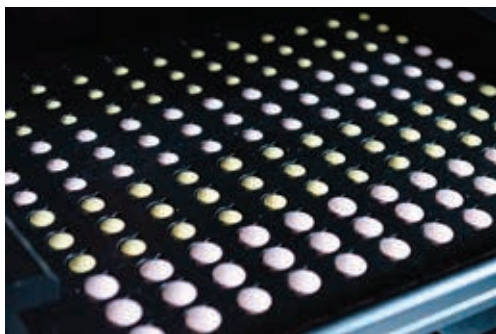


Tecnologia Agilent de aprimoramento de feixes para espectroscopia Raman por transmissão de alta velocidade



Autores

Julia Griffen e
Andrew Owen
Agilent Technologies, Inc.

Resumo

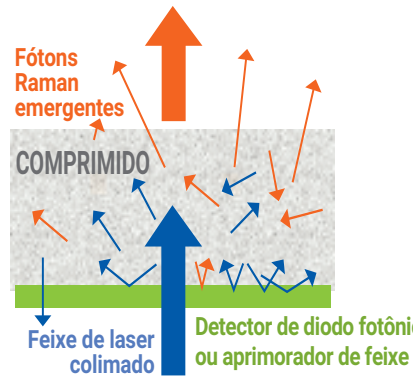
A espectroscopia Raman por transmissão (TRS) é uma técnica analítica farmacêutica poderosa para a análise não destrutiva de amostras totais de cápsulas e comprimidos. Esta nota de aplicação descreve um aumento na velocidade de medição >10x, sem aumento da potência do laser, usando um aprimorador de feixes Agilent. Com o aprimorador, a % p/p dos ingredientes ativos farmacêuticos em comprimidos foi determinada em apenas 10 ms ou mais.

Introdução

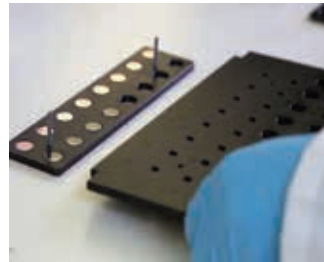
O rendimento dos testes que usam as tecnologias analíticas quantitativas atuais é limitado pela baixa velocidade de medição e por problemas no manuseio de amostras. Porém, reguladores¹ e fabricantes requerem mais testes e controles mais rígidos na fabricação de medicamentos. A espectroscopia Raman por transmissão (TRS) normalmente possibilita a análise de uniformidade de conteúdo de comprimidos em segundos por amostra, embora algumas amostras precisem de tempos mais longos. Em aplicações de alto rendimento, podem ser necessárias varreduras mais rápidas, mas não é desejável aumentar a potência de excitação do laser. Com a tecnologia Agilent de aprimoramento de feixes² (descrita na Figura 1), a velocidade pode ser aumentada em mais de 10x com precisão equivalente da % p/p medida do ingrediente ativo farmacêutico (API)³.

Parte experimental

As medições TRS foram feitas com um instrumento Agilent TRS100 em comprimidos de cinco componentes (três APIs e dois excipientes); as concentrações nominais variavam entre 0,4 e 89% p/p. Cada comprimido foi varrido por 10, 1, 0,1 e 0,01 segundos. Modelos de calibração usando mínimos quadrados parciais (PLS) foram calculados para cada componente, com e sem o aprimorador de feixes Agilent. A Figura 2, por exemplo, mostra o modelo PLS da cafeína em 0,01 segundos.



Os aprimoradores de feixes reciclam o sinal Raman e os fótons de laser refletidos de volta para o comprimido. O resultado é um aumento do número de fótons Raman emergentes.



Bandeja de aprimoramento de feixes do sistema Raman Agilent TRS100.



Posicionamento de um comprimido em uma bandeja de aprimoramento de feixes.

