

# Fokus Analytik

JUNI 2016

## NMR-Spektroskopie – zuverlässige und kostengünstige Produktcharakterisierungen



Sie benötigen die Aufklärung einer Nebenkomponente, die Strukturbestätigung eines neu synthetisierten Wirkstoffes? Es soll dessen Gehalt bzw. Reinheit bestimmt werden oder Sie möchten Referenzstandards für Ihre Produkte etablieren?

Egal ob es um Forschungsproben, Referenzmaterial, ein Wettbewerbsprodukt, eine Reklamation oder die Produktion eines Pharmawirkstoffes geht: Mit der NMR-Spektroskopie (Nuclear-Magnetic-Resonance-Spektroskopie) können wir in unseren Laboren auf viele Fragestellungen eine zuverlässige und kostengünstige Antwort bieten.

Neben dem Hauptaufgabengebiet der Strukturaufklärung bzw. des Identitätsnachweises ist die Gehaltsbestimmung (qNMR) von Haupt- und Nebenkomponenten mittlerweile eine anerkannte Methode im Pharmaumfeld. Dies wird nicht zuletzt dadurch deutlich, dass dieses Verfahren in der Europäischen Pharmakopöe (Ph. Eur. 2.2.33) sowie der United States Pharmacopeial (USP, Kapitel <761>) explizit beschrieben ist. Insbesondere bei der Charakterisierung von Referenzmaterialien ist die NMR und qNMR daher in unseren Labors eine etablierte Analysetechnik unter Good Manufacturing (GMP).

Als spezielle Technik bieten wir mit der Festkörper-NMR-Spektroskopie auch

die Möglichkeit, Feststoffe zu untersuchen. Relevant ist dies, wenn sich Substanzen nicht lösen oder die Struktur von Polymorphen, Hydraten und Solvaten unterschieden werden sollen.

Auch wenn aus Verfügbarkeits- oder Kostengründen nur eine geringe Substanzmenge des Zielmoleküls zur Verfügung steht, kann die Methode angewendet werden. Damit auch bei geringen Substanzmengen verwertbare Ergebnisse erhalten werden, haben wir in den letzten Jahren in die Erweiterung unserer NMR-Labors investiert. So bietet der Einsatz der Kryoprobe kopftechnologie die Möglichkeit, auch mit geringen Substanzmengen Produkte zu charakterisieren.

### Quantifizierung mittels NMR-Spektroskopie

Als Absolutmethode besitzt die NMR-Spektroskopie den entscheidenden Vorteil gegenüber chromatographischen Methoden, dass ein ganz anderer Referenzstandard als die Substanz selbst zur Quantifizierung verwendet werden kann. Responsefaktoren müssen nicht bestimmt werden. Das ist besonders dann nützlich, wenn in einer frühen Entwicklungsphase noch keine substanzbezogenen Referenzstandards verfügbar sind. Dabei machen die einfache Probenvorbereitung und die kurzen Messzeiten die qNMR zu einer schnellen und kostengünstigen Methode. Als Quantifizierungsstandard setzen ►►

►► wir Standards des National Institute of Standards and Technology (NIST) ein oder Standards, die auf einen NIST-Standard zurückgeführt werden können (zertifiziertes Referenzmaterial gemäß ISO Guide 34). Ein praktisches Beispiel ist hierzu in Abbildung 1 dargestellt. Zur Etablierung von 3-Fluor-Pyridin als Standard wurde eine sechsfache Gehaltsbestimmung gegen Benzoesäure als Quantifizierungsstandard (hier NIST-Standard) durchgeführt.

Aufgrund des völlig eigenständigen Analysenprinzips eignet sich die qNMR

hervorragend zur Kreuzvalidierung von chromatographischen Methoden. Die qNMR ist daher eine sinnvolle Ergänzung zur Charakterisierung von Referenzstandards und gehört für viele unserer Kunden heute bereits zum Standardprüfumfang für Referenzmaterialien.

**Empfindlichkeitssteigerung durch Kryoprobekopftechnologie**

Prinzipiell ist die NMR-Spektroskopie eine eher unempfindliche Methode. Ein Maß dafür ist das Signal-zu-Rauschen. Zur Steigerung der Empfindlichkeit gibt es

mehrere Ansätze, die allerdings andere Nachteile mit sich bringen können. So kann die Verwendung von konzentrierteren Proben zu Löslichkeitsproblemen oder einer Linienverbreiterung führen beziehungsweise aus den bereits genannten Verfügbarkeits- und Kostengründen nicht möglich sein. Die Erhöhung von Messzeiten oder die Verwendung von Geräten mit höheren Feldstärken führen zu einer Kostensteigerung für die entsprechenden Analysen.

