

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

**COMENTARIOS**

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2020, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México. Fax: 5207 6890

Correo electrónico: [consultas@farmacoepa.org.mx](mailto:consultas@farmacoepa.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

**Nombre:** \_\_\_\_\_  
**Institución o empresa:** \_\_\_\_\_  
**Teléfono:** \_\_\_\_\_

**Cargo:** \_\_\_\_\_  
**Dirección:** \_\_\_\_\_  
**Correo electrónico:** \_\_\_\_\_

**MONOGRAFÍA NUEVA**

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>MGA 0336. ESPECTROSCOPIA RAMAN</b>		
<b>INTRODUCCIÓN</b>		
Las técnicas analíticas Raman se han implementado cada vez más en diferentes etapas del desarrollo de fármacos y medicamentos, así como en el control de calidad de materias primas y de preparados farmacéuticos. La versatilidad analítica de las técnicas de espectroscopía molecular Raman permiten investigar una amplia diversidad de muestras transparentes, translúcidas, opacas y coloreadas, incluidos sólidos, semisólidos, suspensiones y soluciones.		
La evolución de las técnicas basadas en Raman han progresado desde los espectrómetros de laboratorio tradicionales hasta una amplia gama de láseres miniaturizados y sintonizables, filtros ópticos, espectrógrafos, interferómetros, dispositivos de carga acoplada (CCD), control por		

*"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>microprocesador y sondas Raman. Estos han mejorado las aplicaciones para que la muestra no requiera contacto, sea fácil de procesar y permita el análisis remoto a través de recipientes de vidrio, placas de pocillos e incluso muestras acuosas.</p>		
<p>La espectroscopía Raman se ha utilizado para estudiar varios modos vibracionales de baja frecuencia en sistemas moleculares, analiza los estiramientos simétricos y los cambios en la polarización de una molécula a través de la dispersión inelástica de la radiación que permite identificar y caracterizar la estructura de las moléculas desde la fase gaseosa hasta la sólida, desde las amorfas hasta los cristales; es un método no invasivo que puede ser aplicado en la identificación química y en la determinación de propiedades de estado sólido, es particularmente útil en el análisis de enlaces no polares, grupos funcionales y vibraciones que son simétricas y es menos sensible para enlaces polares y vibraciones asimétricas.</p>		
<p>Existen varias técnicas acopladas con Raman, entre ellas:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microscopía Raman y microscopía Raman confocal (CRM),</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espectroscopía Raman compensada espacialmente (SORS),</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resonancia Raman (RR),</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espectroscopía Raman de superficie mejorada (SERS),</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividad óptica Raman (ROA),</li> </ul>		

