



Application Note AN-RS-034

Escaneo de trama orbital (ORS™)

Muestreo más seguro y representativo con Raman de 785 nm

La capacidad de un sistema óptico para recoger eficientemente la luz se conoce como su rendimiento o étendue. En un mundo ideal de muestras homogéneas, un sistema espectroscópico Raman solo necesitaría un pequeño punto láser con una apertura de tamaño similar para recoger espectros de alta resolución. Sin embargo, el mundo real es más complicado. La identificación de todos los componentes de una muestra heterogénea requiere una mayor área de detección. Para conseguirlo, se podría aumentar el tamaño del punto láser para cubrir más superficie. Lamentablemente, la alta resolución requiere una pequeña apertura que reduce la cantidad de luz Raman que el sistema puede

recoger y, por lo tanto, sacrifica la sensibilidad. Como alternativa, se podría utilizar una pequeña apertura mientras se mueve rápidamente (rasterización) un láser fuertemente enfocado sobre la muestra para recoger información de una gran área de la muestra. Este es el principio en el que se basa el método Orbital-Raster-Scan patentado (ORS™) desarrollado por Metrohm Raman.

La tecnología ORS es la forma, patentada por Metrohm Raman, de superar la baja resolución, la escasa sensibilidad y la degradación de la muestra sin dejar de detectar una gran superficie de muestra. Esto se ilustra en una variedad de aplicaciones detalladas en esta Application Note.

ESCANEO RASTERIZADO ORBITAL

Figura 1 muestra una representación gráfica del escaneo rasterizado orbital, que se define como el

movimiento rápido de un rayo láser bien enfocado sobre un área grande.

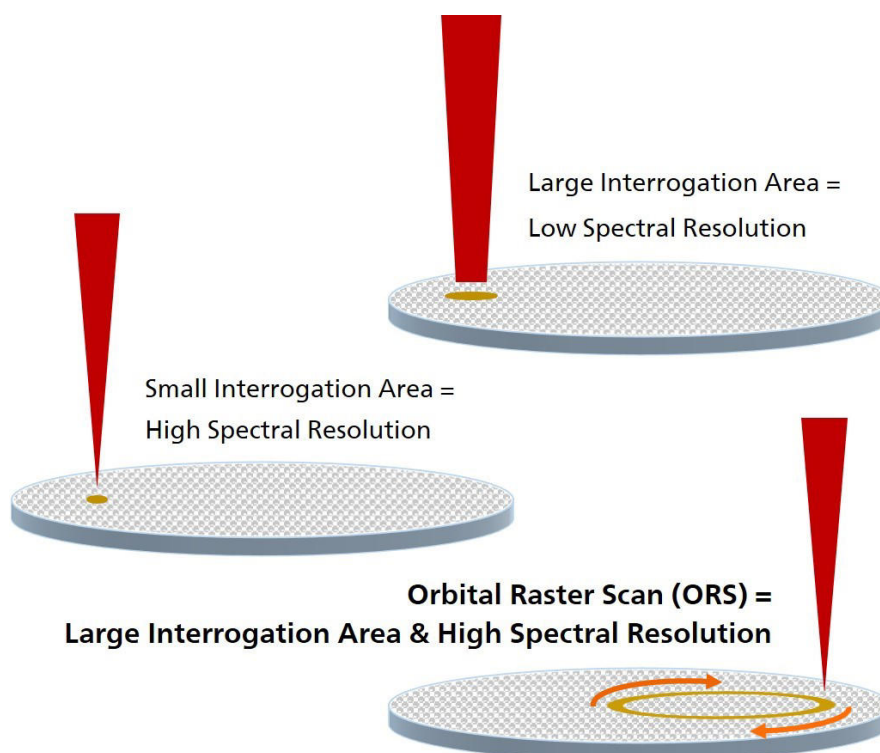


Figure 1. ORS recopila rápidamente la información más representativa y de mayor calidad sobre cualquier muestra.

La espectroscopia Raman se usa en muchas aplicaciones e industrias diferentes donde los datos de alta calidad son esenciales. Las capacidades de los sistemas MIRA (Metrohm Instant Raman Analyzer) y MISA (Metrohm Instant SERS Analyzer) de Metrohm

Raman con ORS se destacan en tres aplicaciones diferentes a continuación: regulación farmacéutica, identificación de materiales y muestreo de sustratos SERS (Surface Enhanced Raman Scattering).

