Идентификационные испытания сырья методами ближней ИК-спектроскопии и рамановской спектроскопии

Ниже приводится сравнении БИК-спектроскопии и Рамановской спектроскопии, а также представлены их соответствующие функции и некоторые примеры измерений образцов. Эти методы упрощают анализ и привлекают внимание к приемочным испытаниям всего сырья в соответствии с требованиями PIC / S GMP, проверке и идентификации полученного сырья, проверкам промежуточных и конечных продуктов и обнаружению контрафактных лекарств. Рекомендации PIC / S GMP изложены ниже.

1. Руководство PIC / S GMP

Международные тенденции в обеспечении качества лекарств резко изменились за последние годы. В настоящее время существует потребность в зарубежных мерах по обеспечению качества, которые также должны быть реализованы в Японии. Возросшая потребность в международном сотрудничестве и обмене информацией в отношении GMP * 1 вызывает потребность в более совершенных системах внедрения бизнеса.
В этих обстоятельствах Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии подало заявку на членство в PIC / S * 2 в марте 2012 года. Поскольку будущие проверки GMP будут основываться на руководящих принципах PIC / S GMP, аналитические лаборатории должны выполнять их как можно быстрее.

Руководящие принципы PIC / S GMP требуют проведения приемочных испытаний для всего сырья. Спектроскопия ближнего ИК-диапазона и спектроскопия комбинационного рассеяния привлекают внимание как методы контроля, подходящие для эффективных идентификационных испытаний на месте. В настоящее время Японская фармакопея (JP) предписывает БИК-спектроскопию. С другой стороны, Фармакопея США (USP) и Европейская фармакопея (EP) предписывают рамановскую спектроскопию. Почти все крупные фармацевтические корпорации в странах, кроме Японии, используют рамановскую спектроскопию для идентификации полученного сырья.

2. Сравнение спектроскопии ближнего ИК-диапазона и спектроскопии комбинационного рассеяния света.

Поскольку спектроскопия в ближней инфракрасной области (NIR) и спектроскопия комбинационного рассеяния света позволяет получать спектры, основанные на молекулярных колебаниях, они обе позволяют проводить качественный анализ.

Термин «ближний инфракрасный» означает свет с длинами волн от 800 до 2500 нм (волновое число от 12500 до 4000 см $^{-1}$). Поглощение, возникающее в ближней инфракрасной области, включает наложенные гармонические и комбинированные тона от нормальных колебаний и, следовательно, дает более широкие и более сложные пики, чем поглощение в средней инфракрасной области. Кроме того, поскольку интенсивность поглощения ниже, чем в средней инфракрасной области, образцы можно измерять напрямую, без разбавления KBr или другими агентами.

Ячейки из стекла или кварца, которые являются химически стабильными и простыми в использовании, могут использоваться для спектроскопии NIR, поскольку они практически не проявляют поглощения в ближней инфракрасной области. Для получения подробной информации о спектроскопии в ближней инфракрасной области см. «Измерение в ближней инфракрасной области и связанные с этим соображения» в FTIR TALK LETTER Vol. 9 и т. 10.

В этом примере анализа в ближней инфракрасной области мы использовали **интегрирующую сферу IntegratIR NIR**, показанную на рис. 1. В таблице 1 показаны условия измерения.

Все типы образцов, включая образцы порошков, таблеток, жидкости и пасты, могут быть помещены на предметный столик для измерения. Образцы также могут быть измерены, если они помещены в пластиковый пакет или стеклянную бутылку.

Рис.1 Интегрирующая сфера IntegratIR

Таблица 1 Приборы и аналитические условия

Инструмент:	IRPrestige-21, IntegratIR
Разрешение:	16,0 см $^{-1}$
Накопление:	20
Аподизация:	Квадратный треугольник
Источник света:	Вольфрамовый ком
Светоделитель:	CaF 2
Детектор:	InGaAs

В **рамановской спектроскопии** используется лазерный свет в видимом или ближнем инфракрасном диапазоне. Он измеряет свет, рассеянный от образца, когда он освещается светом определенной длины волны. Спектры комбинационного рассеяния построены с интенсивностью рассеяния по вертикальной оси и разностью волновых чисел между падающим светом и рассеянным светом (так называемый рамановский сдвиг) по горизонтальной оси. По горизонтальной оси - см $^{-1}$, как и для ИК-спектров.

В этом примере мы использовали длину волны возбуждения 785 нм и разрешение 6,0 см $^{-1}$. как условия измерения.

