

Spettroscopia Raman portatile per lo studio del polimorfismo e il monitoraggio delle trasformazioni polimorfiche

I materiali possono esistere in diverse forme polimorfiche, il che significa che la loro struttura cristallina può variare, anche se hanno la stessa composizione chimica. I polimorfi esistono sia in materiali organici che inorganici, inclusi ossidi metallici e silice (quarzo). Polimorfi differenti hanno stabilità differenti e possono essere formati preferenzialmente in base al processo di cristallizzazione. Il polimorfismo è importante nei prodotti farmaceutici perché l'efficacia di un farmaco può essere influenzata sostanzialmente in base alla solubilità delle diverse forme cristalline.

La spettroscopia Raman viene utilizzata per la caratterizzazione del materiale analizzando le vibrazioni simmetriche di cristalli e molecole e le rotazioni eccitate da un laser e con vibrazioni specifiche in base ai legami molecolari e alla disposizione dei cristalli nelle molecole. Grazie alla sua eccellente specificità spettrale, la tecnologia Raman è uno strumento prezioso per distinguere diversi polimorfi e può essere utilizzata anche nello studio

delle forme solvate, nonché nella cinetica delle transizioni polimorfiche e nei processi di cristallizzazione[1-4].

Raman può essere utilizzato per misurazioni in situ come strumento PAT (tecnologia analitica di processo) per il monitoraggio continuo online di reazioni chimiche e trasformazioni polimorfiche. I sistemi Raman portatili sono uno strumento eccellente per l'identificazione rapida di polimorfi che mostrano differenze spettrali distinte dovute alla diversa disposizione delle molecole nel cristallo. Raman portatile è particolarmente vantaggioso nello sviluppo di processi in cui la struttura polimorfica, la stabilità e la formazione sono determinate grazie alle sue ridotte dimensioni e alla facilità di installazione e utilizzo.

Sono mostrati gli spettri Raman di diversi polimorfi **Figura 1-3** per illustrare quanto siano distinti gli spettri Raman per queste coppie polimorfiche: carbonato di calcio (aragonite e calcite), acido citrico e destrosio.