SRO Y MUESTREO REPRESENTATIVO EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

La Farmacopea Europea (Ph. Eur, o EP) es un estándar completo para la producción de medicamentos, control de calidad de medicamentos y materias primas, y los instrumentos utilizados para realizar dichas pruebas. Los espectrómetros Raman se utilizan cada vez más para el control de calidad de los

medicamentos porque son fáciles de usar, flexibles y proporcionan mediciones rápidas y no destructivas. Un capítulo recién revisado, **doctorado Eur. 2.2.48 Espectroscopia Raman**, se centra en aspectos que mejoran la fiabilidad de los resultados, y menciona específicamente la SRO [1].

«Cuando se utiliza la espectroscopia Raman [...] se debe tener cuidado para garantizar que la medida sea representativa. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante la rotación de la muestra, realizando múltiples mediciones en diferentes preparaciones de la muestra, utilizando el barrido raster orbital (ORS) [...]» [1]

Los productos farmacéuticos son mezclas de excipientes e ingredientes farmacéuticos activos (API) en proporciones cuidadosamente controladas. El

muestreo representativo puede ser un problema con el pequeño diámetro del haz de la mayoría de los sistemas Raman (40–200 μm) y el pequeño tamaño de partícula (con un promedio de 36–39 μm) en las tabletas [2]. Los espectrómetros MIRA y MISA con ORS rastrean el láser alrededor de un círculo de 2000 μm de diámetro para interrogar un área grande en muy poco tiempo y capturar todos los ingredientes en un solo escaneo.



SRO Y CONSERVACIÓN DE MUESTRAS

Todos los sistemas MIRA y MISA utilizan una potencia láser baja para recopilar espectros de alta resolución. Esto es el resultado de la combinación de excitación láser de 785 nm y un diseño de espectrógrafo patentado de "espacio libre" de alta etendue. Por ejemplo, los láseres de ≤ 50 mW son suficientes para una buena adquisición de la señal Raman a 785 nm en los sistemas MIRA y MISA, mientras que los

sistemas de 1064 nm deben emplear láseres de 420 ± 30 mW para compensar la relación señal/ruido deficiente y la dispersión Raman reducida que se presenta a mayor distancia. Longitudes de onda La combinación de potencia láser baja y ORS es ideal para el interrogatorio de materiales sensibles, como sustancias altamente coloreadas y volátiles.

Identificación Raman de poliestireno

Una comparación entre los sistemas Raman convencionales de 1064 nm y MIRA XTR DS de 785 nm en la interrogación del cilindro de plástico de un

bolígrafo muestra claramente el beneficio de combinar baja potencia láser y ORS (Figura 2).

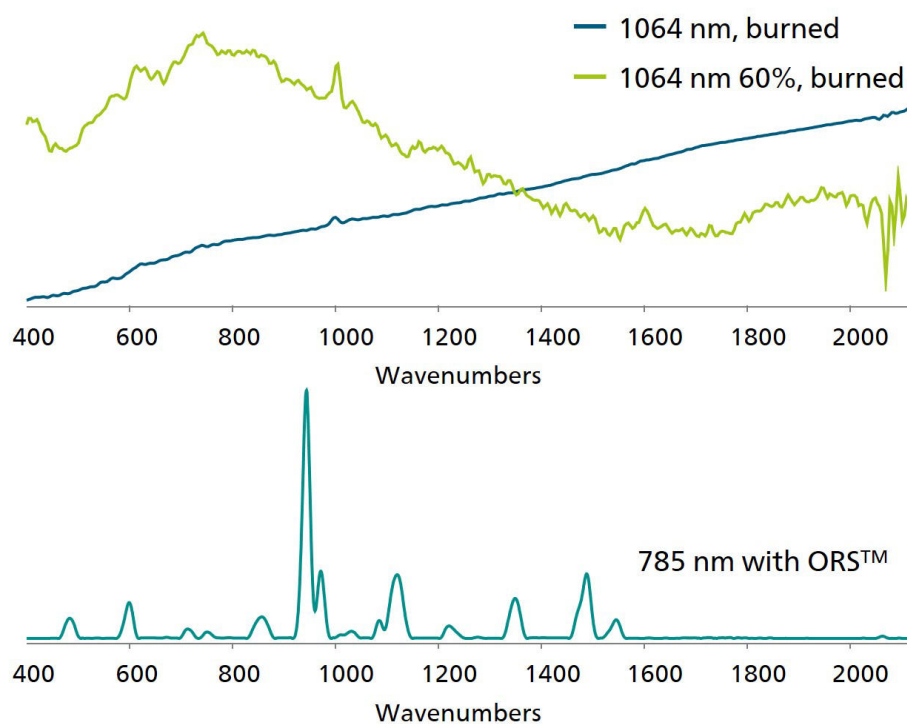


Figure 2. Una comparación de espectros Raman recolectados de un bolígrafo de plástico gris, con sistemas de 1064 nm y 785 nm.