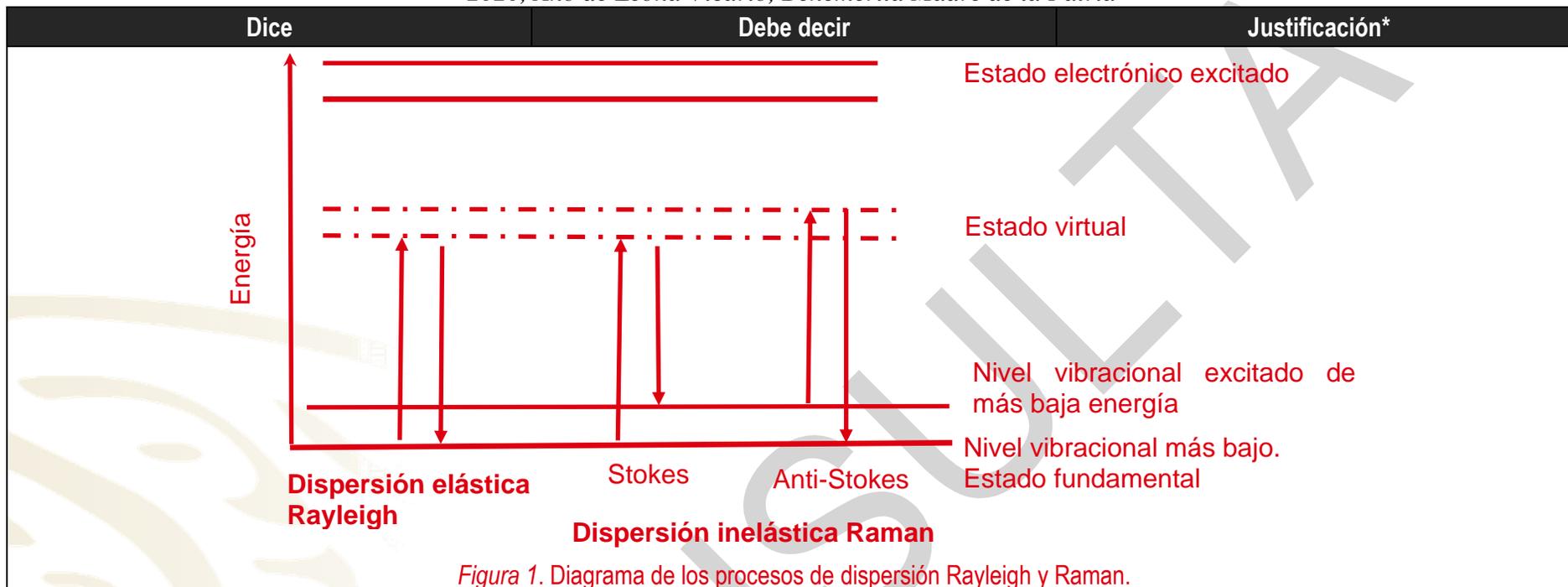
"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espectroscopía Raman anti-Stokes coherente (CARS),</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espectroscopía Raman de aumento de punta (TERS) y</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espectroscopía Raman estimulada (SRS).</li> </ul>		
<b>DEFINICIONES</b>		
<p>Espectro Raman. Gráfico en el que se representa la intensidad de la luz dispersada inelásticamente en función de las energías de desplazamiento. El desplazamiento Raman normalmente se expresa en términos del número de onda (<math>\text{cm}^{-1}</math>) y representa la diferencia de energía entre la energía del fotón incidente y la energía del fotón dispersado inelásticamente.</p>		
<p>Dispersión Raman. Es la dispersión inelástica de la radiación que ocurre por los cambios en la polarizabilidad de los enlaces durante la vibración molecular. Los espectros Raman normales son excitados por radiación que no está en resonancia con las transiciones electrónicas en la muestra.</p>		
<p>Fotoblanqueo. Es la destrucción fotoquímica de un fluoróforo.</p>		
<b>RECOMENDACIONES ESPECIALES</b>		
<p>El problema más importante en la espectroscopía Raman es que el material o las impurezas presentes manifiesten fluorescencia, lo cual puede atenuar completamente la señal de Raman. La fluorescencia se puede evitar al elegir una longitud de onda de excitación más grande. Otros factores importantes por considerar y que afectan negativamente los resultados de la espectrometría</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Raman son el calentamiento, la absorción y el efecto de la polarización de la luz en la muestra.</p>		
<p><b>FUNDAMENTO</b></p>		
<p>Al incidir un haz de luz sobre un gas, líquido o sólido, los fotones generalmente se dispersan con la misma energía o frecuencia de los fotones incidentes (Dispersión elástica o de Rayleigh). Sólo un fotón de alrededor de <math>10^6</math> - <math>10^8</math> fotones que inciden sobre la muestra experimenta una dispersión inelástica (Dispersión Raman), es decir, la luz dispersada es de una frecuencia diferente al de la luz incidente. La diferencia entre la longitud de onda de la luz incidente y la luz dispersada se conoce como desplazamiento Raman y se correlaciona con las vibraciones moleculares en la muestra. Si la luz dispersada presenta energía menor que la luz incidente, es decir, aumenta la longitud de onda y disminuye la frecuencia de la radiación, se llama dispersión Stokes. Por otro lado, si la luz dispersada es de energía mayor, es decir disminuye la longitud de onda y aumenta la frecuencia con respecto a la luz incidente se conoce como dispersión anti-Stokes. Normalmente se analiza la dispersión Stokes.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"