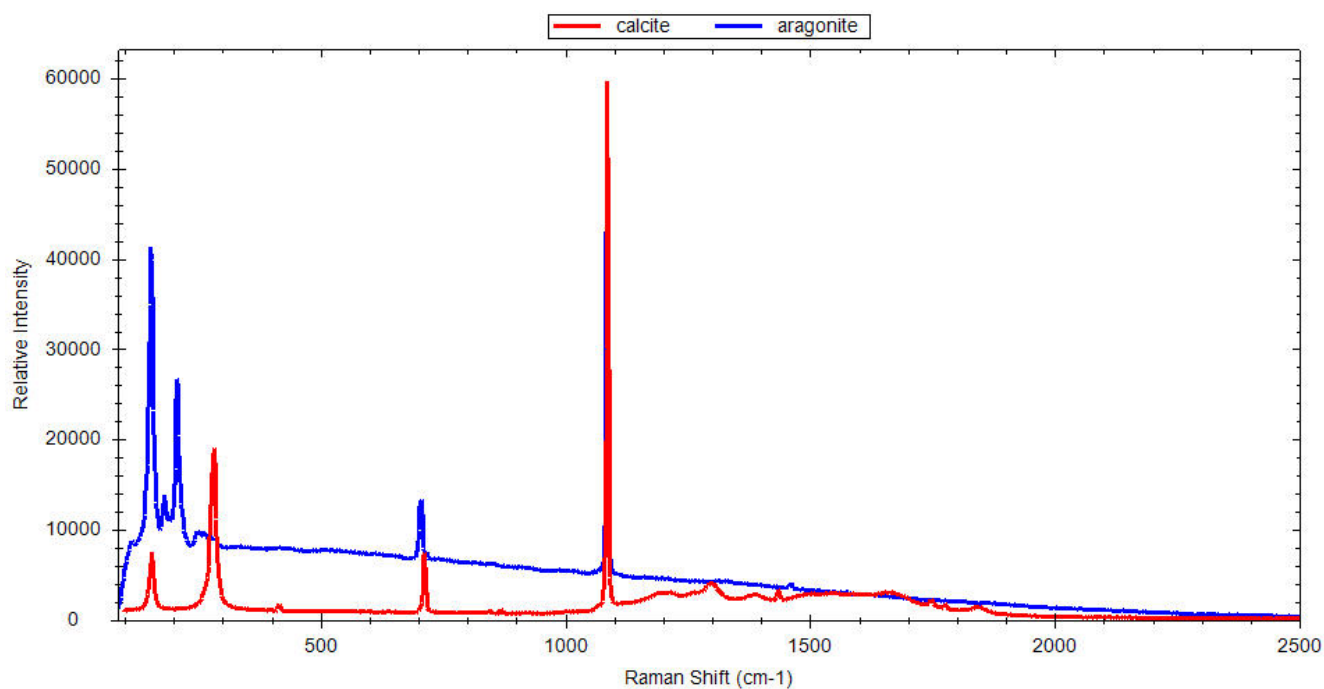


Figure 1. Spettri Raman di due polimorfi di carbonato di calcio: calcite e aragonite

