

# Espectroscopía Raman portátil para el estudio de polimorfos y la monitorización de transiciones polimórficas

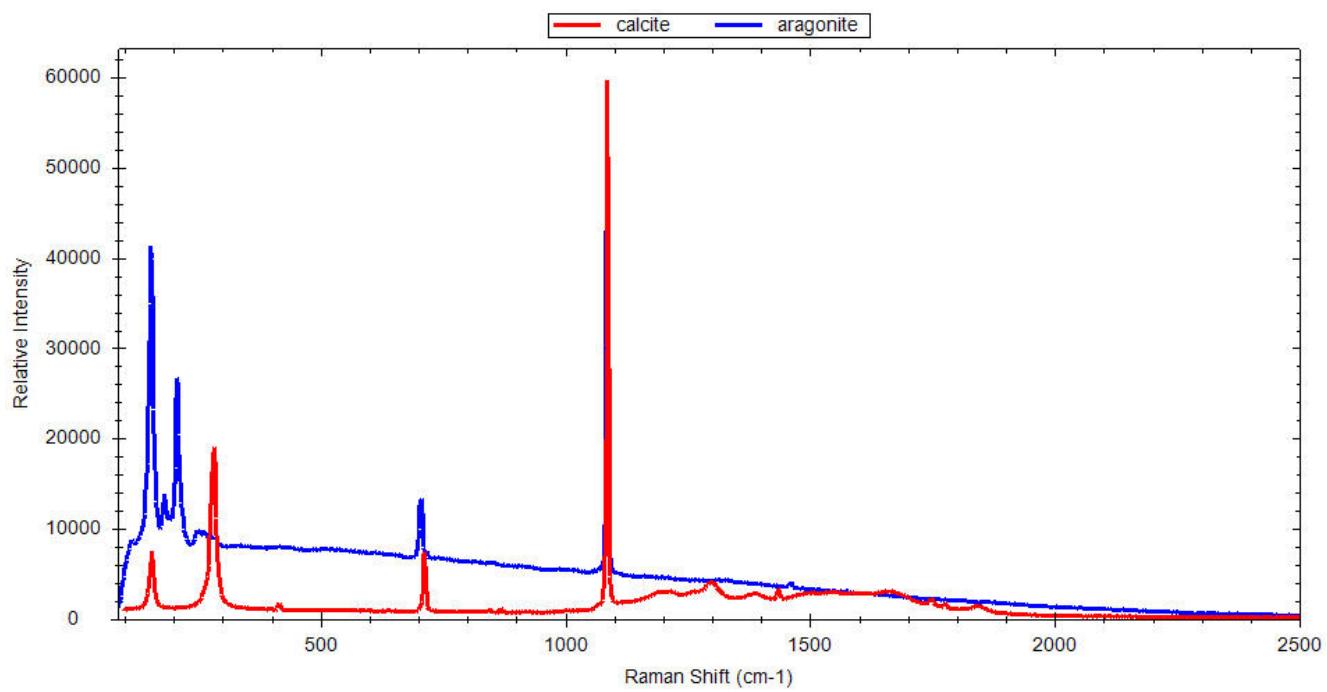
Los materiales pueden existir en diferentes formas polimórficas, lo que significa que su estructura cristalina puede variar, aunque tengan la misma composición química. Los polimorfos existen en materiales orgánicos e inorgánicos, incluidos los óxidos metálicos y la sílice (cuarzo). Diferentes polimorfos tienen diferentes estabilidades y pueden formarse preferentemente basándose en el proceso de cristalización. El polimorfismo es importante en los productos farmacéuticos porque la eficacia de un fármaco puede verse afectada sustancialmente en función de la solubilidad de las diferentes formas cristalinas.