Die optimale Lösung ist die Verwendung der Kryoprobekopftechnologie. In Abbildung 2 ist zu erkennen, dass das Signal-zu-Rauschen sich deutlich verbessert, wenn diese Technologie angewendet wird. Dies führt zum Beispiel auf direktem Weg zu einem reduziertem Probenbedarf und bietet die Möglichkeit auch bei nur kleinen Probenmengen von unter 1 mg (0,1 – 0,5mg, je nach Problemstellung) eine Aussage z.B. zur Struktur zu erhalten.

Für die sorgfältige und gewissenhafte Bearbeitung jeglicher Fragestellungen sorgt unser geschultes und erfahrenes Personal. Neben der DIN EN ISO 9001 und 17025 bieten wir auch Untersuchungen unter Gute Labor Praxis (GLP) und GMP in unseren Laboren an. Zu unserer Ausstattung gehören zwei 400 MHz sowie zwei GMP qualifizierte und mit empfindlichen Kryoprobeköpfen ausgestatte 500 und 600 MHz Spektrometer.

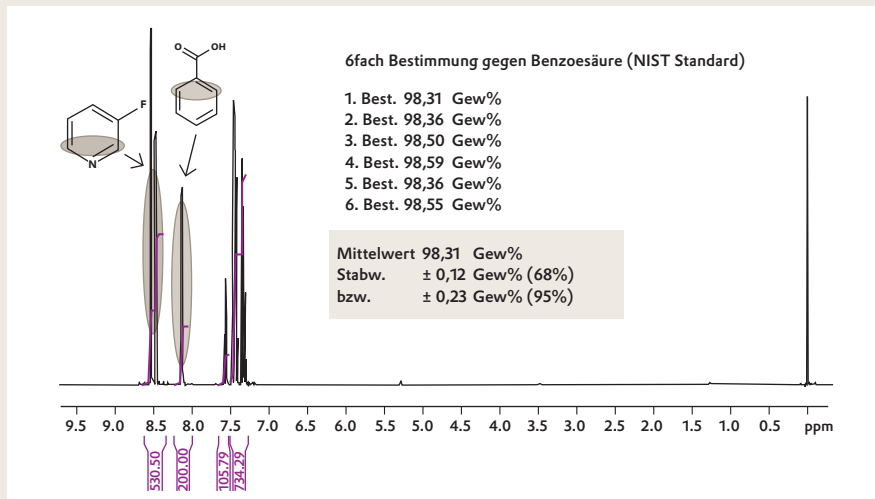


Abbildung 1: Beispiel sechsfache Gehaltsbestimmung von 3-Fluor-Pyridin gegen Benzoesäure als Standard (NIST-Standard) zur Etablierung von 3-Fluor-Pyridin als Sekundärstandard

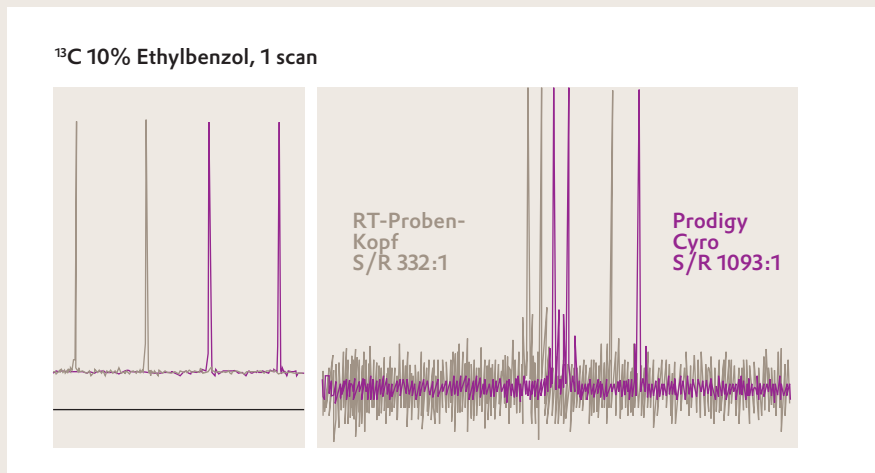


Abbildung 2: Der Kryoprobekopf (lila Signal) verbessert das Verhältnis des Signal-zu-Rauschen im Vergleich zu einem konventionellen Messkopf (graues Signal) deutlich und steigert dadurch die Empfindlichkeit der Messung.

**Gerne erstellen wir Ihnen für Ihre speziellen Fragen ein individuelles Angebot. Bitte sprechen Sie uns an!**

**Impressum**

**Evonik Technology & Infrastructure GmbH**  
 Product Line Analytik

Standort Darmstadt  
 Kirschenallee, 64293 Darmstadt

Standort Hanau  
 Rodenbacher Chaussee 4, 63457 Hanau

Standort Marl  
 Paul-Baumann-Str. 1, 45772 Marl

www.evonik.de/analytik

Kontakt: analytik@evonik.com

Verantwortlicher: Dr. Matthias Janik

Bilder: Evonik

Stand der Information: Juni 2016