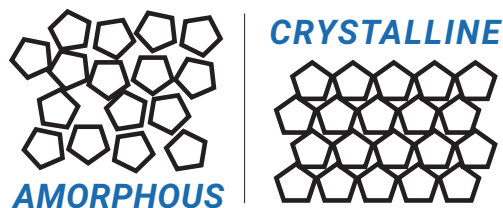


Cuantificación de la cristalinidad mediante espectroscopia Raman de transmisión



Autores

Julia Griffen y Andrew Owen
Agilent Technologies, Inc.

Resumen

La cristalinidad de un ingrediente farmacéutico activo (API) puede repercutir en su biodisponibilidad y en su eficacia general en el paciente. La capacidad para medir el contenido cristalino de un producto farmacológico final resulta crucial.

La espectroscopia Raman de transmisión (TRS) permite diferenciar y cuantificar los ingredientes farmacéuticos activos cristalinos y amorfos. Las medidas son rápidas y la geometría del muestreo de transmisión garantiza que la señal obtenida sea representativa de todo el producto y no se limite a la superficie.

Introducción

Esta nota de aplicación analiza el contenido cristalino absoluto de nueve granulados, con ingredientes farmacéuticos activos cristalinos de entre el 0 y el 9,4 % en peso en una dispersión sólida seca nebulizada que contiene ingredientes farmacéuticos activos amorfos. Se calculó un límite de detección (LOD) de 0,9 % en peso. Esto permite establecer que el sistema Agilent TRS100 de análisis farmacéutico cuantitativo por espectroscopia Raman es una alternativa viable a los métodos analíticos existentes, como el de difracción de rayos X (DRX) en polvo y la resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido.

Experimento

La geometría Raman de transmisión, en la que se recoge la señal Raman en el extremo opuesto de la iluminación láser, permite una señal Raman que es representativa de la totalidad del material¹ de la muestra. Las geometrías de retrodispersión recogen una señal que se limita a la superficie, lo cual puede propiciar errores por submuestreo (Figura 1).

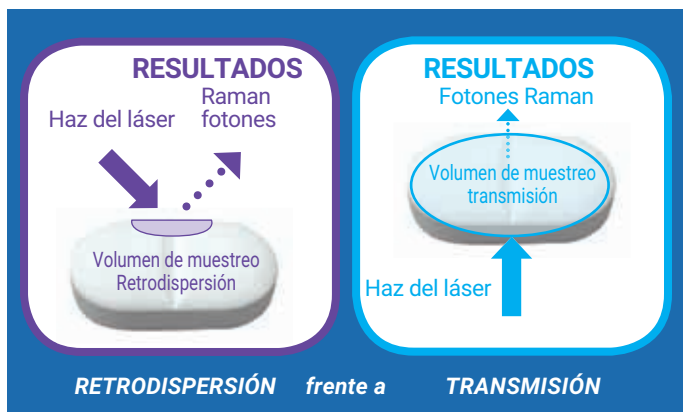


Figura 1. Esquema de geometrías Raman.

Las muestras farmacéuticas (polvos y comprimidos) pueden presentar una falta de homogeneidad natural en su distribución cristalina, por lo que se benefician del muestreo más completo de todo el material de las geometrías de transmisión.

La geometría de transmisión en conjunción con la naturaleza no destructiva del análisis podría facilitar el estudio de la estabilidad a largo plazo de las mismas muestras, lo cual resulta particularmente útil para los materiales amorfos.

Como técnica que permite el análisis de todo el material, la TRS resulta ventajosa frente a otras técnicas de estado sólido, como la difracción de rayos X (DRX) en polvo y la resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido. No obstante, la difracción de rayos X (DRX) en polvo permite un muestreo limitado a causa de la profundidad de penetración de los rayos X, la baja velocidad de medida y un límite de detección pobre. La resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido requiere de un equipo caro, una preparación de muestras notable, unos tiempos de medida muy prolongados y el análisis de expertos. Ambas técnicas son destructivas, pues, por ejemplo, es necesario moler la muestra.

Resultados y comentarios

Esta nota de aplicación analiza espectros de forma cuantitativa mediante un modelo quimiométrico de mínimos cuadrados parciales (ver Figuras 2 y 3). El excelente ajuste correlativo ($R^2 = 0,99$) demuestra que es posible establecer una tendencia y modelar el contenido cristalino de estas muestras en polvo. En este gráfico, el límite de detección calculado fue del 0,9 % en peso.