La espectroscopía Raman se utiliza para la caracterización de materiales mediante el análisis de vibraciones y rotaciones simétricas moleculares o cristalinas que son excitadas por un láser, y exhiben vibraciones específicas a los enlaces moleculares y estructuras cristalinas en las moléculas. Debido a su excelente especificidadpectral, la tecnología Raman es una herramienta valiosa para distinguir diferentes polimorfos y también se puede utilizar en el

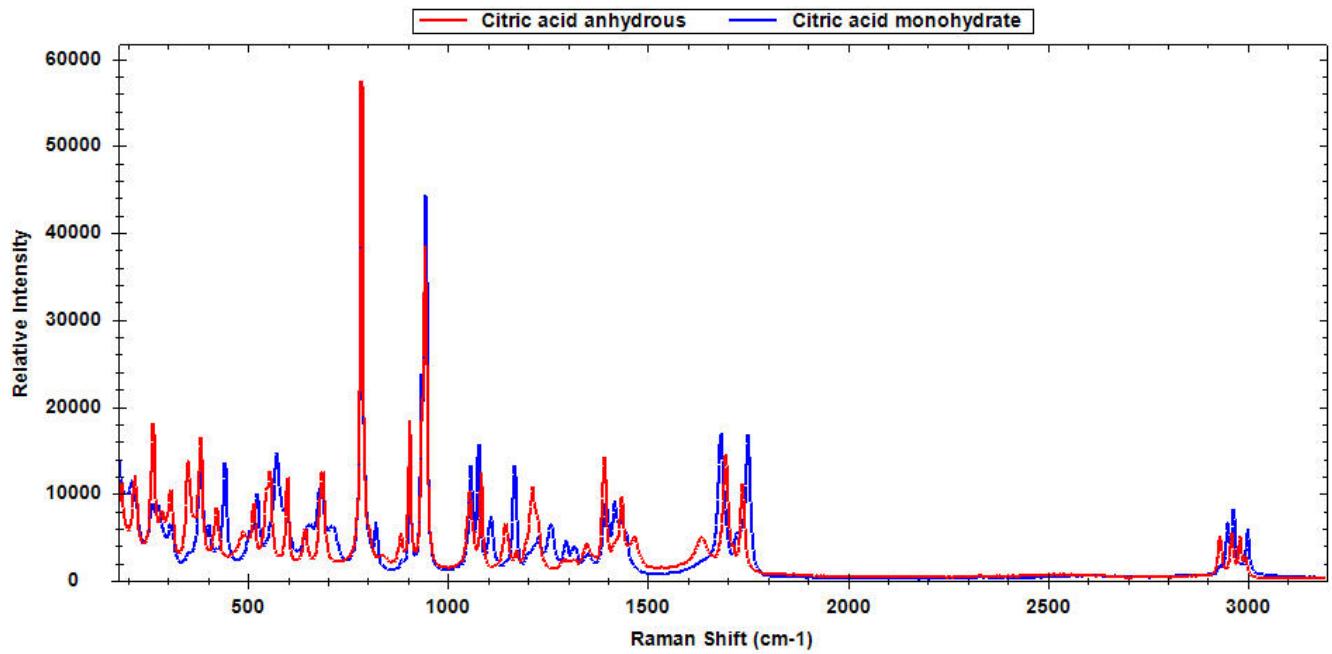
estudio de formas de solvatos, así como en la cinética de transiciones polimórficas y procesos de cristalización.<sup>1-4</sup>].

Raman se puede utilizar para mediciones *in situ* como una herramienta PAT (tecnología analítica de procesos) para el monitoreo continuo en línea de reacciones químicas, así como transformaciones de polimorfos. Los sistemas Raman portátiles son una herramienta excelente en la identificación rápida de polimorfos que exhiben distintas diferencias espectrales debido a la diferente disposición de las moléculas en el cristal. Portable Raman es especialmente beneficioso en el desarrollo de procesos donde se determinan la formación, la estabilidad y el cribado polimórfico debido a su pequeña escala compacta y su facilidad de instalación y uso.