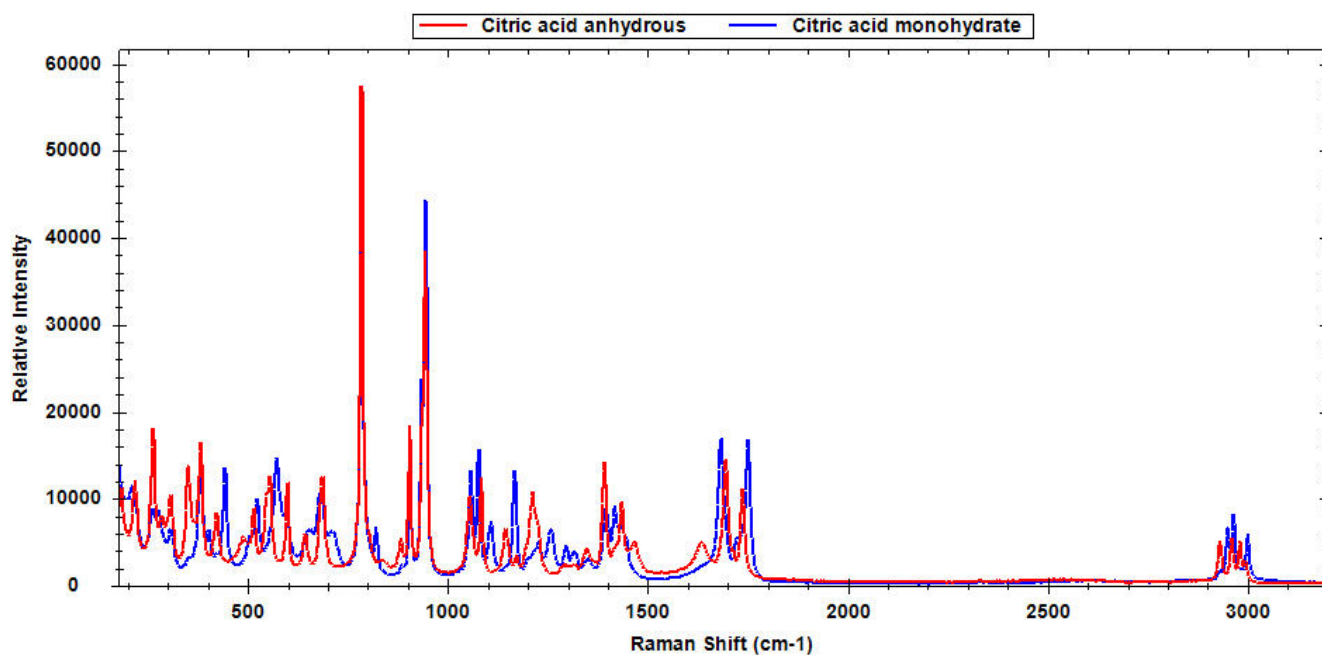


Figure 2. Spettri Raman dei polimorfismi dell'acido citrico

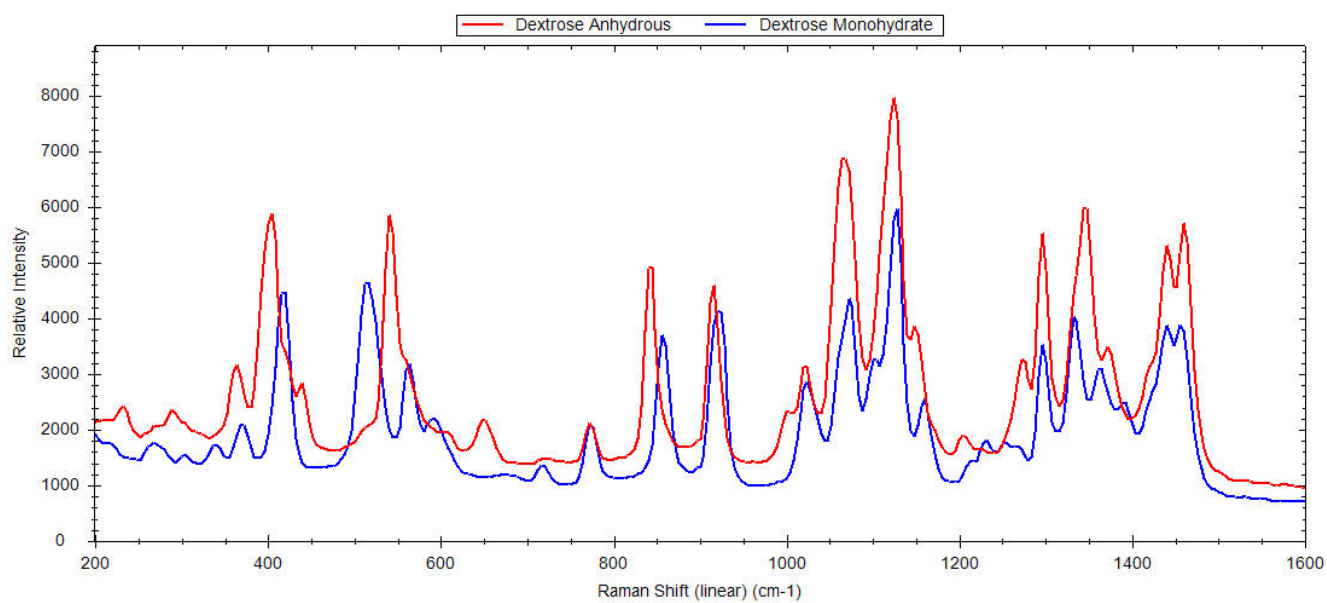


Figure 3. Spettri Raman di destrosio anidro e destrosio monoidrato

ANALISI

In questo lavoro viene mostrata la capacità del Raman portatile come strumento di monitoraggio del processo basato sull'uso di i-Raman Plus di B&W Tek. Le misurazioni sono state eseguite utilizzando i-Raman Plus portatile dotato di un sensore CCD retro illuminato raffreddato con TE e di un laser di eccitazione CleanLaze® brevettato a 785 nm con una potenza massima di 300 mW, che copre l'intervallo spettrale da 175-3200 cm^{-1} . Una sonda Raman da laboratorio è posizionata sopra la superficie del campione, a una distanza di lavoro di 5 mm in modo tale che il laser sia ben focalizzato come punto. I dati sono stati raccolti con un tempo di acquisizione di 15-30 secondi con una potenza laser di 300 mW.

L'acido citrico, un noto additivo alimentare, è selezionato come sistema modello per lo studio del polimorfismo basato su due delle sue fasi cristalline solide: monoidrato e anidro, che cristallizzano dall'acqua a diverse temperature[4]. L'acido citrico monoidrato e l'acido citrico anidro sono stati acquistati da Sigma-Aldrich. Il passaggio dalla forma monoidrata a quella anidra è stato effettuato riscaldando la polvere solida dalla temperatura ambiente a 80°C.

