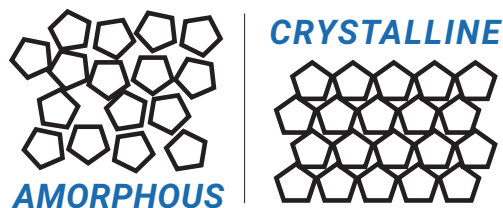


# Quantification de la cristallinité par spectroscopie Raman en transmission



## Auteurs

Julia Griffen et Andrew Owen  
Agilent Technologies, Inc.

## Résumé

La cristallinité d'un principe actif pharmaceutique (API) peut affecter sa biodisponibilité et son efficacité globale chez le patient. Il est donc crucial de pouvoir mesurer la teneur en cristaux du produit pharmaceutique final.

La spectroscopie Raman en transmission (TRS) permet de distinguer et de quantifier les formes cristallines et amorphes des API. Les mesures sont rapides et la géométrie de l'échantillonnage en transmission garantit que le signal obtenu est représentatif de l'ensemble de l'échantillon et non de sa surface uniquement.

## Introduction

Cette note d'application présente l'analyse de la teneur absolue en cristaux de neuf mélanges de poudre, sous forme de dispersion solide séchée par pulvérisation contenant un API amorphe et entre 0 et 9,4 % p/p d'API cristallin. La limite de détection (LOD) était de 0,9 % p/p. Cela fait du système Agilent TRS100 Raman une alternative viable aux méthodes analytiques existantes, par exemple la diffraction X sur poudre (pXRD) et la résonance magnétique nucléaire du solide (ssNMR).

## Données expérimentales

La géométrie des mesures Raman en transmission, dans laquelle le signal Raman est collecté du côté opposé au faisceau laser, donne un signal Raman représentatif de l'ensemble de l'échantillon<sup>1</sup>. Le signal collecté avec les géométries à rétrodiffusion se limite à la surface de l'échantillon, ce qui peut entraîner des erreurs de mesure (figure 1).

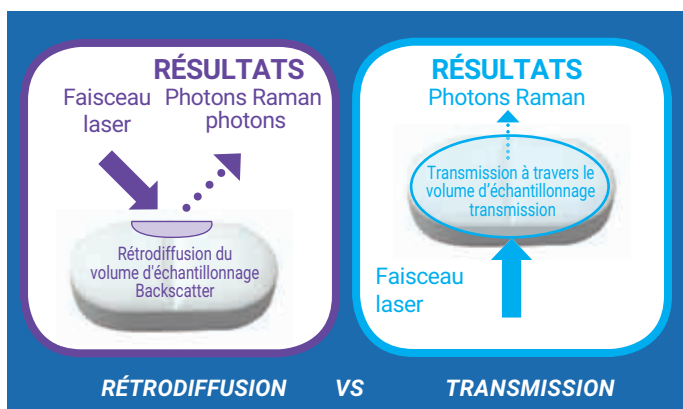


Figure 1. Géométries Raman.

La distribution cristalline des échantillons pharmaceutiques (poudres et comprimés) pouvant manquer d'homogénéité, leur analyse peut bénéficier des géométries en transmission qui tiennent compte de la globalité de l'échantillon.

La géométrie en transmission, associée à la nature non destructive de l'analyse, peut également faciliter les études de stabilité à long terme des mêmes échantillons, ce qui est particulièrement intéressant pour les matériaux amorphes.

La TRS, qui se base sur la totalité de l'échantillon, est plus avantageuse que d'autres techniques d'analyse à l'état solide comme la diffraction X sur poudre (pXRD) et la ssNMR. En effet, la pXRD est limitée en matière d'échantillonnage en raison de la profondeur de pénétration des rayons X, de la lenteur des mesures et d'une LOD médiocre. La ssNMR, quant à elle, requiert des équipements coûteux, une préparation importante des échantillons, de très long temps de mesure et une certaine expertise. Ces deux techniques sont par ailleurs destructives : les échantillons doivent par exemple être broyés.