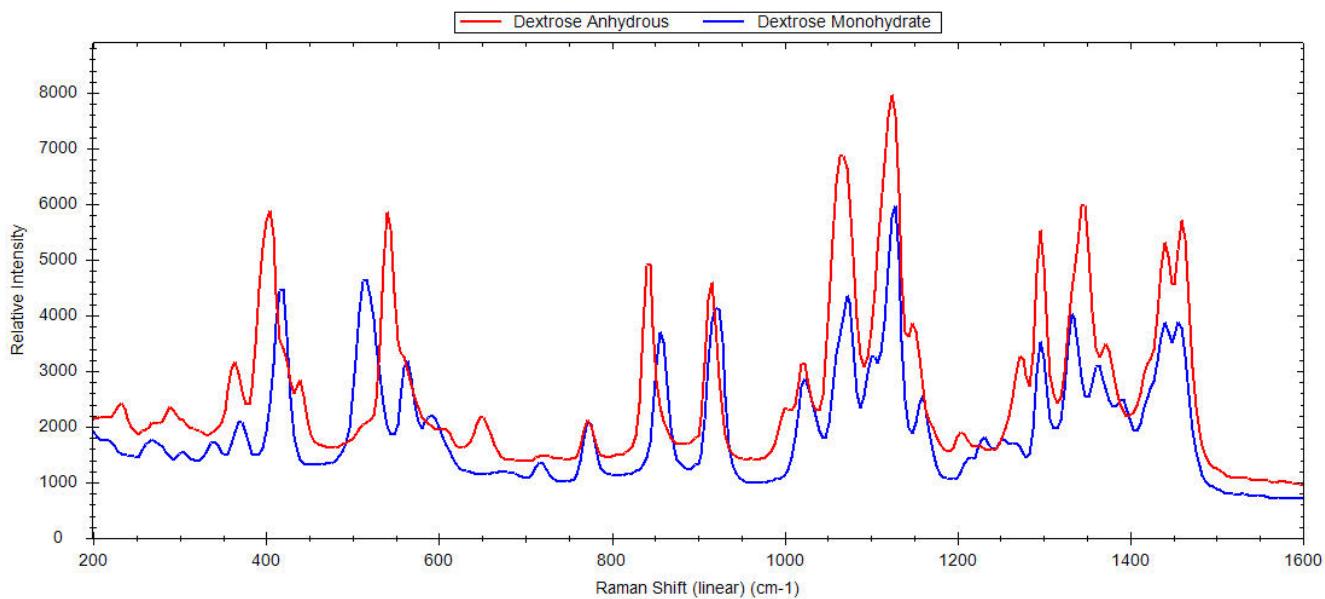
Los espectros Raman de varios polimorfos se muestran en **Figuras 1-3** para ilustrar cuán distintos son los espectros Raman para estos pares polimórficos: carbonato de calcio (aragonito y calcita), ácido cítrico y dextrosa.



**Figure 1.** Espectros raman de dos polimorfos de carbonato de calcio: calcita y aragonito



**Figure 2.** Espectros Raman de polimorfos de ácido cítrico



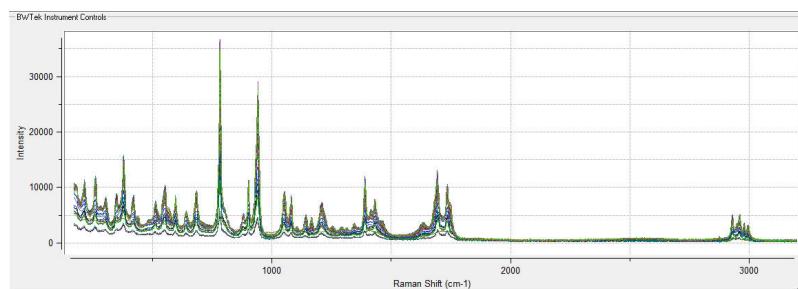
**Figure 3.** Espectros Raman de dextrosa anhidra y dextrosa monohidrato

En este trabajo se muestra la capacidad de Raman portátil como herramienta de monitoreo de procesos basada en el uso de i-Raman Plus de B&W Tek. Las mediciones se realizaron con i-Raman Plus portátil equipado con un CCD sensible retroiluminado enfriado por TE, así como con un láser CleanLaze® patentado excitado a 785 nm con una potencia de salida máxima de 300 mW, que cubre el rango espectral de 175-3200 cm<sup>-1</sup>. Una sonda Raman de grado de laboratorio de eje largo se coloca sobre la superficie de la muestra, a una distancia de trabajo de 5 mm, de modo que el láser esté bien enfocado como un punto. Los datos se recogieron con un tiempo de adquisición de 15-30 segundos con una potencia de láser de 300 mW.