<b>MÉTODO</b>		
<p>La tecnología Raman es un método de identificación de materiales, esto debido a que los espectros Raman al igual que los espectros infrarrojos son como las huellas dactilares de las moléculas. Para desarrollar un método por espectroscopía Raman de transmisión es importante seleccionar un conjunto de muestras de calibración que sea representativo del conjunto de muestras que se pretende analizar mediante dicho método (no sólo en la propiedad a determinar si no todas la propiedades químicas y físicas a las que</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>es sensible la técnica analítica) con un amplio intervalo en la propiedad por analizar, para obtener resultados confiables. Adquirir los espectros de las diferentes muestras para crear una base de datos robusta, también se puede emplear una base de datos proporcionada por el proveedor. Finalmente, en el caso de crear la base de datos, se evalúa la capacidad predictiva del modelo de calibración mediante el análisis de un conjunto de muestras representativas; y, así, si los resultados obtenidos son aceptables comparados con los valores de referencia, el modelo se considera válido. Un esquema general del desarrollo de un método se presenta a continuación. Véase figura 2.</p>		
		
<p>Figura 2. Esquema general del desarrollo de un método Raman.</p>		
<p>De manera general las etapas consideran los puntos siguientes:</p>		
<p>Factibilidad:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿La propiedad de interés se puede determinar?</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de un número pequeño de muestras</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calibración y validación a escala pequeña</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿La aplicación funciona?</li> </ul>		
<p>Calibración:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño experimental</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muestras de la calibración</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos de referencia (por ejemplo: HPLC)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Construcción de un modelo</li> </ul>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*		
<b>Validación</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Muestras independientes</li> <li>Predicciones</li> <li>Comparación con la técnica de referencia (por ejemplo: HPLC)</li> <li>Equivalencia</li> </ul>				
<b>Uso rutinario</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenimiento del método</li> </ul>				
<b>APARATO</b>				
Los equipos de espectroscopía Raman están formados por varios elementos:				
a) Fuente de excitación				
Debido a la necesidad de una radiación monocromática de fuerte intensidad, la fuente de excitación de los equipos Raman son láseres. Normalmente estos son de Ar <sup>+</sup> , He-Ne; así como, los de Nd:YAG. En la <i>tabla 1</i> se muestran los principales láseres utilizados en espectroscopía Raman, sin considerar los láseres UV que se utilizan para aplicaciones especializadas y que presentan varios inconvenientes para las mediciones analíticas generales.				
<i>Tabla 1. Ejemplos de fuentes de excitación (láser).</i>				
Láser $\lambda$ , nm (número entero más cercano)	Tipo	Potencia típica del láser	Intervalo de longitud de onda (Región Stokes, 100 cm <sup>-1</sup> a 3000 cm <sup>-1</sup> )	Observaciones
<b>Láser en la región NIR</b>				
1064	Estado sólido	Hasta 3 W	1075 a 1563	Comúnmente usados en FT-Raman

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice		Debe decir		Justificación*
830	Diodo	Hasta 300 mW	827 a 980	Típicamente limitado a 2000 cm <sup>-1</sup> porque la respuesta espectral CCD.
785		Hasta 500 mW	791 a 1027	Láser más utilizado en Raman dispersivo
<b>Láser λ, nm (número entero más cercano)</b>	<b>Tipo</b>	<b>Potencia típica del láser</b>	<b>Intervalo de longitud de onda (Región Stokes, 100 cm<sup>-1</sup> a 3000 cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Riesgo de fluorescencia</b>
<b>Láser en la región visible</b>				
632.8	He-Ne	Hasta 500 mW	637 a 781	Bajo
532	Doble (Nd:YAG)	Hasta 1 W	535 a 632.8	Alto
514.5	Ar <sup>+</sup>		517 a 608	
488-632.8			490 a 572	
b) Enfoque de muestra y recolección de la luz dispersada				
Se requiere una óptica adecuada (lentes, espejos) que permitan dirigir la luz monocromática a la muestra y que colecten de forma eficaz la luz dispersada para dirigirla al espectrómetro.				
c) Dispositivo de muestreo				
Son posibles diversos arreglos para el muestreo como interfaces ópticas directas, microscopios, sondas basadas en fibras ópticas, cámaras para muestras. La selección del dispositivo de muestreo dependerá del analito y la muestra. Sin embargo, hay que considerar factores tales como: volumen				

