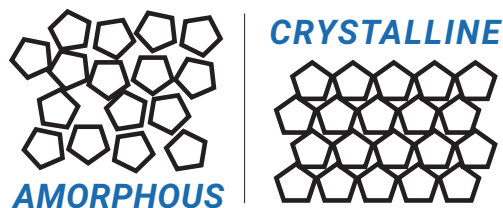


Quantificazione della cristallinità mediante spettroscopia Raman in trasmissione



Autori

Julia Griffen e Andrew Owen
Agilent Technologies, Inc.

Abstract

La cristallinità di un principio attivo farmaceutico (API) può influenzarne la biodisponibilità e l'efficacia globale sul paziente. Essere in grado di misurare il contenuto cristallino di un prodotto farmaceutico finale è di fondamentale importanza.

La spettroscopia Raman in trasmissione (TRS) è in grado di distinguere e quantificare API cristallini e amorfi. Le misure sono rapide e la geometria del campionamento in trasmissione garantisce che il segnale ottenuto sia rappresentativo del substrato e non dominato da quanto avviene alla superficie.

Introduzione

Questa nota tecnica analizza il contenuto cristallino assoluto di nove miscele di polveri, con percentuali variabili tra 0 e 9,4% peso/peso di API cristallini in una dispersione solida essiccata spray contenente API amorfi. Il limite di rivelazione (LOD) che è stato calcolato è 0,9% peso/peso. Questo risultato configura il sistema TRS100 Raman Agilent come una valida alternativa rispetto ai metodi analitici esistenti, come per esempio la diffrazione di raggi X da polveri (pXRD) e la risonanza magnetica nucleare in stato solido (ssNMR).

Condizioni sperimentali

La geometria Raman di trasmissione, in cui il segnale Raman viene raccolto dal lato opposto rispetto a quello dell'illuminazione laser, produce un segnale Raman che è rappresentativo del substrato del materiale campione¹. Le geometrie di retrodiffusione producono un segnale che è dominato da quanto avviene alla superficie, il che comporta un rischio di errori di sottocampionamento (Figura 1).

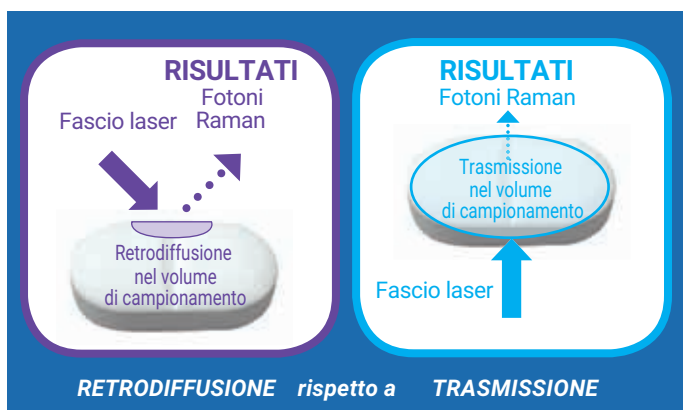


Figura 1. Rappresentazione schematica di geometrie Raman.

Poiché i campioni farmaceutici (polveri e compresse) possono presentare una disomogeneità naturale della distribuzione cristallina, l'analisi sull'intero campione propria delle geometrie di trasmissione risulta vantaggiosa.

La geometria di trasmissione, in combinazione con la natura non distruttiva dell'analisi, può inoltre favorire studi di stabilità a lungo termine degli stessi campioni, il che è particolarmente vantaggioso per i materiali amorfi.

Per l'analisi del substrato, il confronto tra la tecnica TRS e altre tecniche per lo stato solido, come per esempio la diffrazione di raggi X da polveri (pXRD) e la ssNMR, è favorevole. Nella tecnica pXRD tuttavia il campionamento è limitato a causa della profondità di penetrazione dei raggi X, della bassa velocità di misura e del cattivo limite di rivelazione. La tecnica ssNMR richiede invece apparecchiature costose, una considerevole preparazione del campione, tempi di misura molto lunghi e l'analisi da parte di personale esperto. Entrambe queste tecniche sono distruttive, richiedendo per esempio la macinazione del campione.