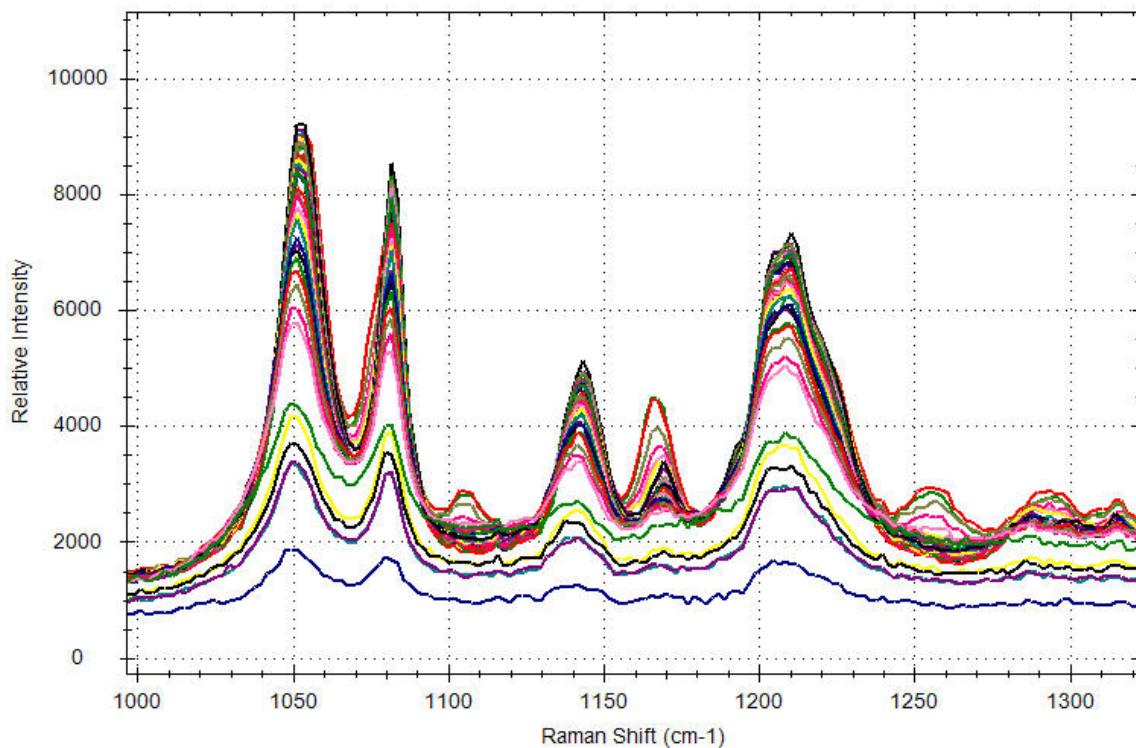
El ácido cítrico, un aditivo alimentario bien conocido, se selecciona aquí como un sistema modelo para estudiar el polimorfismo basado en dos de sus fases cristalinas sólidas: monohidrato y anhidro, que cristalizan del agua a diferentes temperaturas.<sup>4]</sup> El ácido cítrico monohidratado y el ácido cítrico anhidro se adquirieron de Sigma-Aldrich. La transición de la forma monohidratada a la anhidra se realizó calentando el polvo sólido desde temperatura

ambiente hasta 80 °C.

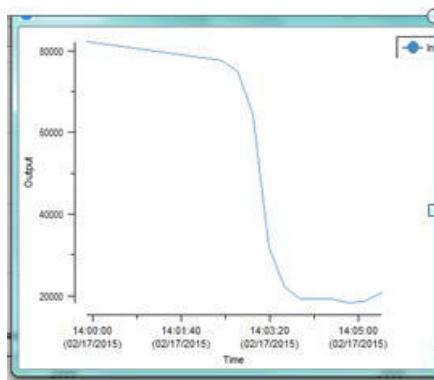
El monitoreo en tiempo real y la tendencia de la transición polimórfica del ácido cítrico se realizaron utilizando el software BWSP-21pt11 de B&W Tek. Esto permite la recopilación continua de datos y la tendencia en función de la evolución de las puntuaciones de PCA, los modelos quimiométricos o las tendencias de datos. Como el interés aquí es seguir la transición (sin cuantificar la cantidad de formas en el sistema durante este proceso) usamos la tendencia de la desaparición del pico de monohidrato a 1108 cm<sup>-1</sup> y formación de la forma anhidra con el cambio de intensidad del nuevo pico a 1146 cm<sup>-1</sup>. Hay otros picos específicos de la forma de monohidrato que incluyen 442, 820, 1167, 1260 y 2950 cm<sup>-1</sup> y para la forma anhidra a 1635, 2932 y 2982 cm<sup>-1</sup> que podría usarse fácilmente para marcar la tendencia de la transición. En **Figura 4**. En la vista ampliada de la región espectral utilizada para tendencia máxima, los cambios espectrales en la transición de fase son evidentes en **Figura 5**. La tendencia de la desaparición del pico de monohidrato que se generó en tiempo real durante la recopilación de datos se da en **Figura 6**.



