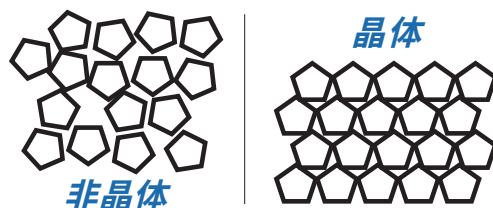


使用透射拉曼光谱定量分析结晶度



作者

Julia Griffen 和 Andrew Owen
安捷伦科技公司

摘要

活性药物成分 (API) 的结晶度可能会影响生物有效性和整体药效。测量成品药的晶体含量至关重要。

透射拉曼光谱 (TRS) 可以区分并定量晶体和非晶体 API。测量速度快，透射测量获得样品整体信息，不会偏向表面。

前言

本应用简报分析了含有非晶体 API 的 9 种混合粉末喷雾干燥固体分散体中的 API 晶体含量, API 晶体含量为 0%–9.4% w/w。检测限 (LOD) 计算值为 0.9% w/w。与粉末 x 射线衍射 (pXRD) 和固态核磁共振 (ssNMR) 等现有分析方法相比, Agilent TRS100 拉曼光谱系统是一个可行的替代选择。

实验部分

在透射拉曼光谱路径中, 在激光照射的另一侧接收拉曼光谱信号, 因此拉曼光谱信号代表了样品材料的整体信号¹。背散射路径收集到的信号会偏向表面, 存在二次取样误差的风险 (图 1)。

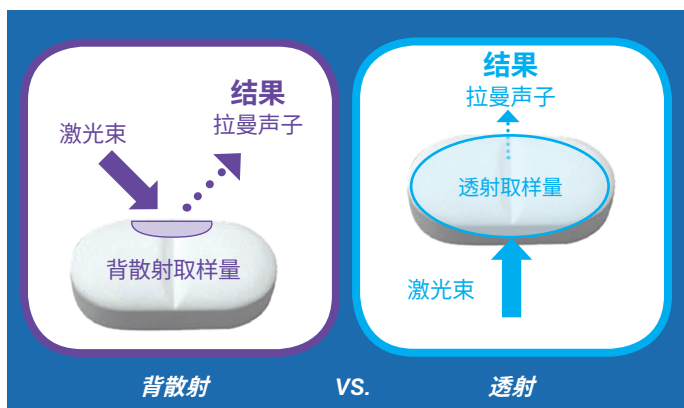


图 1. 拉曼光谱原理示意图

由全样品的透射路径分析得知, 药物样品 (粉末和片剂) 的晶体分布表现出天然的不均匀性。

透射路径结合分析方法本身的无损特性, 可以实现同一样品的长期稳定性研究, 尤其适用于非晶体材料。

与粉末 X 射线衍射 (pXRD) 和 ssNMR 等其他固态技术相比, 整体分析技术 TRS 更有优势。pXRD 的局限性在于只能按照 X 射线的穿透深度进行取样、测量速度慢、LOD 很低。ssNMR 设备昂贵、需要关键的样品前处理、测量时间长、需要专业分析。这两种技术都具有破坏性, 比如需要研磨样品。

结果与讨论

本应用简报采用偏最小二乘法化学计量学建模进行了定量分析 (见图 2 和图 3)。极高的相关性 ($R^2 = 0.99$) 表明, 可以对这些粉末样品中的晶体成分进行定量建模。根据此图可以算出, LOD 为 0.9% w/w。

表 1 内总结了固态技术在晶体和非晶体分析与定量分析中的特点。与 pXRD 和 ssNMR 等传统检测技术相比, TRS 的优势有通用性、快速、低 LOD、在线运行的潜力和无损测量²。

表 1. TRS、pXRD 和 ssNMR 定量分析结晶度的对比

	TRS	pXRD	ssNMR
分析	<ul style="list-style-type: none">• 自动化• 信号代表整个样品 (整体分析)• 需要校准样品进行定量分析	<ul style="list-style-type: none">• 数据质量和 LOD 取决于仪器和样品配置	<ul style="list-style-type: none">• 需要专业技术支持才能获得高质量的定量数据• 准确/可靠• 无需准备已知样品或校准品
样品前处理	<ul style="list-style-type: none">• 不需要 — 直接分析完整的样品, 如片剂、胶囊或瓶/袋内的粉末	<ul style="list-style-type: none">• 需要研磨片剂, 使 X 射线可以穿透样品• 研磨可能会使晶体材料发生转化	<ul style="list-style-type: none">• 将片剂粉碎成颗粒后装入 NMR 转子
样品	<ul style="list-style-type: none">• 无损	<ul style="list-style-type: none">• 破坏性*	<ul style="list-style-type: none">• 破坏性*
数据采集	<ul style="list-style-type: none">• 短 (1–5 分钟)	<ul style="list-style-type: none">• 中等 (约 1 小时)	<ul style="list-style-type: none">• 长 (6–24 小时)
灵敏度 (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%
每次测试成本	<ul style="list-style-type: none">• 低	<ul style="list-style-type: none">• 中	<ul style="list-style-type: none">• 高

