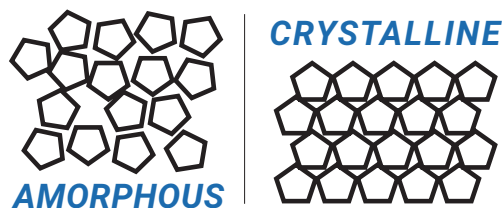


Quantifizierung der Kristallinität mit Transmissions-Raman-Spektroskopie



Autoren

Julia Griffen und
Andrew Owen
Agilent Technologies, Inc.

Abstract

Die Kristallinität eines pharmazeutischen Wirkstoffs kann dessen Bioverfügbarkeit und seine Gesamtwirkung auf Patienten beeinflussen. Es ist daher wichtig, den Kristallgehalt eines Arzneimittel-Endprodukts bestimmen zu können.

Transmissions-Raman-Spektroskopie (TRS) erlaubt die Unterscheidung und Quantifizierung von pharmazeutischen Wirkstoffen in kristalliner und amorpher Form. Die Messungen sind schnell, und die mit Transmission erzielte Stichprobengeometrie sorgt für ein Signal, das nicht überwiegend von der Oberfläche stammt, sondern den Großteil des Materials repräsentiert.

Einführung

In dieser Application Note wird die Analyse des absoluten Kristallgehalts von neun Pulvermischungen beschrieben. Diese Mischungen enthielten zwischen 0 % und 9,4 % (w/w) pharmazeutischen Wirkstoff in Kristallform in einer sprühgetrockneten Feststoffdispersion mit amorphem pharmazeutischem Wirkstoff. Die Berechnungen ergaben eine Nachweisgrenze von 0,9 % (w/w). Damit ist das Agilent TRS100 Raman-System eine gute Alternative zu den herkömmlichen analytischen Methoden, wie beispielsweise Pulverröntgendiffraktometrie (pXRD) und Festkörper-Kernmagnetresonanz (ssNMR).

Experimentelles

Die Transmissions-Raman-Spektroskopie ist geometrisch so angeordnet, dass das Raman-Signal gegenüber dem einstrahlenden Laserlicht gesammelt wird. Damit ist das Raman-Signal repräsentativ für den Großteil des gemessenen Probenmaterials.¹ Geometrische Anordnungen, bei denen das rückgestreute Signal gemessen wird, liefert hauptsächlich Daten über die Oberfläche, was mit dem Risiko eines Teilstichproben-Fehlers verbunden ist (Abb. 1).

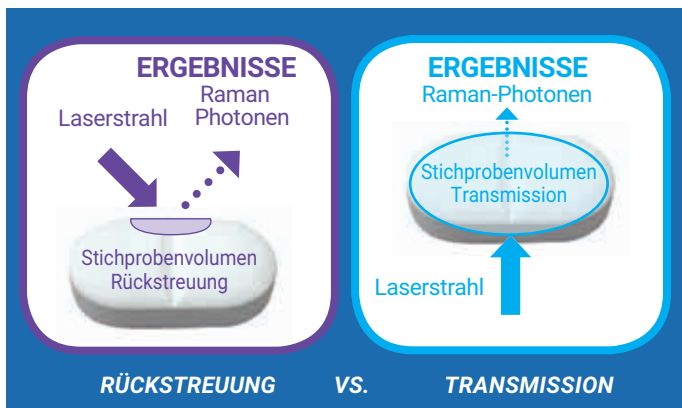


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Raman-Geometrien

Tabelle 1: Vergleich von TRS, pXRD und ssNMR bei der Quantifizierung des Kristallgehalts

	TRS	pXRD	ssNMR
Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • automatisiert • Das Signal ist repräsentativ für die gesamte Probe (Bulkware-Analyse). • Erfordert Kalibrierproben zur Quantifizierung. 	<ul style="list-style-type: none"> • Die Datenqualität und Nachweisgrenze hängen vom Gerät und der Probenkonfiguration ab. 	<ul style="list-style-type: none"> • Erfordert qualifizierte Fachkräfte für die Erfassung von hochwertigen quantitativen Daten. • genau/zuverlässig • Keine bekannten Proben bzw. Kalibrierung erforderlich.
Probenvorbereitung	<ul style="list-style-type: none"> • Keine: Die Proben – beispielsweise Tabletten und Kapseln, Pulver in Fläschchen oder Beuteln – werden intakt analysiert. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabletten werden zermahlen, damit die Röntgenstrahlen die Probe durchdringen können. • Im Mahlprozess kann das kristalline Material seine Kristallstruktur verlieren. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabletten werden üblicherweise zu Granulat zerdrückt und dann in den NMR-Rotor gepackt.
Probe	<ul style="list-style-type: none"> • zerstörungsfrei 	<ul style="list-style-type: none"> • zerstörend* 	<ul style="list-style-type: none"> • zerstörend*
Datenerfassung	<ul style="list-style-type: none"> • kurz (1-5 Minuten) 	<ul style="list-style-type: none"> • mittel (ca. 1 Stunde) 	<ul style="list-style-type: none"> • lang (6-24 Stunden)
Empfindlichkeit (Nachweisgrenze)	<ul style="list-style-type: none"> • 0,2–1 % 	<ul style="list-style-type: none"> • 2-5 % 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,3–1 %
Kosten pro Test	<ul style="list-style-type: none"> • gering 	<ul style="list-style-type: none"> • mittel 	<ul style="list-style-type: none"> • hoch

*Tabletten müssen zermahlen und die Hüllen von Kapseln entfernt werden.