Рамановская спектроскопия позволяет измерять образцы, содержащиеся в пластиковом пакете или стеклянном контейнере, который позволяет свету проходить через него, без необходимости распечатывать образец. Однако измерения могут быть невозможны для определенных материалов контейнера и толщины материала.

Подробнее о различиях между рамановской спектроскопией и инфракрасной спектроскопией см. В разделе вопросов и ответов в FTIR TALK LETTER Vol. 17 тоже.

Таблица 2 суммирует особенности спектроскопии ближнего ИК-диапазона и спектроскопии комбинационного рассеяния света. Пока что мы коснулись пунктов (1) и (2). В разделе 3 ниже рассматриваются пункты (3) - (6) и представлены измерения реальных образцов.

Таблица 2 Сравнение спектроскопии ближнего ИК-диапазона и спектроскопии комбинационного рассеяния света

Элемент	БИК-спектроскопия	Рамановская спектроскопия
(1) Поддержка фармакопеи	Японская фармакопея (JP), Фармакопея США (USP), Европейская фармакопея (EP)	Фармакопея США (USP), Европейская фармакопея (EP)
(2) Используемый свет	Ближний инфракрасный свет	Видимый или ближний инфракрасный лазерный свет (Требуются меры, связанные с использованием лазерного света.)

Элемент	БИК-спектроскопия	Рамановская спектроскопия
(3) Спектральные формы	Для образцов с похожей структурой широкие пики затрудняют различение различий.	Для образцов с похожей структурой резкие пики ясно показывают различия.
(4) Образцы, непригодные для измерения	Образцы со слабым поглощением в ближнем ИК-диапазоне (неорганические соединения и т. Д.)	Образцы со слабым комбинационным рассеянием Образцы, чувствительные к эффектам флуоресценции Образцы, которые разлагаются или горят из-за лазерного излучения видимого или ближнего инфракрасного диапазона
(5) Влияние размера частиц	Для разных размеров частиц требуется отдельная стандартная регистрация данных.	Никто
(6) Эффекты контейнера	Для каждого типа и толщины контейнера требуется отдельная стандартная регистрация данных .	Контейнер, прозрачный для видимого света или ближнего инфракрасного излучения, оказывает незначительное влияние.

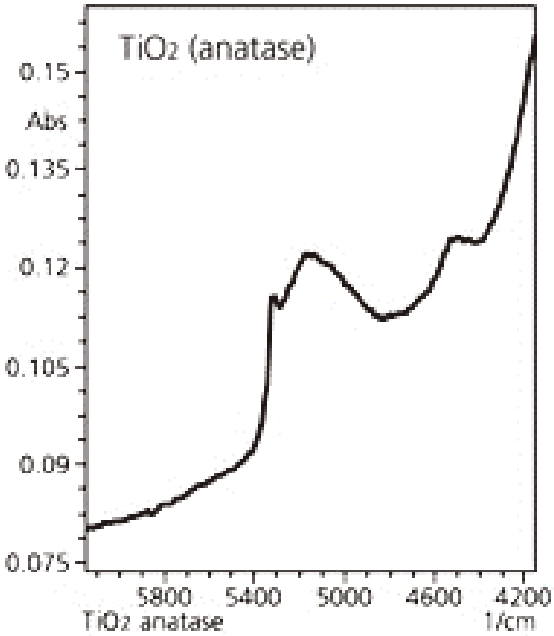
3. Примеры измерения образцов методами ближней ИК-спектроскопии и рамановской спектроскопии.

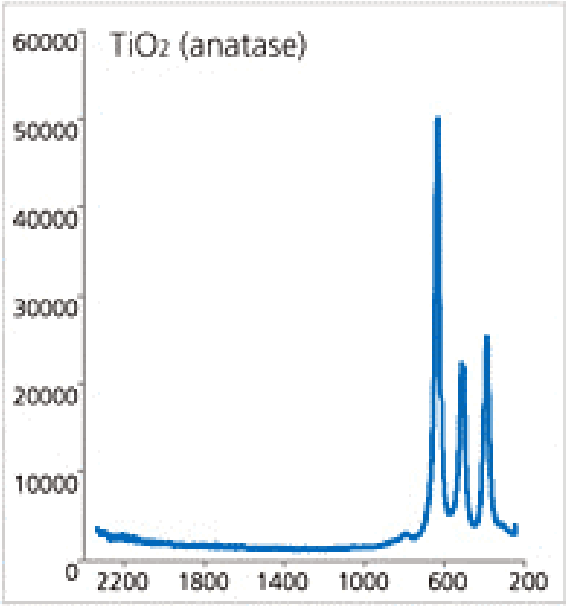
1) Спектральные формы и образцы, непригодные для измерения (Таблица 2 (3) (4))

Мы проанализировали анатаз диоксида титана (анатаз TiO_2) и карбонат кальция ($CaCO_3$) в качестве примеров неорганических соединений. Результаты измерений показаны на рис. 2.