* 片剂要研磨, 胶囊需要除去胶囊壳

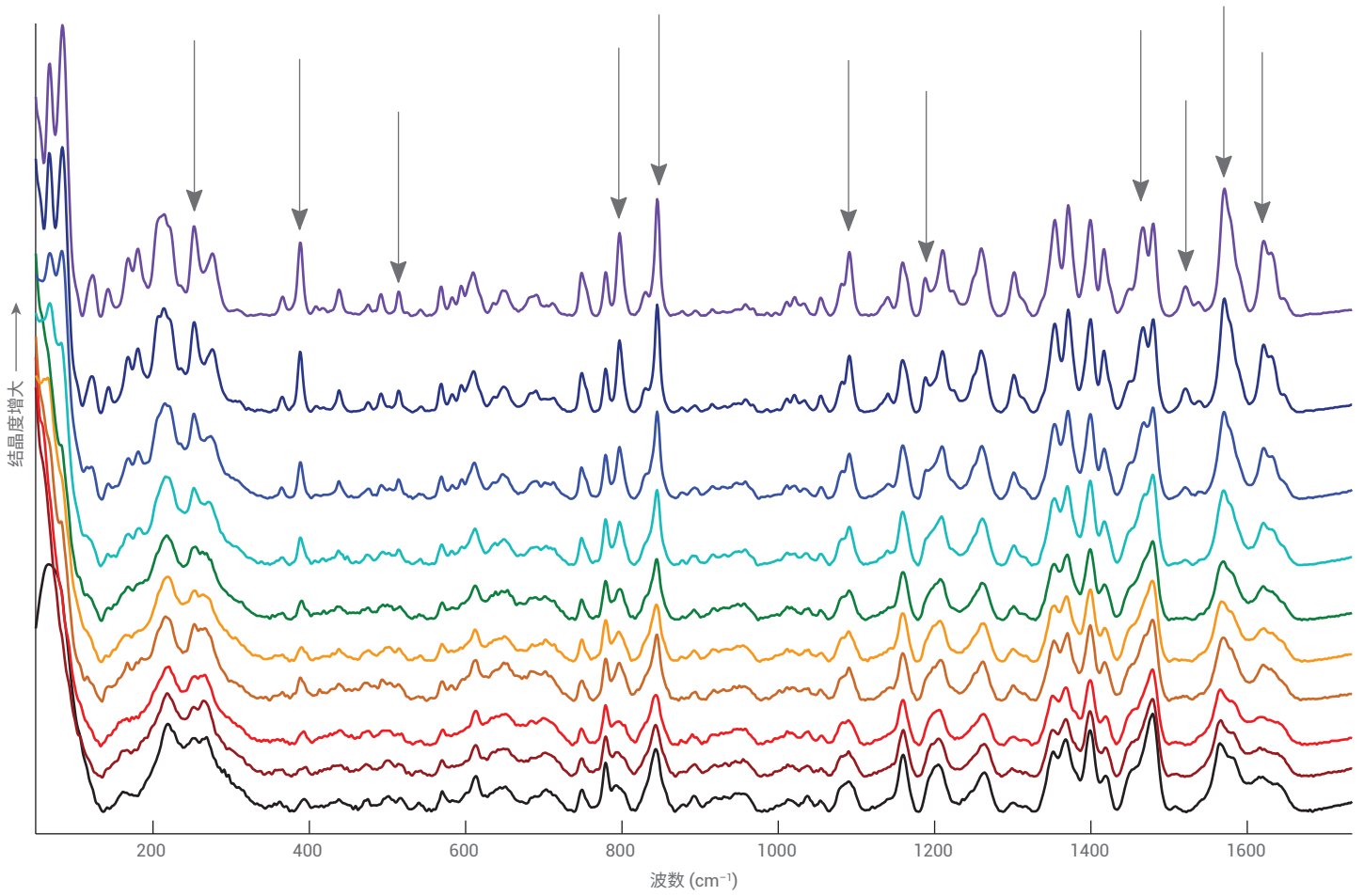


图 2. 在 Agilent TRS100 拉曼光谱系统上采集的 TRS 光谱。9 种结晶度不同的粉末混合物的绝对结晶度范围为 0%–9.4% w/w。光谱图像中显示出独特的区域（有标记），分别对应于结晶度的变化

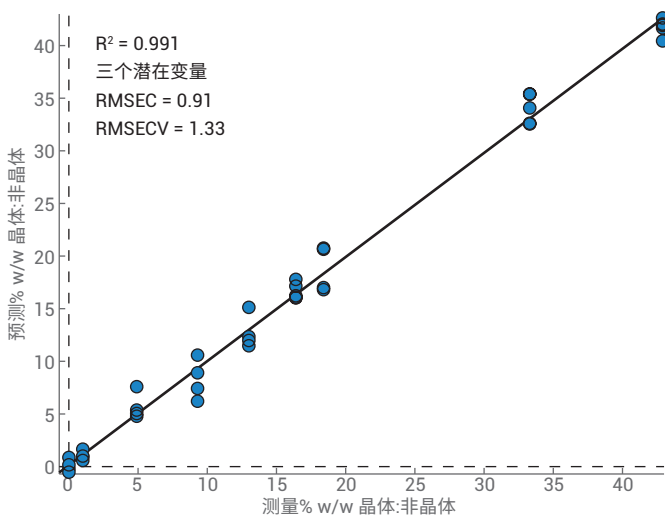


图 3. 晶体与非晶体 % w/w 比例的预测和测量图示

结论

- TRS 是对药物样品中的低浓度晶体 API 进行整体定量分析的有效方法
- TRS 快速、准确、成本低，使 Agilent TRS100 拉曼光谱系统成为了取代现有 pXRD 和 ssNMR 等固态技术的可行选择

参考文献

1. P. Matousek; N. Overall; 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**

查找当地的安捷伦客户中心：

www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线：

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们：

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfq-cn

www.agilent.com/chem/raman

本文中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。