El cráter de la izquierda en **figura 3** se creó cuando un sistema de láser fijo de 1064 nm al 100 % de potencia quemó la muestra. La segunda prueba al 60% de la

potencia del láser dio el mismo resultado (**figura 3**, derecha) y ambas pruebas fallaron en identificar el material.



Figure 3. Bolígrafo de plástico gris, quemado con un sistema de 1064 nm e identificado como poliestireno con MIRA XTR DS.

MIRA XTR DS recopiló datos de alta calidad sin dañar la muestra e identificó el plástico como poliestireno, con un índice de calidad de impacto (HQI) de 0,91.

Esto indica una alta correlación entre el espectro de la muestra y el espectro de una biblioteca.

Identificación Raman de éter de polifenileno (PPE)

Un segundo ejemplo de muestreo no destructivo e identificación positiva de materiales con un sistema

MIRA se puede ver en Figura 4.

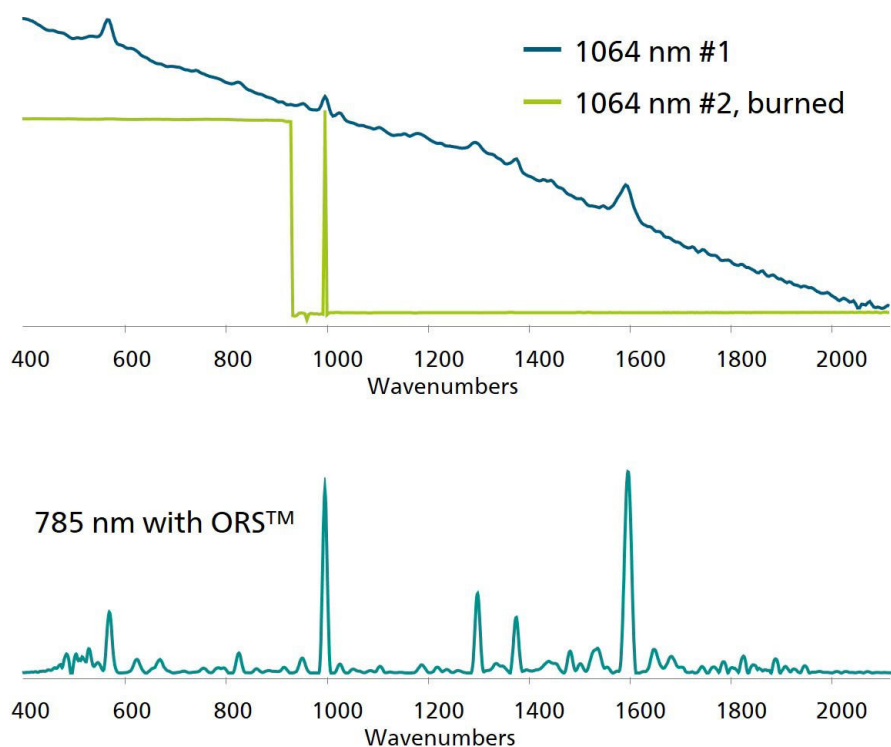


Figure 4. Una comparación de espectros Raman recolectados de un material coloreado con sistemas de 1064 nm y 785 nm.

La primera prueba con el sistema de láser fijo de 1064 nm produjo un espectro de baja resolución, aunque con algunos picos Raman identificables. La segunda

prueba quemó el material (Figura 5) y no proporcionó información útil.



Figure 5. Ejemplo de quemado de muestra con un sistema de 1064 nm. Este material se identificó como éter de polifenileno (PPE) con MIRA XTR DS.

Nuevamente, MIRA XTR DS identificó fácilmente este material, dando una identificación positiva de PPE con $HQI = 0.91$.

Debe reconocerse que estos resultados pueden ser exitosos debido a una combinación de factores:

láseres de 785 nm de baja potencia y ORS. La siguiente aplicación se centrará por completo en el poder de la SRO para mejorar los resultados de materiales heterogéneos.

