

NOTA APLIKACYJNA – JAGIELLOŃSKIE CENTRUM INNOWACJI

DYSTRYBUCJA SUBSTANCJI AKTYWNYCH W TABLETCE PRZY UŻYCIU TECHNIKI TOPOGRAFICZNEGO OBRAZOWANIA RAMANOWSKIEGO

dr Emilia Staniszewska-Ślęzak*

*Laboratorium Obrazowania, Jagiellońskie Centrum Innowacji; ul. Bobrzyńskiego 14, 30-348 Kraków

WSTĘP

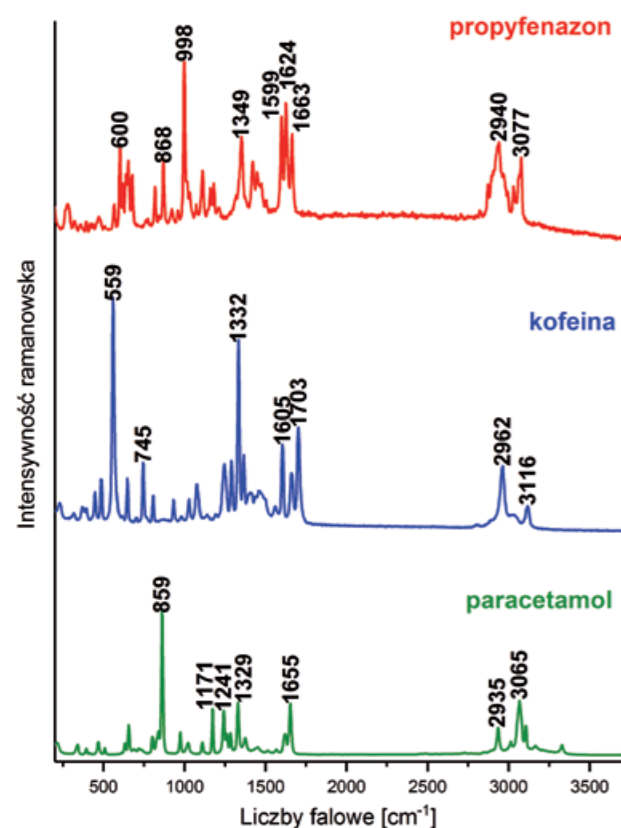
Spektroskopia ramanowska od kilku lat jest wykorzystywana jako narzędzie w przemyśle farmaceutycznym. Ma ona zastosowanie do szybkiej identyfikacji związków w analizie mieszanin leków, zarówno substancji czynnych, jak i pomocniczych. Pozwala na identyfikację zanieczyszczeń, charakterystykę preparatów oraz zrozumienie procesów mieszania materiałów farmaceutycznych¹⁻³. Celem przeprowadzonych badań było pokazanie możliwości aplikacyjnych techniki topograficznego obrazowania ramanowskiego. Przedmiotem badania była dostępna komercyjnie tabletki, która posiada trzy główne substancje aktywne: paracetamol, propyfenazon oraz kofeinę.

CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

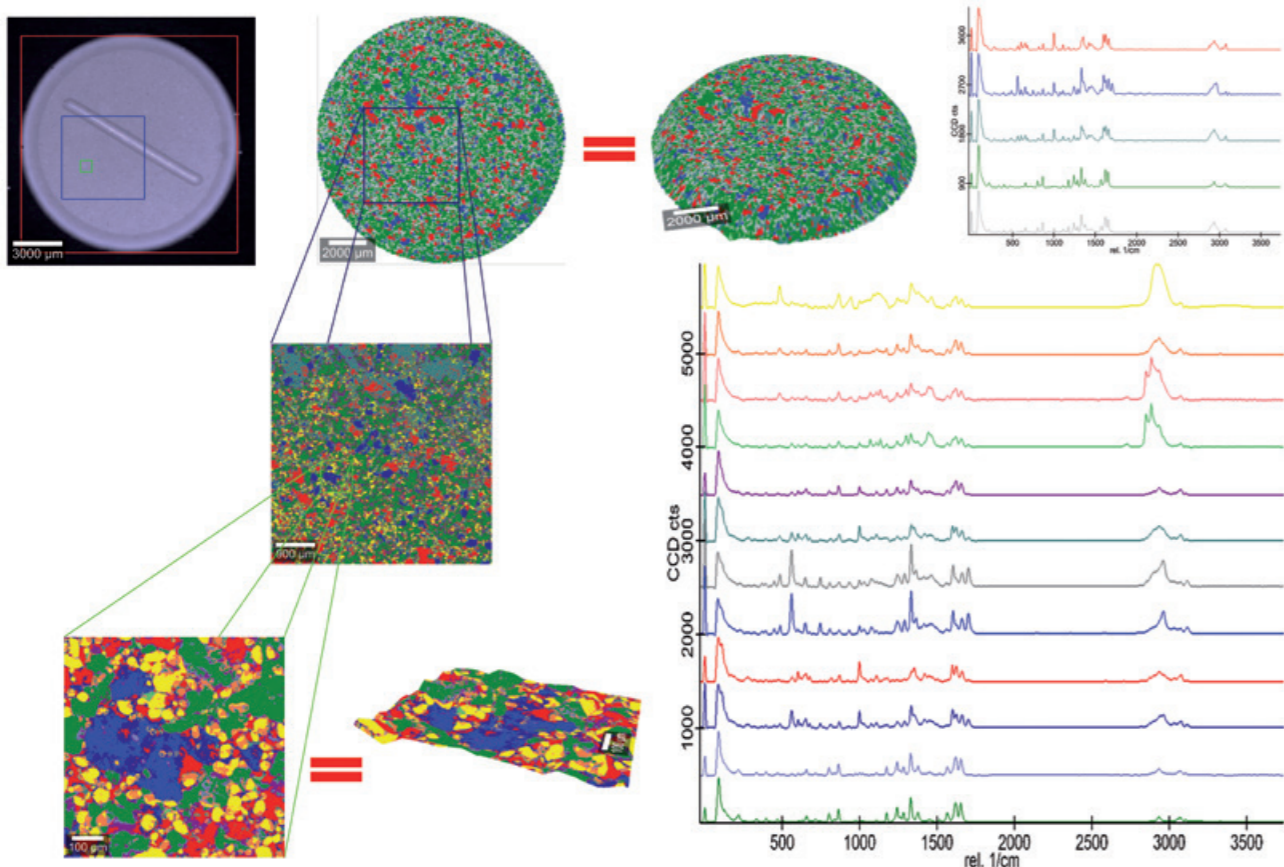
Pomiary widm ramanowskich standardów API, jak i mapowanie ramanowskie tabletki z odwzorowaniem powierzchni, zostały wykonane na spektrometrze WITecalpha 300 wyposażonym w mikroskop konfokalny, przystawkę TrueSurface i detektor EMCCD do ultra szybkiego i czułego obrazowania. Pomiary wykonano dla linii laserowej: 532 nm i obiektywu 20x (Zeiss, NA=0.4). Rozdzielczość spektralna wynosiła ok. 3 cm^{-1} , a widma rejestrowane były w zakresie 0-3600 cm^{-1} . Pomiary standardów: paracetamolu, kofeiny oraz propyfenazonu, pomiary oraz mapowanie tabletki poprzedzone pomiarami odwzorowania powierzchni przy zastosowaniu profilometru zostały wykonane przy zoptymalizowanych parametrach pomiarowych zapewniających wysoką jakość otrzymanych wyników.

WYNIKI I DYSKUSJA

Na *Rysunku 1* zestawiono widma ramanowskie dla trzech API: paracetamolu, propyfenazonu oraz kofeiny. Na podstawie przedstawionych widm można wskazać, że pasma markerowe są położone przy następujących liczbach falowych: 2935, 1655, 1329, 859 cm^{-1} dla paracetamolu, 2962, 1703, 1332, 559 cm^{-1} dla kofeiny, 3077, 1663, 1624, 1599, 998, 600 cm^{-1} dla propyfenazonu. Na podstawie pasm markerowych substancje te były identyfikowane w badanej tabletki oraz możliwe było przedstawienie dystrybucji poszczególnych składników.