Risultati e discussione

Questa nota applicativa analizza quantitativamente gli spettri utilizzando la modellizzazione chemiometrica dei minimi quadrati parziali (vedere le Figure 2 e 3). La forte correlazione ($R^2 = 0,99$) dimostra che è possibile prevedere e modellizzare il contenuto cristallino in questi campioni in polvere. Da questo grafico è stato calcolato un valore del LOD di 0,9% peso/peso.

La Tabella 1 riassume le caratteristiche delle tecniche per lo stato solido utilizzate per l'analisi e la quantificazione delle sostanze cristalline in rapporto alle sostanze amorphe. Rispetto alle tecniche tradizionali come la pXRD e la ssNMR, la TRS offre i vantaggi di versatilità, elevata velocità, basso LOD, possibilità di utilizzo in linea e carattere non distruttivo della misura².

Tabella 1. Confronto tra le tecniche TRS, pXRD e ssNMR per la quantificazione della cristallinità.

	TRS	pXRD	ssNMR
Analisi	<ul style="list-style-type: none"> Automatica Il segnale è rappresentativo dell'intero campione (analisi del substrato). Richiede campioni di calibrazione per la quantificazione. 	<ul style="list-style-type: none"> Qualità dei dati e LOD dipendono dalla configurazione di strumento e campione. 	<ul style="list-style-type: none"> L'acquisizione di dati quantitativi di qualità richiede esperienza. Accurato/affidabile Non richiede calibrazione o campioni noti.
Preparazione del campione	<ul style="list-style-type: none"> Nessuna: campioni, per esempio compresse, capsule e polveri in vial o sacchetti, vengono analizzati intatti. 	<ul style="list-style-type: none"> Compresse macinate per consentire penetrazione dei raggi X nel campione. La macinazione potrebbe convertire il materiale cristallino. 	<ul style="list-style-type: none"> Compresse tipicamente ridotte in granuli prima di inserimento nel rotore NMR.
Campione	<ul style="list-style-type: none"> Non distruttiva 	<ul style="list-style-type: none"> Distruttiva* 	<ul style="list-style-type: none"> Distruttiva*
Acquisizione dei dati	<ul style="list-style-type: none"> Breve (1-5 minuti) 	<ul style="list-style-type: none"> Media (~1 ora) 	<ul style="list-style-type: none"> Lunga (~6-24 ore)
Sensibilità (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%
Costo per test	<ul style="list-style-type: none"> Basso 	<ul style="list-style-type: none"> Medio 	<ul style="list-style-type: none"> Alto

*Le compresse richiedono la macinazione, le capsule la rimozione del guscio.