Неорганические соединения проявляют слабое поглощение в ближней инфракрасной области и дают широкие пики. Имейте в виду, что, хотя здесь это не показано, пики, производные от гидроксильных групп, могут появиться в спектре, когда образец впитал влагу.

С другой стороны, рамановская спектроскопия дает острые пики даже для неорганических соединений. Другой особенностью рамановской спектроскопии является то, что пики, производные от гидроксильных групп, нелегко обнаружить.





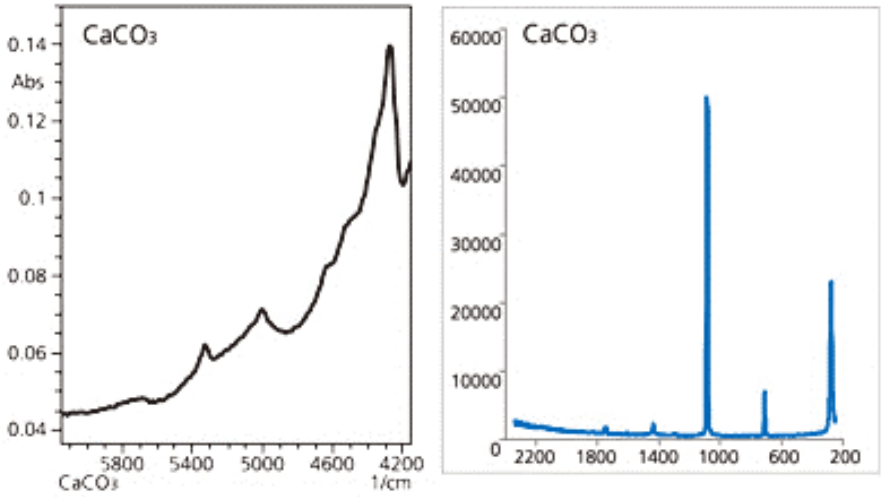


Рис. 2 Анализ неорганических соединений (анатаз TiO 2 и CaCO 3) Слева: БИК-спектроскопия; Справа: Рамановская спектроскопия.

Затем мы измерили моногидрат лактата и микрокристаллическую целлюлозу как примеры органических соединений. Результаты измерений представлены на рис.3.
Для органических соединений было обнаружено сравнительно сильное поглощение в ближнем инфракрасном диапазоне, но широкие пики и различная форма затрудняли оценку. С другой стороны, спектроскопия комбинационного рассеяния дает резкие пики, но может привести к восходящей базовой линии для флуоресцентных образцов, таких как моногидрат лактата. Требуется осторожность при оценке флуоресцентных образцов с низкой интенсивностью пиков и небольшим количеством пиков, таких как микрокристаллическая целлюлоза.