SRO Y MUESTREO DE SUSTRATOS P-SERS

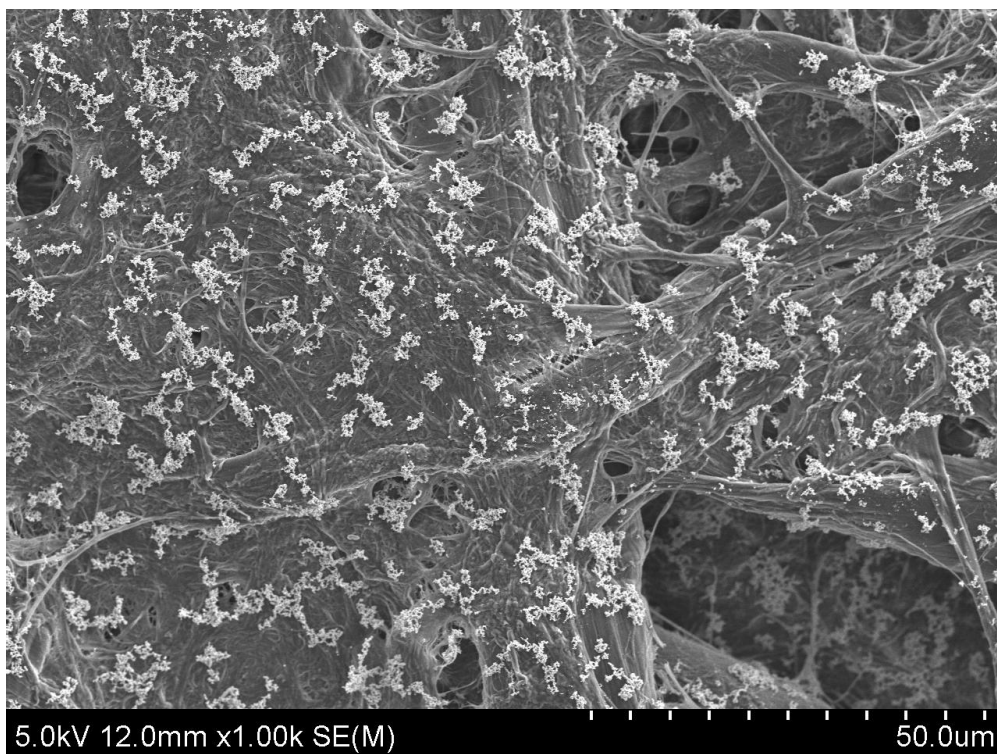
Los P-SERS son sustratos basados en papel incrustados con nanopartículas que mejoran la señal Raman y permiten una detección muy sensible de

analitos traza con SERS. Los P-SERS se utilizan con MISA, un sistema Raman portátil de 785 nm equipado con ORS.



Las tintas preparadas a partir de coloides de plata y oro se utilizan para imprimir sustratos P-SERS, lo que da como resultado una distribución heterogénea de

nanopartículas en las fibras de papel [3]. Esto se puede ver en las imágenes SEM a continuación (Figura 6).



