmaceutica analitica per l'analisi non distruttiva sull'intero campione di capsule e compresse. Questa nota applicativa descrive un incremento della velocità di misura di un fattore superiore a 10 ottenuto senza aumentare la potenza del laser, utilizzando un elemento di potenziamento del fascio luminoso Agilent. Grazie all'elemento di potenziamento, la percentuale peso/peso di principio attivo farmaceutico nelle compresse è stata determinata in un tempo di 10 ms.

## Introduzione

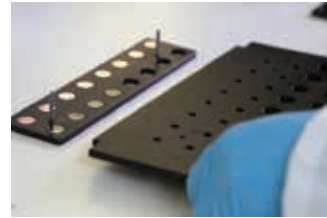
La produttività analitica delle attuali tecnologie analitiche quantitative è limitata dalla bassa velocità di misura e da problemi di manipolazione del campione. Tuttavia, gli enti regolatori<sup>1</sup> e i fabbricanti richiedono maggiori test e controlli più severi nella produzione di prodotti farmaceutici. La spettroscopia Raman in trasmissione (TRS) tipicamente consente di effettuare analisi di uniformità del contenuto in pochi secondi per campione, anche se alcuni campioni richiedono tempi superiori. Per applicazioni di alta produttività, potrebbe essere necessaria una maggiore velocità di scansione, ma non è desiderabile incrementare la potenza di eccitazione laser. Con la tecnologia di potenziamento del fascio luminoso Agilent<sup>2</sup> (descritta nella Figura 1), è possibile incrementare la velocità di un valore superiore a un fattore 10 con accuratezza sulla percentuale peso/peso del principio attivo farmaceutico (API) equivalente<sup>3</sup>.

## Condizioni sperimentali

Le misure di TRS sono state effettuate utilizzando uno strumento Agilent TRS100 su compresse con cinque costituenti (tre API e due eccipienti), con concentrazioni nominali variabili tra 0,4 e 89% peso/peso. Ogni compressa è stata scansionata a 10, 1, 0,1 e 0,01 secondi. Per ognuno dei costituenti sono stati calcolati modelli di calibrazione dei minimi quadrati parziali (PLS) con e senza l'elemento di potenziamento del fascio luminoso Agilent; la Figura 2 mostra per esempio il modello PLS per la caffeina visualizzato a 0,01 secondi.



Gli elementi di potenziamento del fascio luminoso riciclano i fotoni laser riflessi e il segnale Raman inviandoli nuovamente nella compressa. Di conseguenza si ha un incremento dei fotoni Raman uscenti.

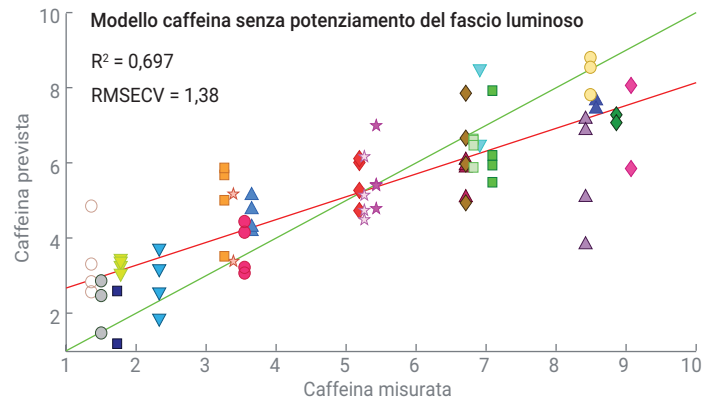
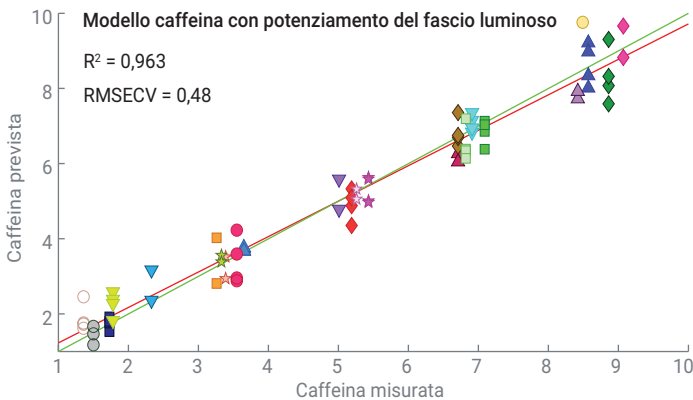