Figura 1. Tecnologia Agilent de aprimoramento de feixes para o TRS100

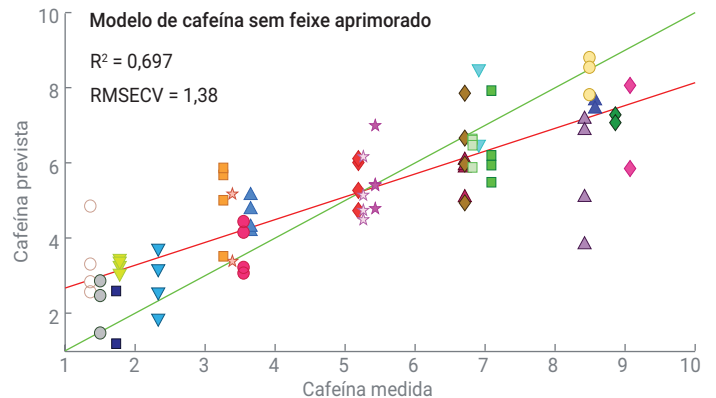
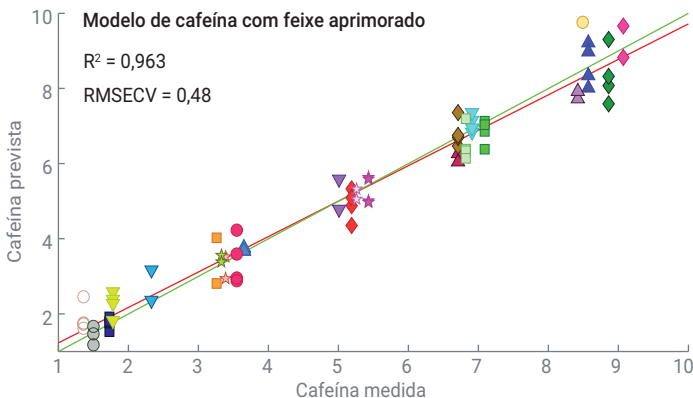


Figura 2. Modelos PLS de cafeína com tempo de varredura de 0,01 segundos com e sem o aprimorador de feixes Agilent

Resultados e discussão

Para cada tempo de varredura de 10, 1, 0,1 e 0,01 segundos, a varredura com o aprimorador de feixes teve em média cerca de 10x de aprimoramento do sinal e cerca de 5x de melhoria da razão sinal/ruído (ver as Figuras 3 e 4).

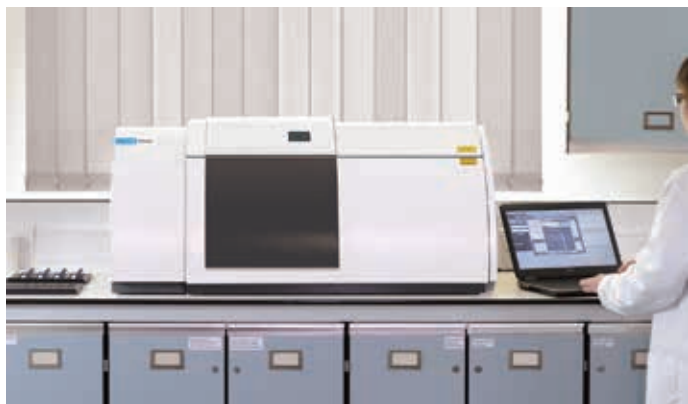
A raiz quadrada estatística do erro médio quadrático da validação cruzada (RMSECV) do modelo foi usada para avaliar o desempenho do aprimorador de feixes. Todos os valores de RMSECV dos modelos dos cinco componentes melhoraram com o aprimorador de feixes. Porém, o benefício do aprimoramento é maior para tempos mais rápidos de varredura. A comparação relativa entre o RMSECV com *feixe aprimorado* versus *nada* pode ser usada para avaliar o tempo ideal de varredura para uma formulação específica (Figura 5). Nesse caso, 0,1 segundos geraram o resultado ideal para todos os componentes, exceto para a cafeína, com 0,01 segundos.

Implementação prática

A eficácia do aprimorador de feixes em uma determinada aplicação depende tanto da concentração quanto da amostra representativa de espalhamento Raman inerente de cada componente:

- Para uma alta concentração/bom dispersor → Varredura mais rápida
- Para uma baixa concentração/dispersor ruim → Espectro Raman de melhor qualidade

Os aprimoradores de feixes podem ser utilizados para aprimorar preferencialmente a superfície inferior de um comprimido, o que é vantajoso para a análise de revestimentos e camadas finas⁴.