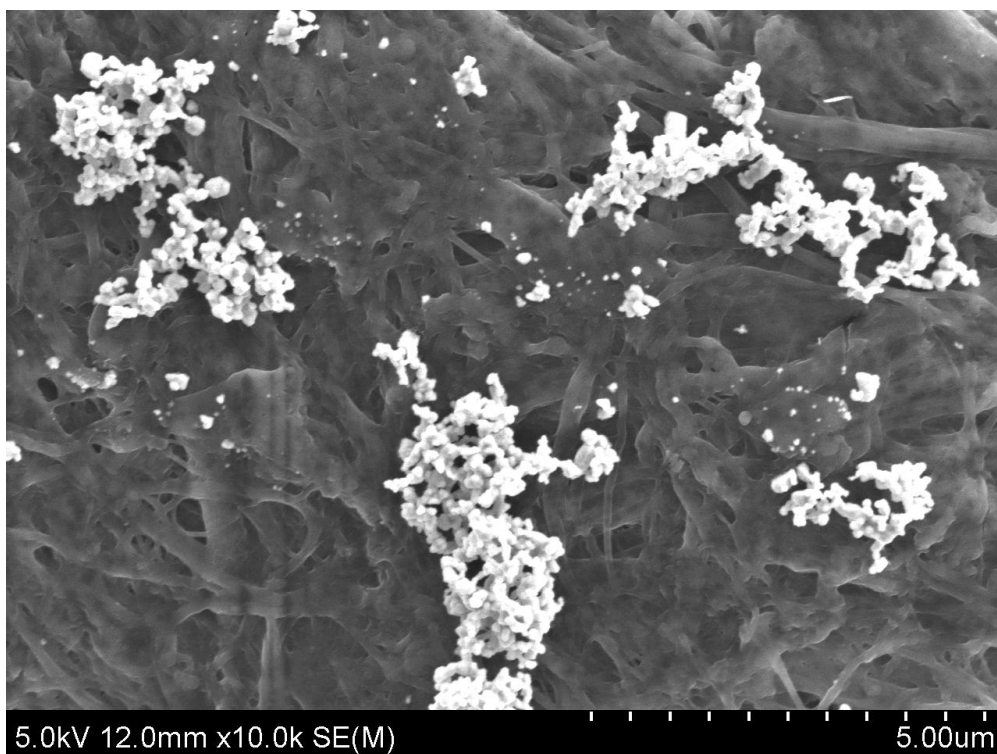


Figure 6. Distribución de nanopartículas de plata sobre sustratos P-SERS.

Escanear un estándar en P-SERS con el ráster APAGADO y contrastarlo con los datos del ráster ENCENDIDO es una demostración perfecta de la ventaja de ORS. Se solvató BPE [1,2-bis(4-piridil)

etileno] y se dejó caer directamente sobre la parte impresa de una tira de P-SERS. Esta tira se analizó con MISA usando parámetros de adquisición constantes pero con raster ON y OFF (Figura 7).

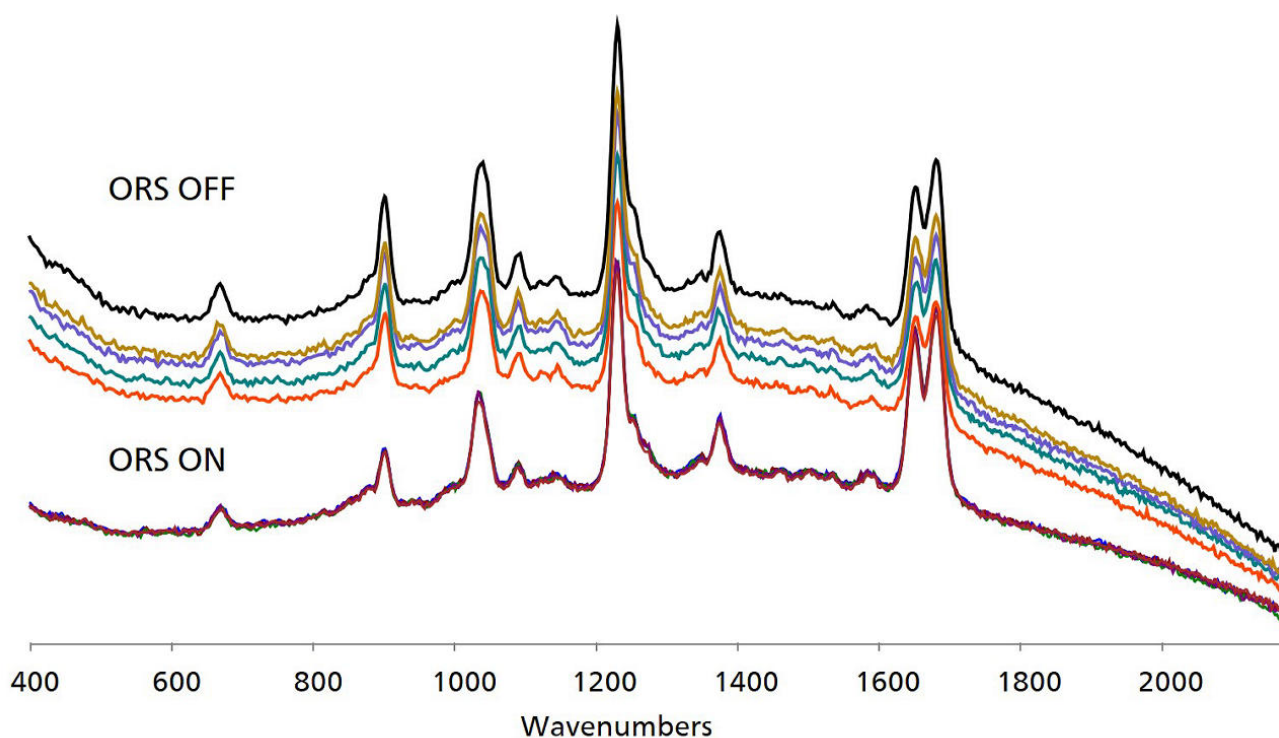


Figure 7. Datos SERS adquiridos con el ráster ENCENDIDO (abajo) y APAGADO (arriba).