Vassoio di potenziamento del fascio luminoso per il sistema Raman Agilent TRS100



Posizionamento di una compressa in un vassoio di potenziamento del fascio luminoso

**Figura 1.** Tecnologia di potenziamento del fascio luminoso Agilent per il sistema TRS100



**Figura 2.** Modelli PLS per la caffeina al tempo di scansione di 0,01 secondi, con e senza l'elemento di potenziamento del fascio luminoso Agilent

## Risultati e discussione

Per ogni tempo di scansione di 10, 1, 0,1 e 0,01 secondi, la scansione effettuata con elemento di potenziamento del fascio luminoso ha presentato, in media, un potenziamento di un fattore  $\sim 10$  del segnale e un miglioramento di un fattore  $\sim 5$  del rapporto segnale-rumore (vedere le Figure 3 e 4).

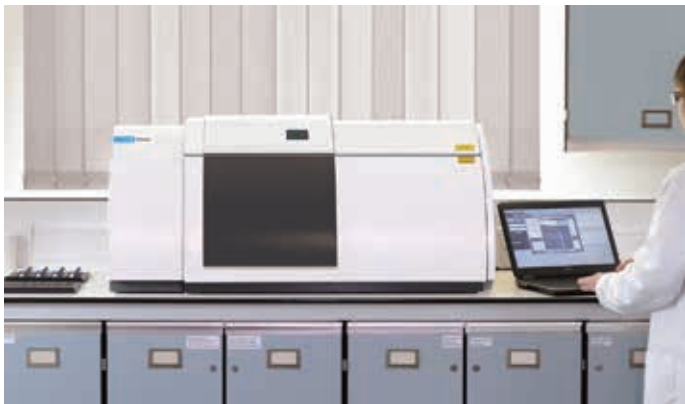
L'errore quadratico medio statistico di validazione crociata (RMSECV) del modello è stato utilizzato per valutare le prestazioni dell'elemento di potenziamento del fascio luminoso. I valori RMSECV dei modelli di tutti e cinque i costituenti hanno presentato un miglioramento con l'utilizzo dell'elemento di potenziamento del fascio luminoso; tuttavia, il vantaggio offerto dal potenziamento è massimo per tempi di scansione minori. Il confronto relativo tra i valori di RMSECV con e senza potenziamento del fascio luminoso può essere utilizzato per valutare il tempo di scansione ottimale per una certa formulazione (Figura 5). In questo caso, il tempo di 0,1 secondi ha dato risultati ottimali per tutti i costituenti a eccezione della caffeina per cui il valore ottimale è stato di 0,01 secondi.

### Implementazione pratica

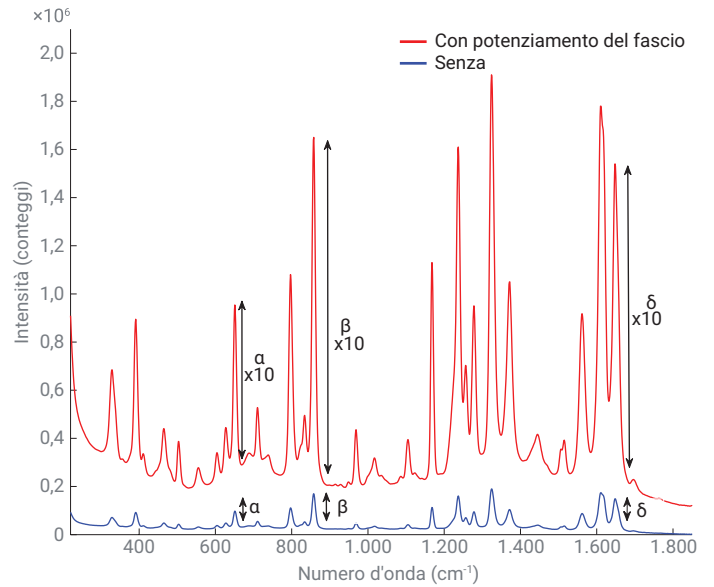
L'efficacia dell'elemento di potenziamento del fascio luminoso per una data applicazione dipende sia dalla concentrazione, sia dalla sezione d'urto per la dispersione Raman di un dato costituente:

- per concentrazione elevata/buon dispersore  $\rightarrow$  scansione più rapida
- per bassa concentrazione/cattivo dispersore  $\rightarrow$  migliore qualità dello spettro Raman

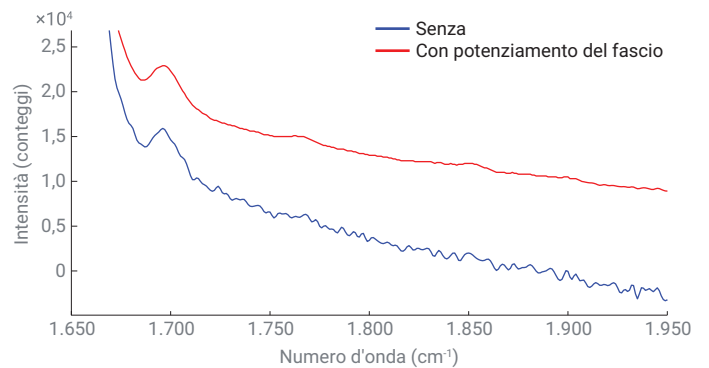
Gli elementi di potenziamento del fascio luminoso possono essere utilizzati per il potenziamento preferenziale della superficie inferiore della compressa, il che può risultare vantaggioso nell'analisi di rivestimenti e strati sottili<sup>4</sup>.



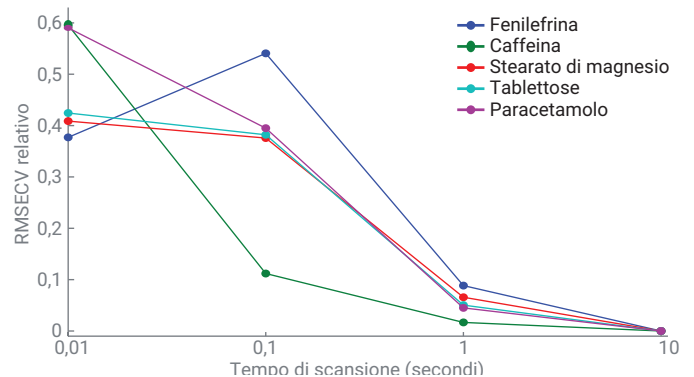
Sistema Raman Agilent TRS100



**Figura 3.** Spettri Raman che mostrano l'effetto dell'elemento di potenziamento del fascio luminoso Agilent sul segnale assoluto. Con l'uso dell'elemento di potenziamento del fascio luminoso si osserva un potenziamento del segnale di circa 10 volte.



**Figura 4.** Miglioramento del rapporto segnale-rumore. Spettri, scalati alla stessa intensità relativa, che mostrano il notevole miglioramento dei livelli di rumore ottenuto con l'elemento di potenziamento del fascio luminoso Agilent, specialmente nella regione tra 1.700 e 1.800  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura 5.** Miglioramento statistico relativo del modello PLS tra la configurazione con potenziamento del fascio luminoso e quella senza potenziamento del fascio luminoso, RMSECV per ogni tempo di scansione e ogni costituente

## Conclusioni

La tecnologia di potenziamento del fascio luminoso Agilent incrementa in modo significativo la velocità di analisi per i test di uniformità del contenuto con alti volumi, raggiungendo volumi di test prima impossibili. Ora è possibile misurare migliaia di compresse in un unico lotto per migliorare la statistica e l'affidabilità nel controllo della qualità.

## Bibliografia

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](http://www.agilent.com/chem/raman)

Le informazioni fornite possono variare senza preavviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2018  
Stampato negli Stati Uniti, 1 febbraio 2018  
5991-8857ITE