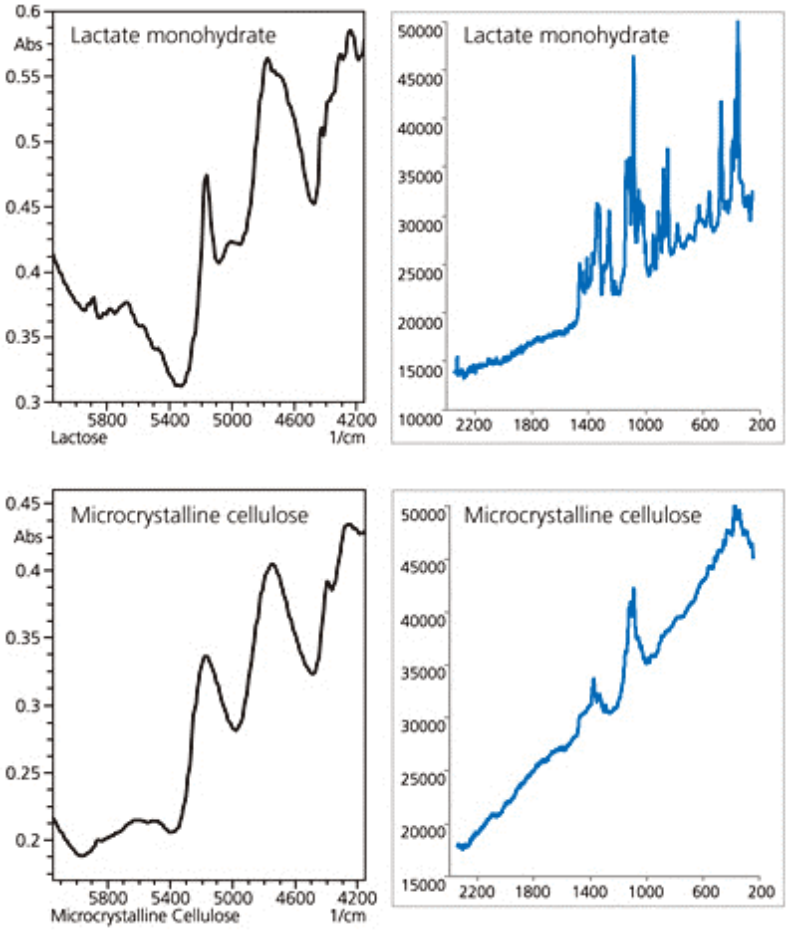
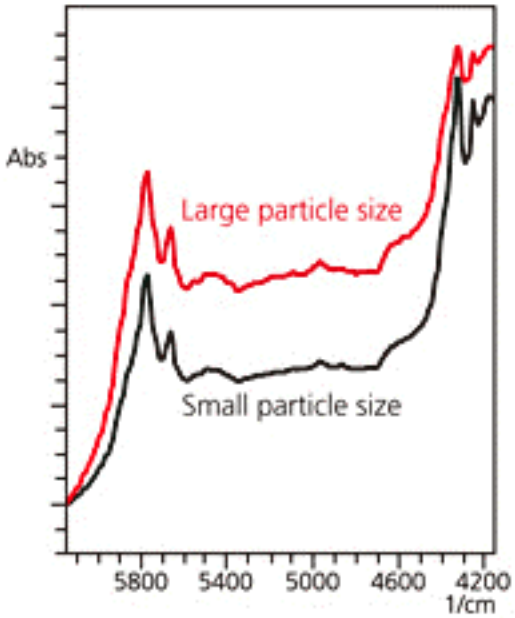
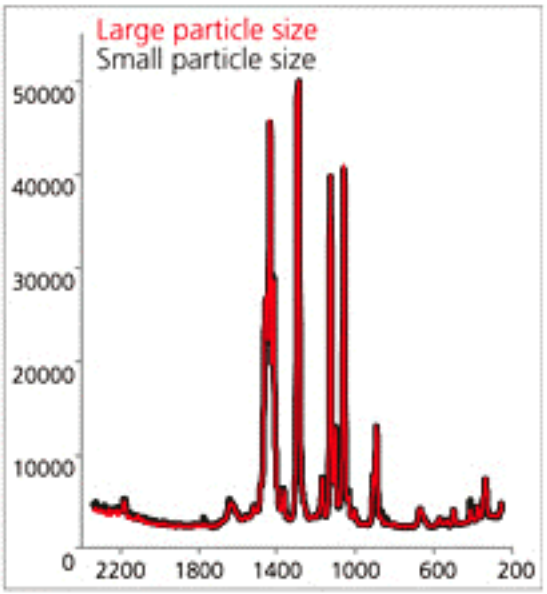


Рис. 3 Анализ органических соединений
(моногидрат лактата и микрокристаллическая целлюлоза)
Слева: NIR-спектроскопия; Справа: Рамановская спектроскопия.

2) Влияние размера частиц (таблица 2 (5)).

Чтобы исследовать влияние размера частиц, мы измерили стеариновую кислоту с различными размерами частиц. Результаты измерений показаны на рис. 4. С помощью спектроскопии NIR характерные изменения формы спектра из-за эффектов физических свойств можно использовать не только для качественного анализа, но и для получения информации о размере частиц. Поэтому NIR-спектроскопия используется для контроля всех стадий производства таблеток (приемка сырья, измельчение, смешивание, гранулирование, сушка, таблетирование и нанесение покрытия). В этом примере измерений стеариновой кислоты комбинационная спектроскопия, которая дает четкие пики, более эффективна для идентификации компонентов, чем спектроскопия NIR. Однако для определения различий в размере частиц лучше использовать ближнюю ИК-спектроскопию.