**Figure 4.** Superposición de espectros Raman recopilados cada 15 segundos durante el aumento de temperatura para inducir la transición de monohidrato a anhidro en ácido cítrico



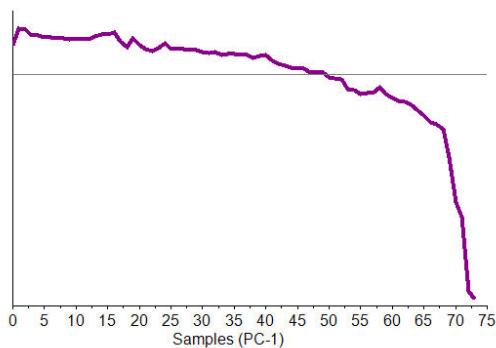
**Figure 5.** Vista ampliada de los espectros Raman recopilados durante la transición de fase del ácido cítrico



**Figure 6.** Tendencia del área del pico Raman de 1108 cm<sup>-1</sup> monohidrato de ácido cítrico, durante el aumento de la temperatura desde la temperatura ambiente hasta 80 °C

Debido a que los cambios espectrales relacionados con el cambio de monohidrato a ácido cítrico anhídrico no se limitan a cambios discretos, se puede capturar un enfoque más holístico utilizando análisis de datos multivariados, que refleje los cambios espectrales sistemáticos con el aumento de temperatura mediante el análisis de componentes principales (ACP). Mediante el análisis PCA en todo el rangopectral, se encuentra que el primer componente

principal explica el 90 % de la variación de los datos en el transcurso de los 75 espectros recopilados. Un gráfico de líneas de la puntuación de PC-1 frente al espectro de la muestra muestra la misma tendencia que se observa al seguir un solo pico y refleja los cambios en el espectro Raman con la conversión del monohidrato a la forma anhidra. **Figura 7** muestra el gráfico de las puntuaciones PC-1.



**Figure 7.** Gráfico de puntuación PC-1 del análisis PCA de rangopectral completo de 75 espectros recopilados durante el experimento de temperatura

Aquí mostramos algunos ejemplos del valor de la espectroscopía Raman para monitorear e identificar diferentes polimorfos. Usamos el i-Raman Plus portátil con el software BWSP-21pt11 para el

monitoreo continuo y la tendencia de la transición de monohidrato a ácido cítrico anhídrico, con espectros recolectados cada 15 segundos a medida que aumentaba la temperatura.

## REFERENCIAS

1. E. Smith y G. Dent, espectroscopía Raman moderna: un enfoque práctico, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ, 2005.
2. J. Huang y M. Dalí, J. Farmacia y análisis biomédico. 86(2013) 92-99.
3. METRO. Steindl y otros, Chem. Ing. y Procesamiento 44(2005) 471-475.
4. A. Caillet, F. Puel, G. Fevotte, Chem. Ing. y Procesamiento 47(2008) 377-382.