Sistema Raman Agilent TRS100

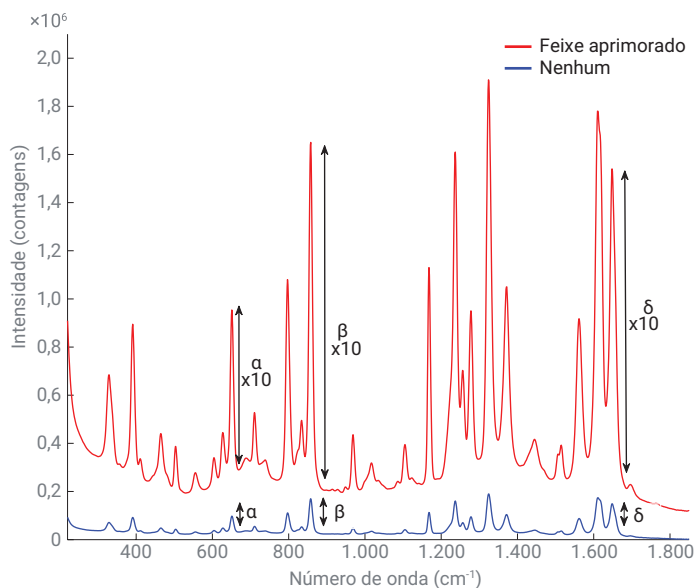


Figura 3. Espectros Raman mostrando o efeito do aprimorador de feixes Agilent sobre o sinal absoluto. Um aprimoramento de cerca de 10 vezes do sinal Raman é observado com o uso do elemento aprimorador de feixes Agilent.

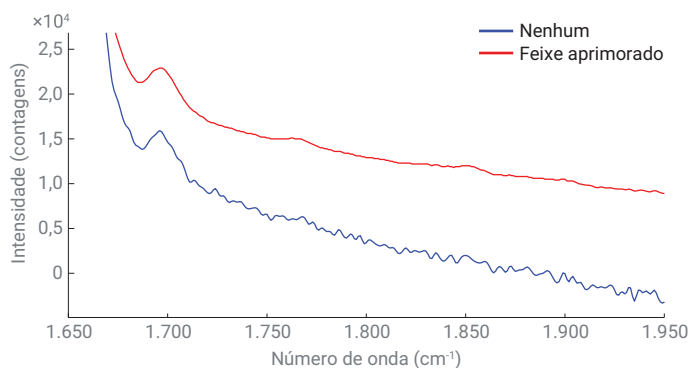


Figura 4. Melhor razão sinal/ruído. As escalas dos espectros estão ajustadas para a mesma intensidade relativa, demonstrando que os níveis de ruídos aumentam bastante na presença do aprimorador de feixes Agilent, especialmente na região entre 1.700 e 1.800 cm^{-1} .

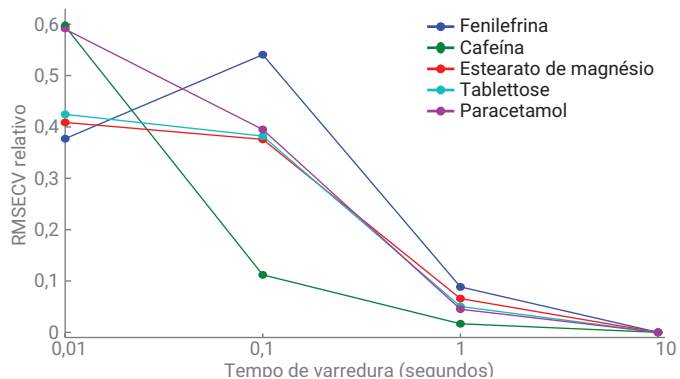


Figura 5. Melhoria relativa da estatística RMSECV dos modelos PLS em feixe aprimorado versus feixe não aprimorado para cada tempo de varredura e componente.

Conclusões

A tecnologia Agilent de aprimoramento de feixes aumenta significativamente a velocidade de análise em testes de uniformidade de alto volume para volumes que até então não era possível analisar. Milhares de comprimidos de um só lote podem ser medidos para melhorar os dados estatísticos e a confiabilidade do controle de qualidade.

Referências

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

Estas informações estão sujeitas a alterações sem aviso prévio.