Cada conjunto de cinco espectros en **Figura 7**, ORS, ya sea APAGADO o ENCENDIDO, contiene los mismos picos característicos para BPE. Sin embargo, la consistencia espectral es ideal con el ráster activado. Cada espectro son los datos promediados de una gran cantidad de puntos de acceso que producen señales recopiladas durante una sola exploración de ORS. El resultado es una mejor representación de la

superficie heterogénea. La variabilidad de la intensidad de la señal SERS (desviación estándar sobre un conjunto de cinco espectros = 1,4 %) con ORS ENCENDIDO es significativamente menor que con ORS APAGADO (SD = 10 %). Esto confirma la fuerza de ORS para obtener datos consistentes de una muestra.

CONCLUSIÓN

Todos los sistemas de Metrohm Raman cuentan con ORS, que tiene tres beneficios significativos sobre los sistemas de haz estacionario:

1. **Confianza en la conservación de muestras**, porque el punto del láser no permanece en el mismo lugar y el riesgo de que la muestra se queme es muy bajo.
2. **Consistencia de los datos, incluso para muestras heterogéneas**. El haz rasterizado recopila datos sobre un área más grande de la muestra, lo que aumenta la reproducibilidad.
3. **Recopilación de datos de la mejor calidad**. ORS cubre un área de muestra grande sin perder resolución.

REFERENCIAS

[1] European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 10th Edition | EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines <https://pheur.edqm.eu/home> (accessed 2021-11-08). [2] Smith, C. J.; Stephens, J. D.; Hancock, B. C.; Vahdat, A. S.; Cetinkaya, C. Acoustic Assessment of Mean Grain Size in Pharmaceutical Compacts. *Int. J.*

Pharm. **2011**, *419* (1–2), 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.07.032> [3] Yu, W. W.; White, I. M. Inkjet Printed Surface Enhanced Raman Spectroscopy Array on Cellulose Paper. *Anal. Chem.* **2010**, *82* (23), 9626–9630. <https://doi.org/10.1021/ac102475k>



CONTACT

Metrohm Hispania
Calle Aguacate 15
28044 Madrid

mh@metrohm.es

CONFIGURACIÓN



MIRA P Advanced

El Metrohm Instant Raman Analyzer (MIRA) P es un potente espectrómetro Raman portátil que se puede utilizar para determinar y verificar de forma rápida y no destructiva los más diversos materiales como, por ejemplo, principios activos y excipientes de uso farmacéutico. Pese a su pequeño tamaño, el MIRA P es muy robusto y cuenta con un espectrógrafo de diseño muy eficiente, que está equipado con nuestra extraordinaria tecnología Orbital Raster Scan (ORS). El MIRA P cumple la normativa FDA 21 CFR Parte 11.

El paquete Advanced incluye una lente adicional con la que los materiales se pueden analizar directamente o en sus recipientes (láser de clase 3b) y un accesorio de soporte de vial para analizar las muestras que se encuentran en viales de vidrio (láser de clase 1).



MISA Advanced

El Metrohm Instant SERS Analyzer (MISA) es un sistema de análisis portátil de alto rendimiento para la rápida detección/identificación de sustancias prohibidas, aditivos alimentarios y trazas de contaminantes en los alimentos. El MISA tiene un espectrógrafo de alta eficiencia que está equipado con la tecnología única de Metrohm, el Orbital Raster Scan (ORS). Requiere un espacio mínimo y tiene una batería de larga duración, perfecta para pruebas in situ o aplicaciones de laboratorio móvil. MISA ofrece varios accesorios láser de clase 1 para opciones flexibles de toma de muestras. El analizador se puede manejar a través de Bluetooth o conectividad USB.

El paquete MISA Advanced es un paquete completo que permite al usuario realizar análisis SERS con las soluciones de nanopartículas y las tiras P-SERS de Metrohm.

El paquete MISA Advanced incluye un accesorio de vial MISA, un accesorio P-SERS, un patrón de calibración ASTM, un cable mini USB, una fuente de alimentación USB y el software MISA Cal para manejar el aparato MISA. También se incluye un resistente estuche protector para guardar de forma segura el aparato y los accesorios.