Rysunek 1. Zestawienie widm ramanowskich dla: paracetamolu, kofeiny oraz propyfenazonu, zarejestrowane przy użyciu linii wzbudzającej 532 nm.



Rysunek 2. Rozkład komponentów tabletki w wybranych obszarach mapowania wraz z zestawieniem widm średnich z klas z analizy K-średnich (kolor widma odpowiada kolorowi klasy).

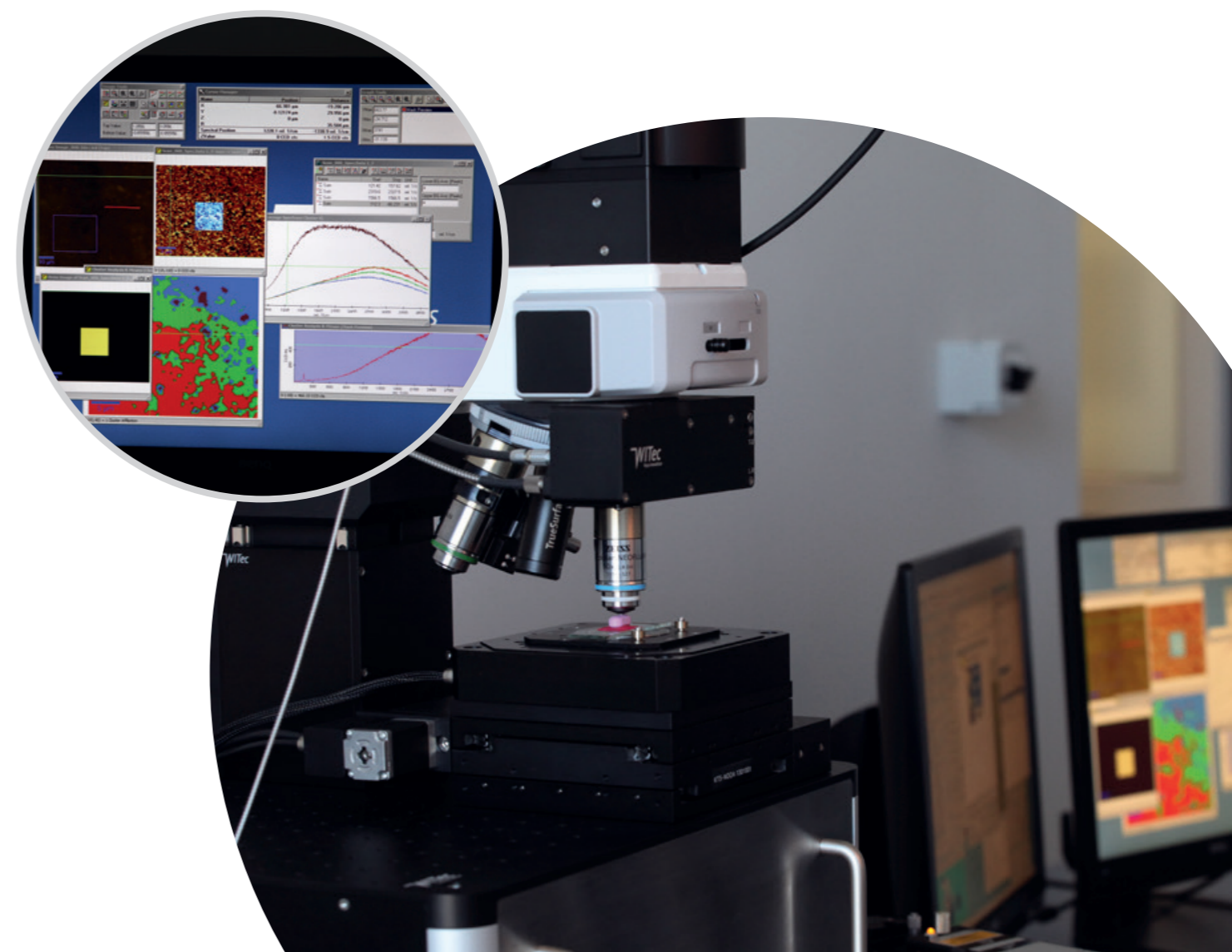
Tabletka została zmapowana z różną rozdzielczością. Wyniki przedstawiono na *Rysunku 2*. Jak zostało przedstawione na *Rysunku 2* pomiary można wykonać zarówno dla całej tabletki jak również dla jej fragmentów (otrzymując wyniki z dużo lepszą rozdzielczością, a tym samym bardziej szczegółowe). Wykorzystując odwzorowanie powierzchni wyniki można również przedstawić w formie 3D, jak jest to zaprezentowane.