Bei pharmazeutischen Proben (Pulver und Tabletten) kann aufgrund der Vermessung der gesamten Probe und seiner Transmissionsgeometrien zudem eine natürliche Inhomogenität der Kristallverteilung beobachtet werden.

Die Transmissionsgeometrie und die zerstörungsfreie Analyse erleichtern außerdem Langzeitstudien der Stabilität durch wiederholte Messungen derselben Probe, was insbesondere bei amorphen Materialien von Vorteil ist.

Als Bulkware-Analysetechnik schneidet TRS im Vergleich mit anderen Feststoffmethoden wie Pulverröntgendiffraktometrie (pXRD) und ssNMR günstig ab. Die Nachteile der Pulverröntgendiffraktometrie sind niedrige Durchdringungstiefen der Röntgenstrahlen, langsame Messungen und schlechte Nachweisgrenzen. Für die ssNMR sind kostspielige Geräte, eine umfangreiche Probenvorbereitung, sehr lange Messzeiten und eine Analyse durch Experten erforderlich. Beide Methoden sind zerstörend und erfordern beispielsweise ein Zermahlen der Probe.

Ergebnisse und Diskussion

In dieser Application Note wurden Spektren mit der Methode der partiellen kleinsten Quadrate chemometrisch modelliert und quantitativ analysiert (siehe Abb. 2 und 3). Die Ausgleichskurve mit guter Korrelation ($R^2 = 0,99$) zeigt, dass eine Trendbestimmung und eine Modellierung des Kristallgehalts in diesen Pulverproben möglich sind. Die Berechnungen auf Grundlage dieses Diagramms ergaben eine Nachweisgrenze von 0,9 % (w/w).

In Tabelle 1 werden die Merkmale der Feststoffmethoden zur qualitativen und quantitativen Analyse von kristallinen bzw. amorphen Anteilen zusammengefasst. Im Vergleich zu den herkömmlichen Techniken wie pXRD und ssNMR profitiert TRS von Vielseitigkeit, hohen Messgeschwindigkeiten, niedrigen Nachweisgrenze, der Möglichkeit eines Inline-Einsatzes und zerstörungsfreien Messungen.²