La Tabla 1 resume las características de las técnicas de estado sólido empleadas para el análisis y la cuantificación de formas cristalinas versus amorfos. Comparativamente, la TRS se beneficia de una gran versatilidad, alta velocidad, bajo límite de detección bajo, posibilidad de trabajar en línea y medida no destructiva, a diferencia de técnicas tradicionales como la difracción de rayos X (DRX) en polvo y la resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido².

Tabla 1. Comparación de espectroscopia Raman de transmisión (TRS), difracción de rayos X en polvo (pXRD) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (ssNMR) para la cuantificación de la cristalinidad.

	TRS	pXRD	ssNMR
Análisis	<ul style="list-style-type: none"> Automatizados Señal representativa de la muestra completa (análisis completo) Requiere muestras de calibración para la cuantificación 	<ul style="list-style-type: none"> La calidad de los datos y el LOD dependen de la configuración de los instrumentos y de las muestras. 	<ul style="list-style-type: none"> Requiere experiencia para la obtención de datos cuantitativos de alta calidad Preciso/fiable No se precisan muestras conocidas ni calibración
Preparación de muestras	<ul style="list-style-type: none"> Ninguna: las muestras se analizan intactas, como cápsulas y comprimidos, polvos en viales o bolsas. 	<ul style="list-style-type: none"> Los comprimidos se muelen para que los rayos X puedan penetrar en la muestra. La molienda puede transformar el material cristalino. 	<ul style="list-style-type: none"> Los comprimidos normalmente se rompen en gránulos y se introducen a continuación en el rotor del sistema de resonancia magnética nuclear.
Muestra	<ul style="list-style-type: none"> No destructivo 	<ul style="list-style-type: none"> Destructivo* 	<ul style="list-style-type: none"> Destructivo*
Adquisición de datos	<ul style="list-style-type: none"> Corto (1-5 minutos) 	<ul style="list-style-type: none"> Medio (~1 hora) 	<ul style="list-style-type: none"> Largo (~6-24 horas)
Sensibilidad (LOD)	<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 %
Coste por prueba	<ul style="list-style-type: none"> Bajo 	<ul style="list-style-type: none"> Medio 	<ul style="list-style-type: none"> Alto

*Los comprimidos necesitan ser molidos; en las cápsulas, retirar la carcasa externa.