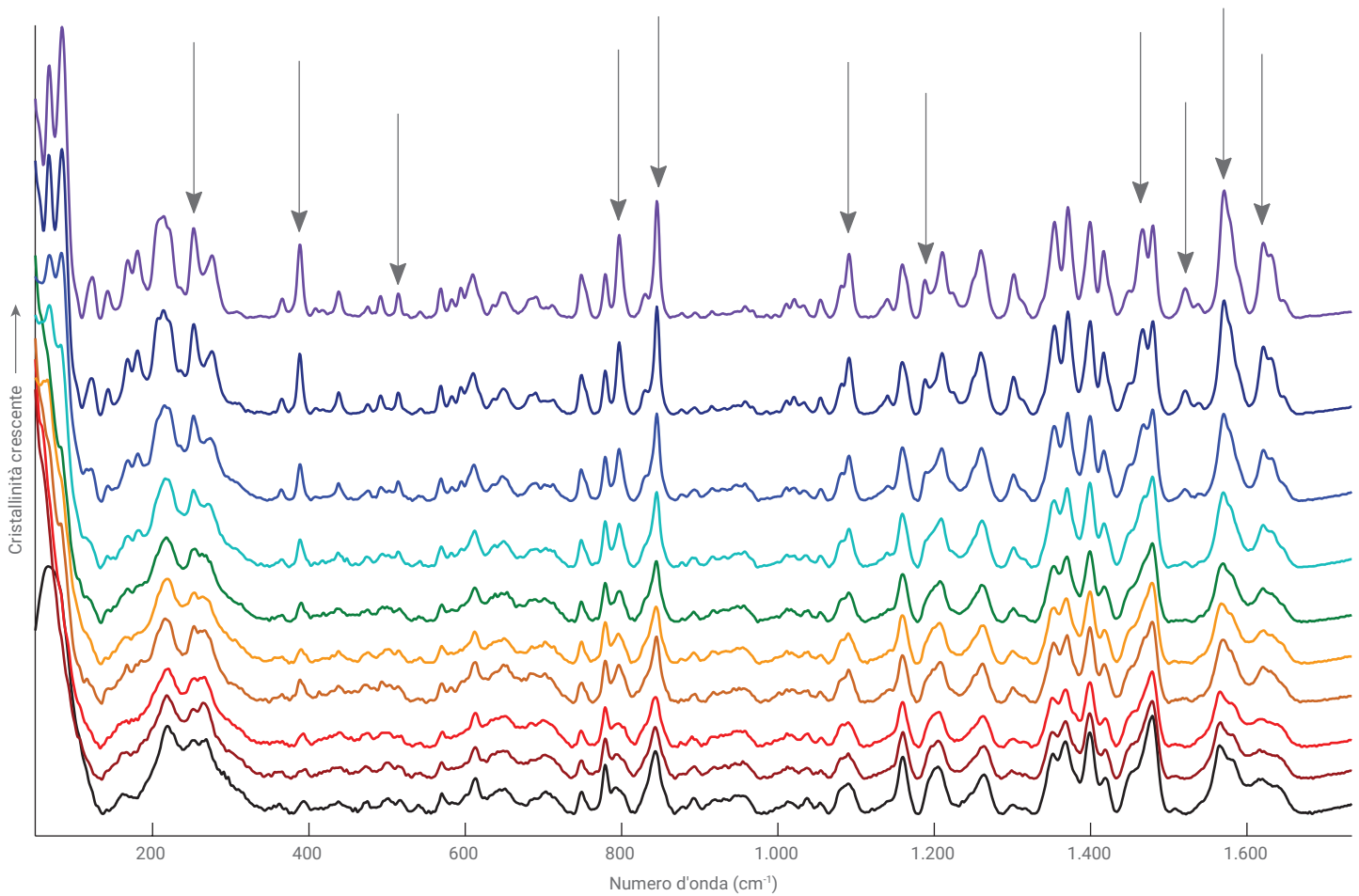


Figura 2. Spettri TRS raccolti con un sistema TRS100 Raman Agilent. Nove miscele di polveri con cristallinit  assoluta variabile tra 0 e 9,4% peso/peso. La visualizzazione degli spettri indica regioni distinte (contrassegnate) che corrispondono a variazioni di cristallinit .

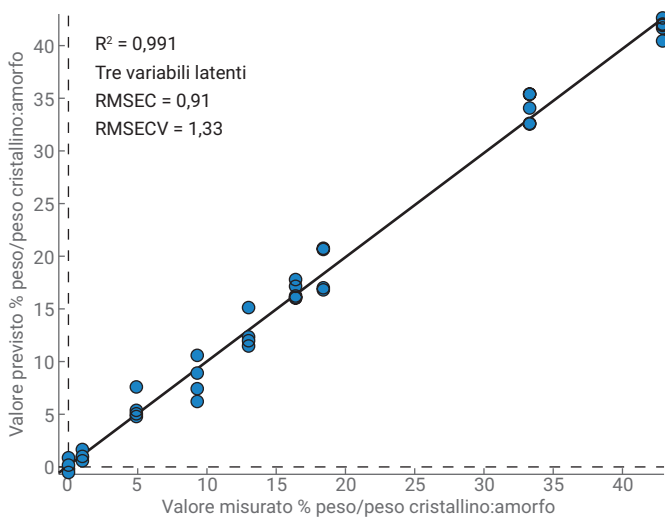


Figura 3. Grafico del valore previsto del rapporto % peso/peso del contenuto cristallino rispetto a quello amorfo in funzione del valore misurato.

Conclusioni

- La tecnica TRS rappresenta un metodo efficace per la quantificazione di bassi livelli di API cristallini nel substrato di campioni farmaceutici.
- La TRS è rapida, accurata e caratterizzata da un basso costo per test, il che configura il sistema TRS100 Raman Agilent come una valida alternativa alle esistenti tecniche pXRD e ssNMR per lo stato solido.

Bibliografia

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

Le informazioni fornite possono variare senza preavviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2018
Stampato negli Stati Uniti, 1 febbraio 2018
5991-8860ITE