Il monitoraggio e l'andamento in tempo reale della

transizione polimorfica dell'acido citrico sono stati eseguiti utilizzando il software BWSP-21pt11 di B&W Tek. Ciò consente la raccolta e l'andamento continui dei dati in base all'evoluzione dei punteggi PCA, dei modelli chemiometrici o delle tendenze dei dati. Poiché l'interesse qui è seguire la transizione (non quantificare la quantità delle forme nel sistema durante questo processo) abbiamo utilizzato l'andamento della scomparsa del picco di monoidrato a 1108 cm^{-1} e formazione della forma anidra con la variazione di intensità del nuovo picco a 1146 cm^{-1} . Ci sono altri picchi specifici per la forma monoidrata compresi a 442, 820, 1167, 1260 e 2950 cm^{-1} e per la forma anidra a 1635, 2932 e 2982 cm^{-1} che potrebbero essere utilizzati per monitorare la transizione. Viene data una sovrapposizione di spettri raccolti continuamente man mano che la temperatura viene aumentata a 80 ° C **Figura 4**. Nella vista espansa della regione spettrale utilizzata per trend di picco, i cambiamenti spettrali sulla transizione di fase sono evidenti **Figura 5**. Viene fornito l'andamento della scomparsa del picco di monoidrato che è stato generato in tempo reale durante la raccolta dei dati **Figura 6**.

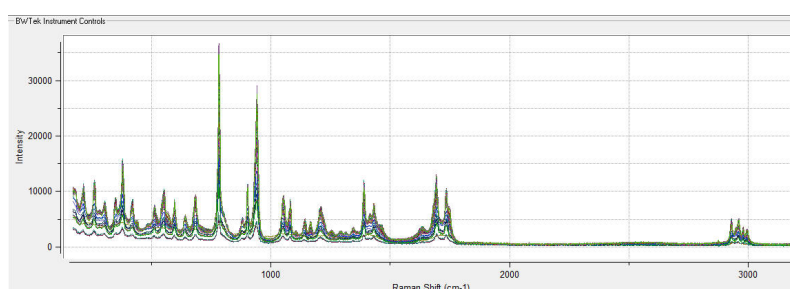


Figure 4. Sovrapposizione di spettri Raman raccolti ogni 15 secondi durante l'aumento della temperatura per indurre il monoidrato alla transizione anidra nell'acido citrico

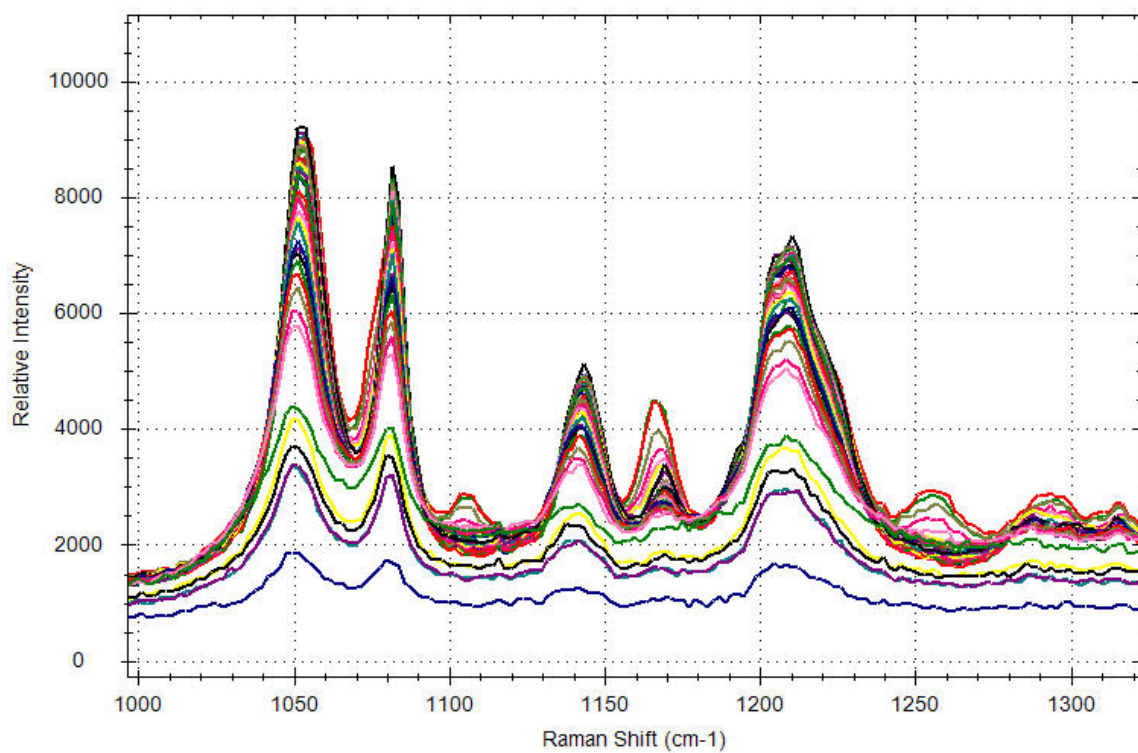


Figure 5. Visualizzazione espansa degli spettri Raman raccolti durante la transizione di fase dell'acido citrico