Przy zastosowaniu metody analizy K-średnich wskazano 12 klas w badanym najmniejszym obszarze. Oprócz trzech głównych substancji aktywnych: paracetamolu (klasa zielona), kofeiny (klasa niebieska) i propyfenazonu (klasa czerwona) zidentyfikowano inne substancje pomocnicze/wypełniające znajdujące się w tabletkie takie jak: kwasy tłuszczowe oraz skrobię. Należy podkreślić fakt, iż żadna z tych substancji nie występuje samodzielnie tylko współistnieje z API. Kwasy tłuszczowe zidentyfikowano w klasach oznaczonych kolorami: seledynowym (mieszanina kwasów tłuszczowych i paracetamolu) oraz brzoskwińowym (mieszanina skrobi, kwasów tłuszczowych oraz paracetamolu). Natomiast skrobia występuje w klasach oznaczonych na *Rysunku 2* kolorami: żółtym (głównie skrobia z niewielkim dodatkiem paracetamolu),

pomarańczowym (mieszanina paracetamolu i skrobi), szarym (mieszanina kofeiny i skrobi). Ponadto, wykorzystując analizę chemometryczną wskazano współistnienie ze sobą API w różnych proporcjach. Można wskazać następujące klasy: fioletową, turkusową, granatową i jasnoszarą, które zostały przypisane odpowiednio do mieszanin: paracetamolu i propyfenazonu, propyfenazonu i kofeiny, kofeiny i propyfenazonu oraz paracetamolu i kofeiny.

PODSUMOWANIE

Przeprowadzone mapowanie ramanowskie pozwoliło na identyfikację wszystkich substancji aktywnych w tabletkie, niezależnie od mapowanego obszaru. Zmniejszając mapowany obszar, a tym samym poprawiając rozdzielczość przestrzenną przy wykorzystaniu metod chemometrycznych analizy danych wskazano rozmieszczenie API oraz substancji pomocniczych w tabletkie. Wskazano obszary współistnienia niektórych substancji ze sobą na skutek procesu mieszania. Zastosowanie profilometru pozwoliło na odwzorowanie powierzchni badanej tabletki przy jednoczesnym wskazaniu dystrybucji substancji znajdujących się w składzie badanej próbki.



LITERATURA

1. P. P. Kalantri, R. R. Somani, D. T. Makhija, *Der Chemica Sinica*, 2010, 1, 1-12.
2. A. Paudel, D. Rajjada, J. Rantanen, *Advanced Drug Delvery Reviews*, 2015, 89, 3-20.
3. S. Šašić, *Analityca Chemica Acta*, 2008, 611, 73-79.

KONTAKT

dr Emilia Staniszewska-Ślęzak
Kierownik Laboratorium Obrazowania

K: +48 515 474 671

E: emilia.staniszewska@jci.pl

Jagiellońskie Centrum Innowacji Sp. z o.o.
ul. Bobrzyńskiego 14, 30-348 Kraków

Projekt został zrealizowany w ramach programu
Krajowy Naukowy Ośrodek Wiodący (KNOW).



Treść niniejszej noty jest rozpowszechniana na
licencji Creative Commons Użycie niekomercyjne
– Bez Utworów Zależnych 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0)
[https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/
legalcode.pl](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode.pl)

Listopad 2018 r.