## Résultats et discussion

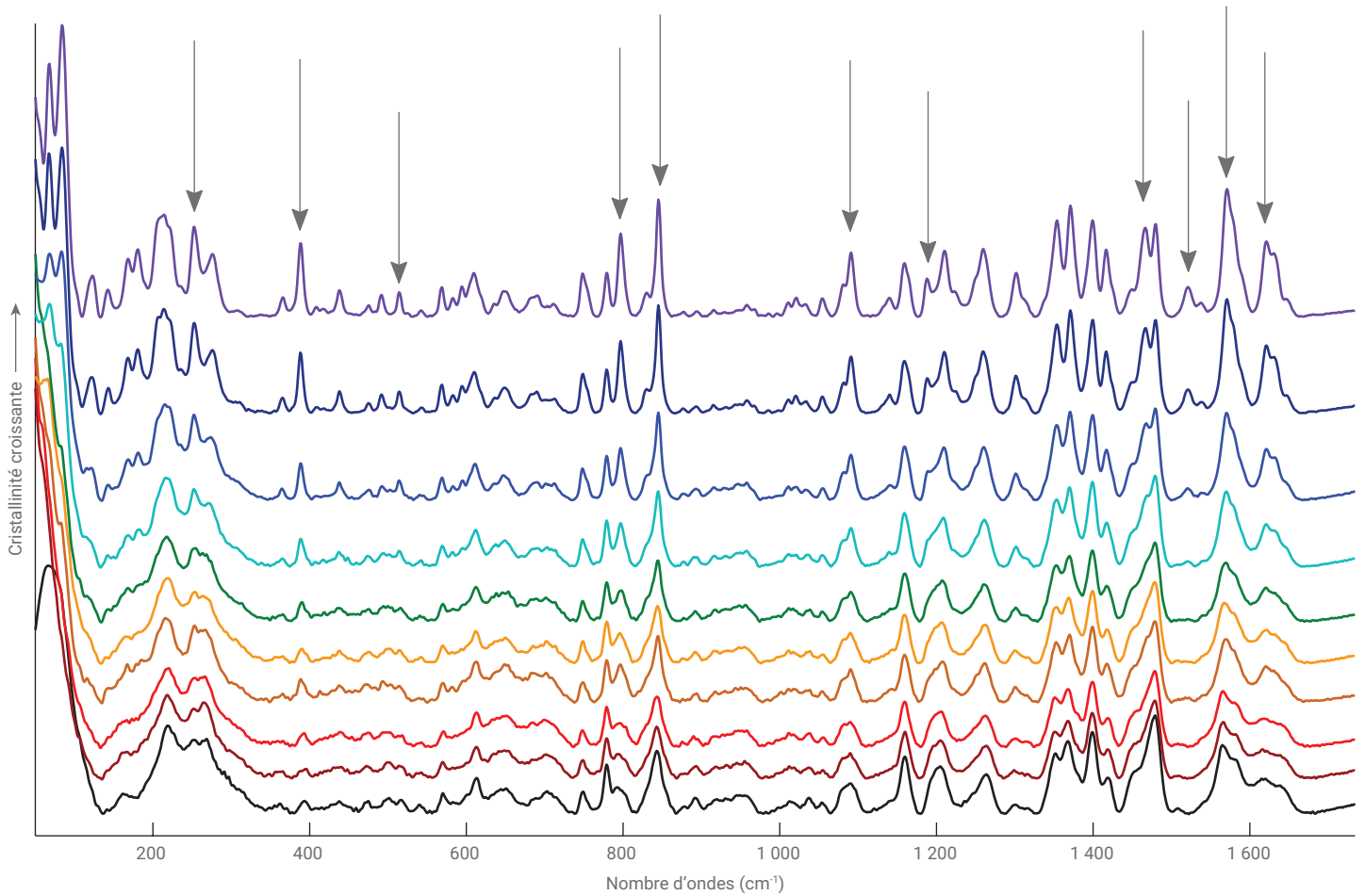
Cette note d'application illustre une analyse quantitative de spectres réalisée par modélisation chimiométrique avec la méthode des moindres carrés partiels (figures 2 et 3). La forte corrélation obtenue ( $R^2 = 0,99$ ) démontre qu'il est possible d'évaluer et de modéliser la teneur en cristaux de ces échantillons réduits en poudre. Le modèle a permis de calculer une LOD de 0,9 % p/p.