3) Воздействие контейнеров (Таблица 2 (6))

Затем мы измерили тальк [Mg3 (Si 4 O 10) (OH) 2], запечатанный внутри полиэтиленовых (PE), полипропиленовых (PP) и полиэтилентерефталатных (PET) пластиковых пакетов. Результаты измерений NIR-спектроскопии показаны на рис. 5, где форма спектра изменяется в зависимости от материала контейнера. По этой причине для проведения приемочных испытаний сырья с использованием спектроскопии NIR стандартные данные для критериев соответствия / несоответствия должны быть зарегистрированы для каждого материала контейнера. Кроме того, интерференционные полосы можно увидеть в ближнем ИК-спектре мешка из полипропилена. Они могут появиться из-за состояния и толщины мешка, а также из-за того, как упакован образец, и могут ухудшить идентификацию пиков.

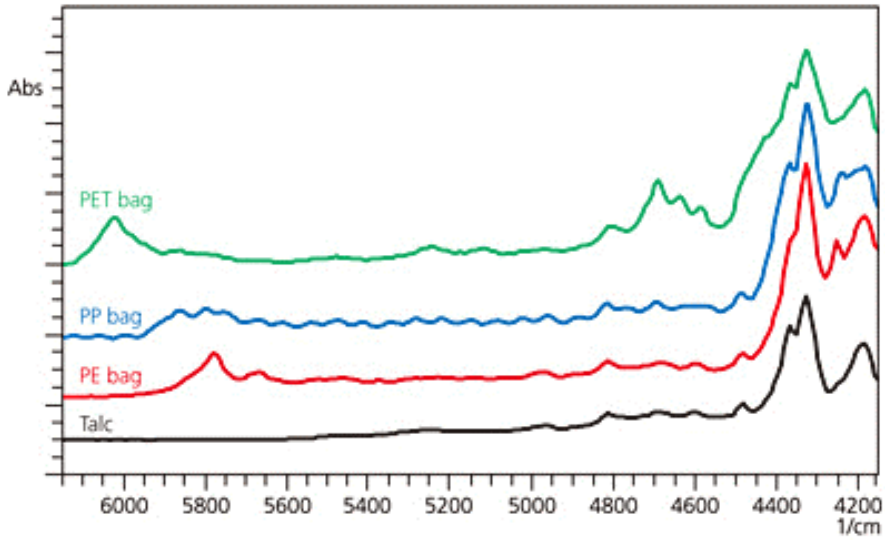


Рис. 5 Влияние контейнеров на спектроскопию в ближнем инфракрасном диапазоне (тальк в полиэтиленовых, полипропиленовых и полиэтиленовых пакетах)

Впоследствии мы проанализировали лактозу, содержащуюся в полиэтиленовых (ПЭ) пакетах разной толщины. Результаты измерений показаны на рис. 6. В результатах ближней ИК-спектроскопии наблюдаются пики, полученные из полиэтилена, и форма спектра также изменяется в зависимости от толщины контейнера. С другой стороны, на рамановскую спектроскопию практически не влияет материал или толщина контейнера, при условии, что материал прозрачен для видимого или ближнего инфракрасного лазерного света.
В таблице 3 показана пригодность различных контейнеров для измерений в ближней ИК-спектроскопии и рамановской спектроскопии.
Рис. 6 Воздействие контейнеров
(толстый мешок / тонкий мешок, образец лактозы)
Слева: NIR-спектроскопия; Справа: Рамановская спектроскопия.

Таблица 3 Пригодность контейнеров для каждого измерения

Элемент	БИК-спектроскопия	Рамановская спектроскопия
Стеклянная бутылка (бесцветная)	Хорошая	Хорошая * 3
Стеклянная бутылка (коричневая)	Хорошая	Хорошая * 3
Полиэтиленовый пакет	Хорошая	Хорошая
Пластиковый контейнер	Прекрасная	Хорошая
Бумажный контейнер	Плохая	Плохая
Металл	Плохая	Плохая

** 3 Некоторые компоненты, содержащиеся в стекле, могут препятствовать измерениям.*

4. Выводы

Мы измерили различные образцы методами ближней ИК-спектроскопии и рамановской спектроскопии, чтобы определить плюсы и минусы каждого метода.
Приемочные испытания с помощью NIR-спектроскопии включают выбор пиков из гладкого спектра и основание оценки на очень небольших различиях между ними, что затрудняет создание метода при вводе прибора в эксплуатацию. Хотя БИК-спектроскопия предлагает некоторые преимущества, такие как определение различий в размере частиц, спектроскопия комбинационного рассеяния света часто упрощает оценку спектров. Однако он не может измерять образцы, флуоресцирующие под действием лазерного света. Учитывайте эти факторы при выборе наиболее подходящего метода проверки реальных образцов.