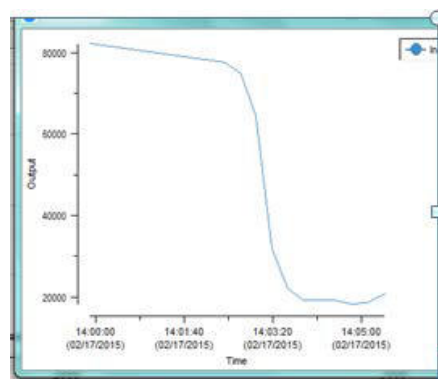


Figure 6. Andamento dell'area del picco Raman di 1108 cm-1 acido citrico monoidrato, durante l'aumento della temperatura dalla temperatura ambiente a 80 °C

CONCLUSIONI

Poiché i cambiamenti spettrali correlati al passaggio dall'acido citrico monoidrato all'acido citrico anidro non si limitano a cambiamenti discreti, è possibile acquisire un approccio più olistico utilizzando l'analisi dei dati multivariati, che rifletta i cambiamenti spettrali sistematici con l'aumento della temperatura utilizzando l'analisi delle componenti principali (PCA). Utilizzando l'analisi PCA sull'intero intervallo spettrale,

si è riscontrato che il primo componente principale spiega il 90% della varianza dei dati nel corso dei 75 spettri raccolti. Un grafico a linee del punteggio di PC-1 rispetto allo spettro del campione mostra la stessa tendenza osservata seguendo un singolo picco e riflette i cambiamenti nello spettro Raman con la conversione dalla forma monoidrata alla forma anidra. La **Figura 7** mostra la trama dei punteggi PC-1.

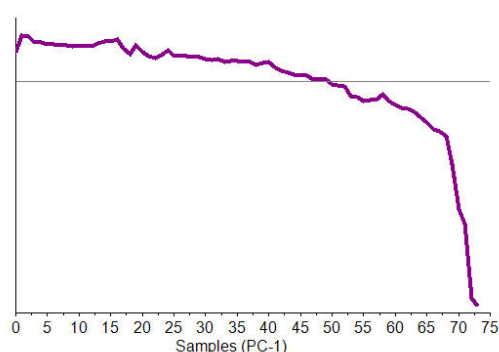


Figure 7. Grafico del punteggio PC-1 dall'analisi PCA della gamma spettrale completa di 75 spettri raccolti durante l'esperimento di temperatura

Qui mostriamo alcuni esempi del valore della spettroscopia Raman per monitorare e identificare diversi polimorfi. Abbiamo utilizzato il portatile i-Raman Plus con il software BWSP-21pt11 per il

monitoraggio continuo e l'andamento della transizione da monoidrato ad anidro dell'acido citrico, con spettri raccolti ogni 15 secondi all'aumentare della temperatura.

RIFERIMENTI

1. e. Smith e G. Dent, spettroscopia Raman moderna - Un approccio pratico, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ, 2005.
2. J. Huang e M. Dali, J. Farma. e anale biomedico. 86(2013) 92-99.
3. M. Steindl et al, Chem. Ing. e Elaborazione 44(2005) 471-475.
4. UN. Cailet, F. Puell, G. Fevotte, Chem. Ing. e Elaborazione 47(2008) 377-382.