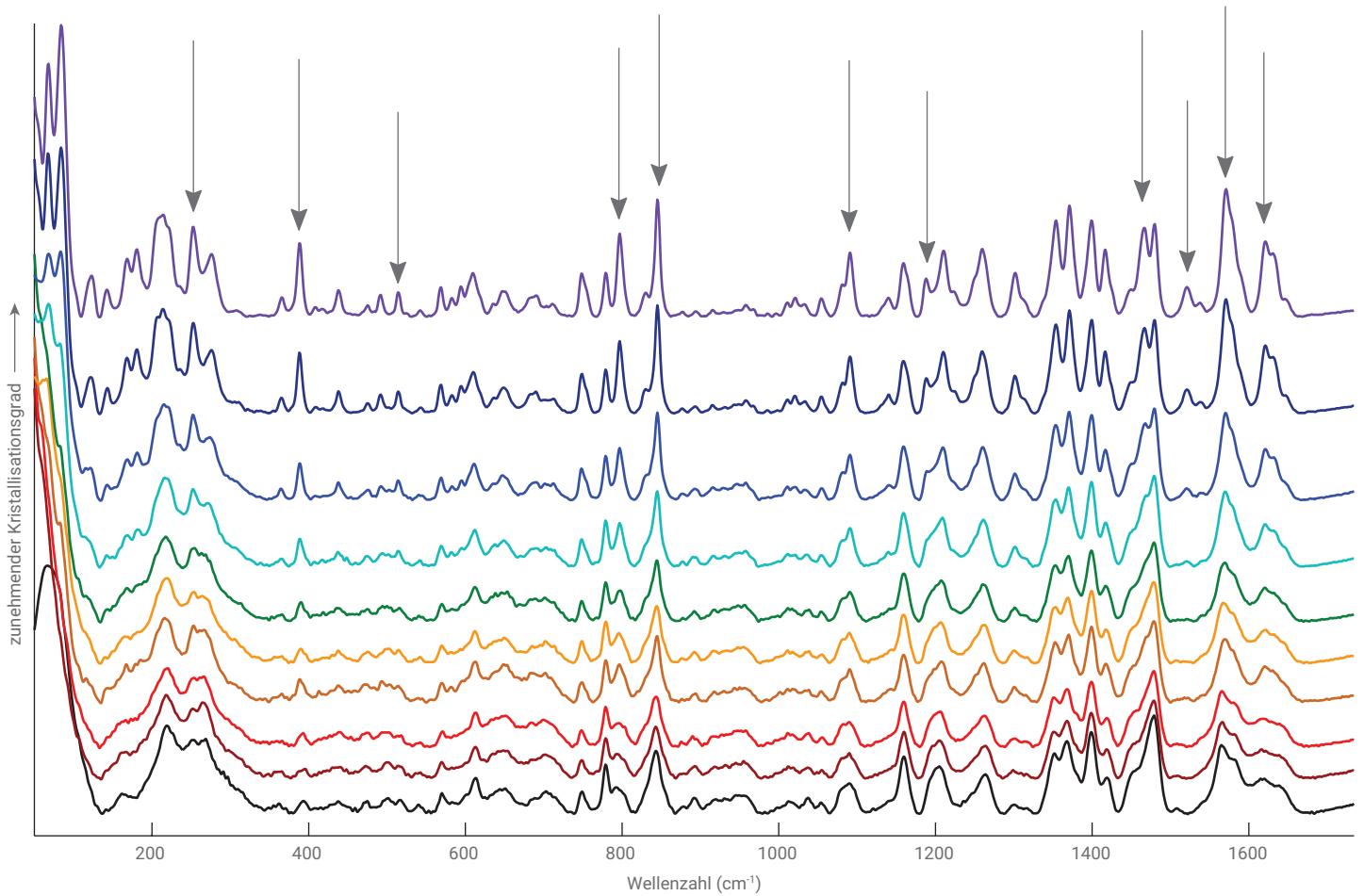


Abbildung 2: Mit einem Agilent TRS100 Raman-System aufgenommene TRS-Spektren Neun Pulvermischungen mit unterschiedlicher Kristallinität zwischen 0 und 9,4 % (w/w) absolut. Die bildliche Darstellung der Spektren zeigt deutlich erkennbare Bereiche (gekennzeichnet), die den unterschiedlichen Kristallisationsgrad anzeigen.

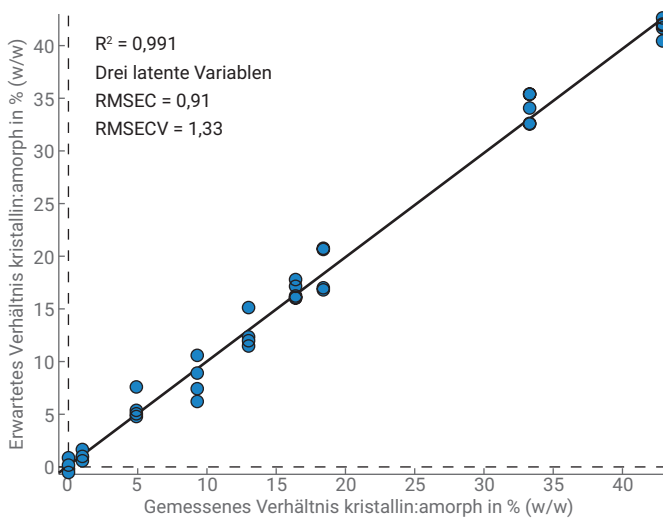


Abbildung 3: Grafische Darstellung der erwarteten und gemessenen Verhältnisse kristallin:amorph in % (w/w)

Schlussfolgerungen

- TRS ist eine effektive Methode zur Bulkware-Quantifizierung von niedrigen Gehalten kristalliner pharmazeutischer Wirkstoffe in pharmazeutischen Proben.
- TRS ist schnell und genau, und die Kosten pro Test sind niedrig. Dies macht das Agilent TRS100 Raman-System zu einer guten Alternative zu herkömmlichen pXRD- und ssNMR-Feststoffmethoden.

Literatur

1. P. Matousek; N. Everall; D. Littlejohn; A. Nordon; M Bloomfield. Dependence of signal on depth in transmission Raman spectroscopy. *Applied Spectroscopy* **2011**, 65, 724-733.
2. A. Kumar; L. Joseph; J. Griffen; *et al.* Fast Non-Destructive Detection of Low Level Crystalline Forms in Amorphous Spray Dried Dispersion Using Transmission Raman Spectroscopy and Comparison to Solid-State NMR Spectroscopy. *American Pharmaceutical Review* **2016**.

www.agilent.com/chem/raman

Änderungen vorbehalten.

© Agilent Technologies, Inc. 2018
Gedruckt in den USA, 1. Februar 2018
5991-8860DEE