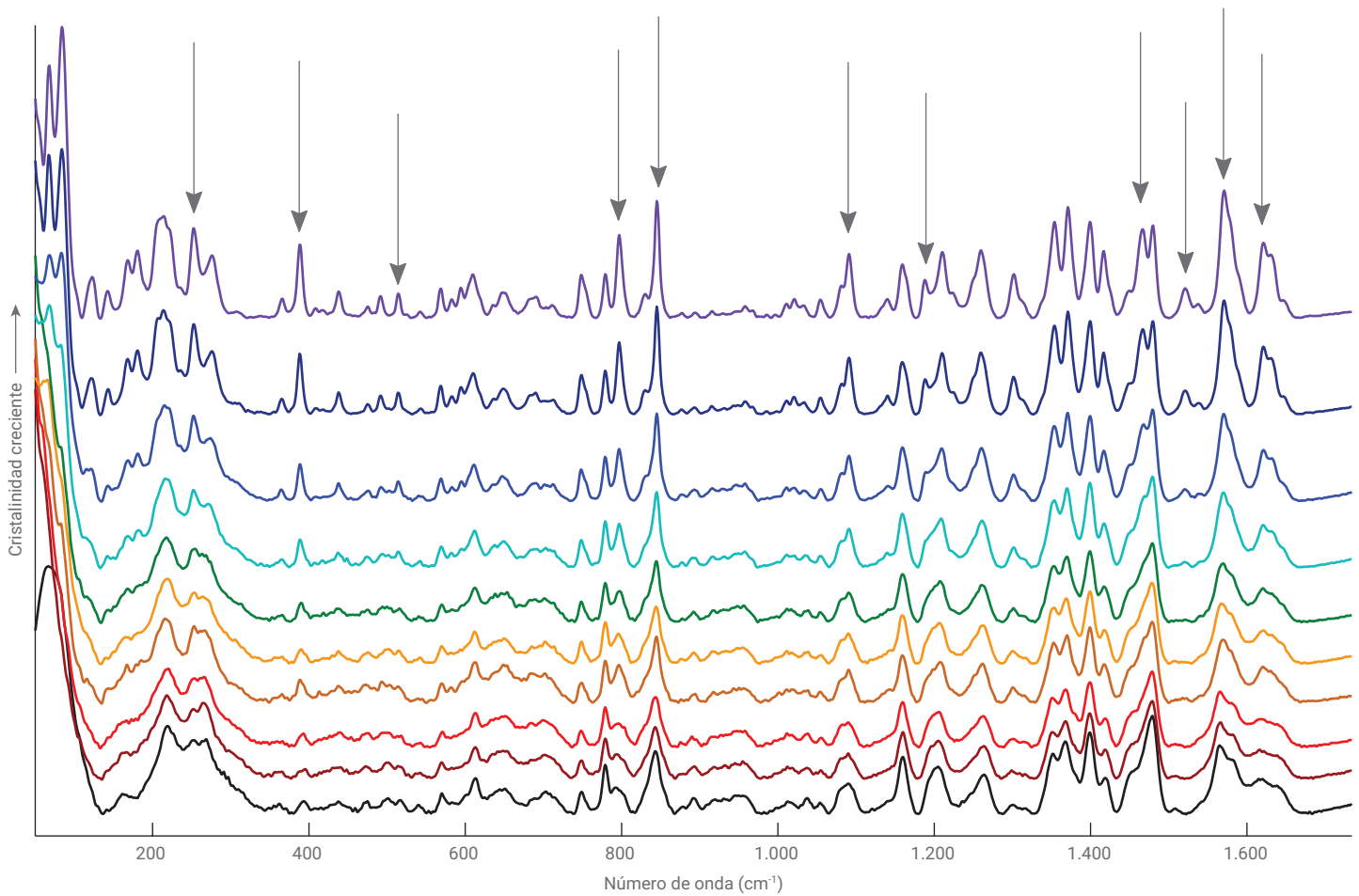


Figura 2. Espectros TRS obtenidos en un sistema Raman Agilent TRS100. Nueve granulados con cristalinidades absolutas que varían desde 0 hasta el 9,4 % en peso. La visualización del espectro muestra regiones diferenciadas (marcadas) que se corresponden con los cambios en la cristalinidad.

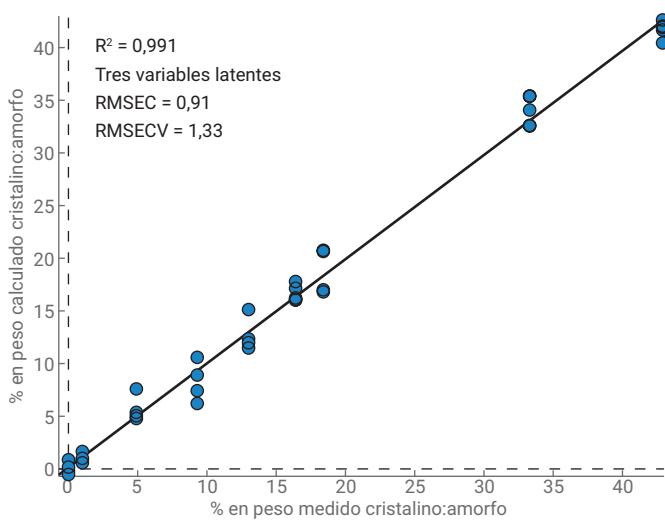


Figura 3. Gráfico del % en peso cristalino frente a amorfo, calculado frente a medido.

Conclusiones

- La TRS es un método eficaz para la cuantificación completa de pequeñas proporciones de formas cristalinas en los ingredientes farmacéuticos activos de muestras farmacéuticas.
- La TRS es rápida y precisa y tiene un coste bajo por prueba, lo que convierte al sistema Raman Agilent TRS100 en una alternativa viable a las técnicas de estado sólido existentes como la difracción de rayos X (DRX) en polvo y la resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido.

Referencias

1. P. Matousek; N. Everall; D. Littlejohn; A. Nordon; M Bloomfield. Dependence of signal on depth in transmission Raman spectroscopy [Dependencia de la señal con la profundidad en la espectroscopia Raman de transmisión]. *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 [Detección rápida y no destructiva de pequeñas proporciones de formas cristalinas en dispersiones amorfas secas nebulizadas mediante espectroscopia Raman de transmisión y comparación con la espectroscopia de estado sólido por resonancia magnética nuclear]. *American Pharmaceutical Review* **2016**.

www.agilent.com/chem/raman

Esta información está sujeta a cambios sin previo aviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2018
Impreso en EE. UU., 1 de febrero de 2018
5991-8860ES