CONTACT

Metrohm Italiana Srl
Via G. Di Vittorio, 5
21040 Origgio (VA)

info@metrohm.it

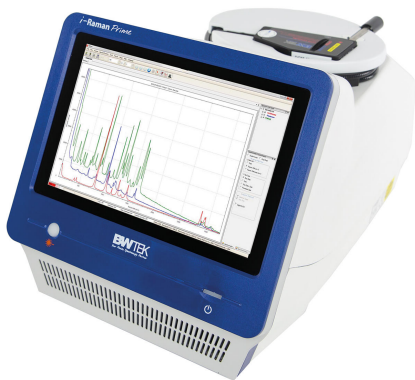
CONFIGURAZIONE



Spettrometro Raman portatile i-Raman Plus 785S

i-Raman[®] Plus 785S fa parte della nostra serie di spettrometri Raman portatili insignita di premi ed è dotata della nostra innovativa tecnologia spettrometrica intelligente. Questo spettrometro Raman portatile utilizza un sensore con array CCD ad elevata efficienza quantica, il raffreddamento termoelettrico e un intervallo dinamico elevato per garantire prestazioni eccezionali con il minimo rumore, anche in caso di tempi di integrazione che arrivano fino a 30 minuti. In questo modo è possibile misurare anche segnali Raman deboli.

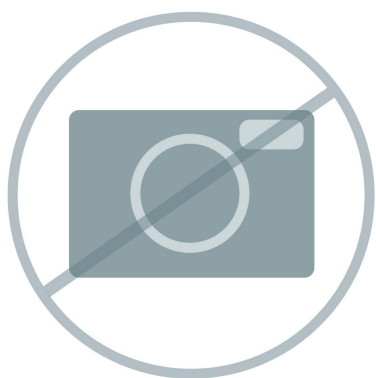
Lo strumento i-Raman Plus 785S si caratterizza per la combinazione unica di ampia gamma spettrale ed elevata risoluzione con configurazioni che consentono di effettuare misure da 65 cm^{-1} a 3.350 cm^{-1} . La base piccola, la leggerezza e il consumo ridotto di energia permettono di eseguire analisi Raman dappertutto, a livello di ricerca. i-Raman Plus è dotato di sonda a fibra ottica per un campionamento facile ed è utilizzabile con un supporto per cuvette, un videomicroscopio, un tavolo scorrevole XYZ con supporto per sonda, nonché con il nostro software per l'analisi multivariata BWIQ[®] e il software per l'identificazione BWID[®]. Con lo strumento i-Raman Plus, avrete sempre una soluzione Raman ad alta precisione per l'analisi qualitativa e quantitativa.



Spettrometro Raman portatile i-Raman Prime 785S

i-Raman[®] Prime 785S è un sistema Raman integrato e completo, a ridotto rumore, con portata elevata, Tablet-PC incorporato e una sonda per campione con conduttore ottico. Questo spettrometro Raman portatile utilizza un sensore con array CCD ad elevata efficienza quantica, il raffreddamento termoelettrico (-25 °C) e un intervallo dinamico elevato, così da consentire di eseguire analisi Raman a livello di ricerca, incluse quantificazione e identificazione in tempo reale. La portata elevata garantisce spettri Raman con rapporto segnale-rumore eccezionale e consente di misurare processi rapidi e perfino i segnali Raman più deboli, così da riuscire a rilevare anche le minime differenze tra i campioni.

Oltre alla struttura pensata per analisi mobili, i-Raman Prime 785S è caratterizzato da una combinazione unica di intervallo spettrale ampio e risoluzione elevata, così da consentire misure da 150 cm⁻¹ fino a 3.350 cm⁻¹. i-Raman Prime è utilizzabile con batteria ricaricabile ed è facile da trasportare. Dunque è possibile eseguire analisi Raman di alta precisione e di grande valore, sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo, a livello di ricerca, a prescindere dal luogo in cui ci si trova. Il sistema è stato ottimizzato per l'impiego con la nostra tecnologia STRaman[®], per l'analisi attraverso imballaggi non trasparenti.



Stelo ad immersione per strumenti Raman portatili

Stelo ad immersione opzionale per sonde Raman BAC100/BAC102 con lunghezza d'onda di eccitazione di 532 nm o 785 nm. Dispone di un corpo lungo 76,2 mm in acciaio inossidabile 316L con diametro esterno di 12,0 mm e una finestra al vetro di quarzo, sigillata con anello di tenuta in caucciù perfluorato. Distanza di lavoro 5,0 mm in aria. Utilizzabile a temperature da -55 °C a 200 °C. La guarnizione è impermeabile a bassa pressione (1 bar).