## CONTACT

Metrohm Hispania  
Calle Aguacate 15  
28044 Madrid

[mh@metrohm.es](mailto:mh@metrohm.es)

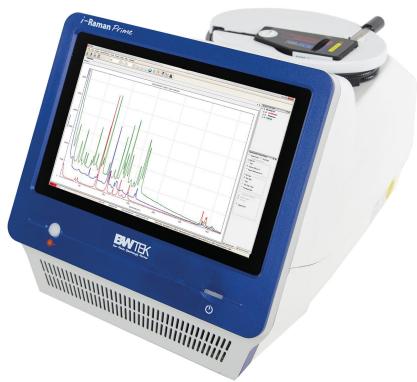
## CONFIGURACIÓN



### Espectrómetro Raman portátil i-Raman Plus 785S

El i-Raman® Plus 785S forma parte de nuestra serie premiada de espectrómetros Raman portátiles i-Raman con nuestra innovadora tecnología de espectrómetro inteligente. Este espectrómetro Raman portátil utiliza un detector equipado con una matriz de CCD con una alta eficiencia cuántica, refrigeración termoeléctrica y elevado rango dinámico, y proporciona un funcionamiento excepcional con poco ruido, incluso con tiempos de integración de hasta 30 minutos. Por lo tanto, también se pueden medir las señales Raman débiles.

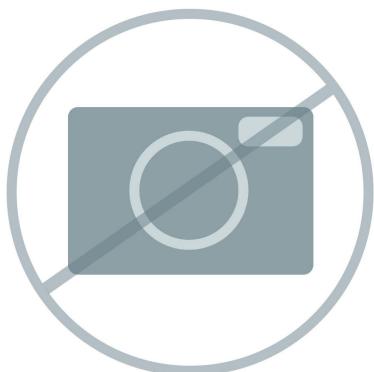
El i-Raman Plus 785S ofrece una combinación única de amplio rango espectral y alta resolución con configuraciones que permiten medidas de  $65\text{ cm}^{-1}$  a  $3350\text{ cm}^{-1}$ . El pequeño tamaño del sistema, su diseño ligero y su bajo consumo de energía permiten el análisis Raman en el ámbito de investigación en todas partes. El i-Raman Plus está equipado con una sonda de fibra óptica para facilitar el muestreo y se puede utilizar con un soporte de cubeta, un microscopio de vídeo, un carro de rodillos dobles XYZ con soporte de sonda y nuestro software de análisis multivariado BWIQ® y el software de identificación BWID®. Con el i-Raman Plus, siempre tendrá una solución Raman de alta precisión para el análisis cualitativo y cuantitativo.



### Espectrómetro Raman portátil i-Raman Prime 785S

El i-Raman® Prime 785S es un sistema Raman de alto rendimiento, bajo nivel de ruido y totalmente integrado, con ordenador tipo tableta y sonda de fibra óptica incorporados. Este espectrómetro Raman portátil utiliza un detector equipado con una matriz de CCD con alta eficiencia cuántica, congelación termoeléctrica (-25 °C) y alto rango dinámico para proporcionar análisis Raman en el ámbito de investigación, incluidas la cuantificación e identificación en tiempo real. El alto rendimiento proporciona espectros Raman con una excelente relación señal/ruido, lo que permite la medida de procesos rápidos e incluso de las señales Raman más débiles para poder detectar también sutiles diferencias en las muestras.

El i-Raman Prime 785S tiene un diseño móvil y una combinación única de un amplio rango espectral y una alta resolución, de modo que permite realizar medidas desde  $150\text{ cm}^{-1}$  hasta  $3350\text{ cm}^{-1}$ . El i-Raman Prime puede funcionar con una batería recargable y, por lo tanto, es fácil de transportar. De este modo, pueden llevarse a cabo en cualquier lugar análisis Raman de gran precisión, elevado valor cuantitativo y alta calidad en el ámbito de investigación. El sistema está optimizado para el uso con nuestra tecnología STRaman® para el análisis a través de embalajes no transparentes.



### Eje sumergible para aparatos Raman portátiles

Eje sumergible opcional para sondas Raman BAC100/BAC102 con una longitud de onda de excitación de 532 nm o 785 nm. Presenta un cuerpo de acero fino 316L de 76,2 mm de largo con un diámetro exterior de 12,0 mm y una ventana de vidrio de cuarzo sellada con una junta tórica de caucho perfluorado. Distancia de trabajo de 5,0 mm en aire. Puede utilizarse a temperaturas desde -55 °C hasta 200 °C. La junta es hermética a los líquidos a baja presión (< 1 bar).