Le tableau 1 résume les caractéristiques des techniques de mesure à l'état solide utilisées pour l'analyse et la quantification des fractions cristalline et amorphe. Comparativement aux techniques traditionnelles comme la pXRD et la ssNMR, la TRS offre une plus grande polyvalence, une vitesse de mesure plus élevée et une LOD plus faible, ainsi que la possibilité de réaliser des mesures non destructives sur la ligne de production<sup>2</sup>.

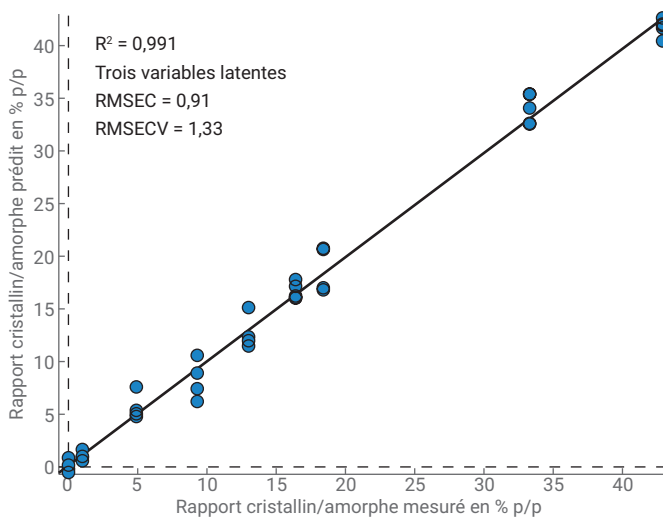
Tableau 1. Comparaison de la TRS, de la pXRD et de la ssNMR en termes de quantification de la cristallinité.

	TRS	pXRD	ssNMR
Analyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>Automatisée</li> <li>Signal représentatif de la totalité de l'échantillon</li> <li>Requiert des échantillons d'étalonnage pour la quantification</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La qualité des données et la LOD dépendent des configurations de l'instrument et de l'échantillon.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiert une certaine expertise pour acquérir des données quantitatives de haute qualité</li> <li>Précise/fiable</li> <li>Ne requiert ni échantillons connus ni étalonnage</li> </ul>
Préparation des échantillons	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune : analyse sur échantillons intacts, par exemple comprimés et gélules, poudres en flacons ou en sachets.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Broyage des comprimés pour permettre aux rayons X de pénétrer dans l'échantillon.</li> <li>Le broyage peut affecter la teneur en cristaux.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les comprimés sont généralement écrasés sous forme de granulés, puis placés dans un rotor RMN.</li> </ul>
Échantillon	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non destructive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Destructive*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Destructive*</li> </ul>
Acquisition des données	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rapide (1 à 5 minutes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moyenne (~ 1 heure)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lente (~ 6 à 24 heures)</li> </ul>
Sensibilité (LOD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,2 à 1 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 à 5 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,3 à 1 %</li> </ul>
Coût par test	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moyen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Élevé</li> </ul>

\*Les comprimés doivent être broyés et l'enveloppe des gélules doit être retirée.



**Figure 2.** Spectres TRS collectés avec un système Agilent TRS100 Raman. Neuf mélanges de poudre avec une cristallinité absolue comprise entre 0 et 9,4 % p/p. La visualisation des spectres met en évidence des régions distinctes (indiquées par des flèches), qui correspondent aux différences de cristallinité.



**Figure 3.** Représentation du rapport cristallin/amorphe prédit en % p/p en fonction du rapport cristallin/amorphe mesuré en % p/p.

## Conclusions

- La TRS est une méthode efficace de quantification, à l'échelle globale de l'échantillon, des faibles teneurs en API cristallin.
- Elle est rapide, précise et peu coûteuse, ce qui fait du système Agilent TRS100 Raman une alternative viable aux techniques d'analyse à l'état solide existantes, telles que la pXRD et la ssNMR.

## Références

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

Ces informations peuvent être modifiées sans préavis.

© Agilent Technologies, Inc. 2018  
Imprimé aux États-Unis, le 1<sup>er</sup> février 2018  
5991-8860FR