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de la muestra, velocidad de la medición, seguridad del láser y la reproducibilidad de la presentación de la muestra que se deben de evaluar para la optimización del dispositivo de muestreo para cualquier aplicación.</p>		
<p>d) Dispositivo de filtrado</p>		
<p>Una vez que la radiación dispersada entra en el espectrómetro se hace necesario separar la dispersión elástica (Rayleigh), que es mayor en varios ordenes de magnitud respecto de la señal inelástica (Raman), por eso la señal elástica tiene que eliminarse antes de su llegada a los detectores. Para ello se han utilizado monocromadores, que, si bien reducen esta señal elástica, también diluye la señal que llega al detector al reducir el número de fotones. Recientemente se han utilizado filtros holográficos tipo Notch. Estos filtros se intercalan en la trayectoria del haz dispersado en su camino al detector. Los filtros holográficos se fabrican específicamente para una longitud de onda. La forma de operar de un filtro holográfico es que no permite el paso de la radiación para la que es específico, reflejándolo, y resulta transparente para cualquier radiación que no posea la longitud de onda de trabajo.</p>		
<p>e) Detectores</p>		
<p>La señal de Raman es muy débil, por lo que el registro de la señal no es un proceso sencillo. Actualmente existen sistemas de detección que permiten librar este problema. Los dispositivos de</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>detección de acoplamiento de carga (CCD, por sus siglas en inglés) son detectores ópticos basados en semiconductores de silicio-metal que se han convertido en el principal sistema de detección en los instrumentos dispersivos. El CCD tiene su máxima capacidad de respuesta cuando se combina con (He-Ne, 632.8 nm) o cuando se usa un láser de diodo a 785 nm. Los instrumentos FT Raman generalmente usan detectores de canal único de germanio o indio-Galio-Arsénico (InGaAs). Estos detectores se utilizan cuando se irradian muestras con láseres en la región espectral NIR (habitualmente el láser de Nd:YAG, que emite a 1064 nm).</p>		
<p>f) Calibración</p>		
<p>En cualquier análisis espectroscópico las lecturas de la frecuencia e intensidad deben de ser confiables, por esta razón es necesario realizar un control del desempeño del instrumento o calibrar el equipo antes de efectuar los espectros. La calibración de los equipos Raman consta de tres componentes: longitud de onda primaria (eje x), longitud de onda del láser e intensidad (eje y) de la señal.</p>		
<p>Para llevar a cabo la calificación y/o la comprobación del desempeño del equipo se llevan a cabo pruebas con base en a las instrucciones del fabricante en un periodo dependiente del uso del aparato.</p>		
<p>Número de onda</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La calibración del eje x longitud de onda primaria en equipos FT-Raman se mantiene con un láser interno (He-Ne), está se realiza o verifica con frecuencia durante el funcionamiento normal e incluso más a menudo cuando se trabaja en alta resolución. En todos los instrumentos disponibles para mediciones analíticas, el proveedor ofrecerá un procedimiento de calibración del eje "x" que se puede ejecutar por el usuario. Para los sistemas dispersivos Raman, se recomienda una calibración basada en múltiples líneas de emisión atómica. La validez de este método de calibración se verifica después de la calibración de la longitud de onda del láser utilizando un estándar de desplazamientos Raman disponible, como SRef de los compuestos siguientes: poliestireno estandarizado, paracetamol (para calificación de equipo, forma monoclínica I) o ciclohexano. Se deben de escoger un mínimo de 3 desplazamientos de número de onda. Véase la siguiente tabla.</p>		

Tabla 2. Criterios aceptados para los desplazamientos de los números de onda (y tolerancias aceptadas) de SRef de pPoliestireno, aAcetaminofen (paracetamol) y ciclohexano

	Desplazamiento del número de onda <sup>a</sup> (cm <sup>-1</sup> )	Tolerancias	
		Equipo de mesa	Equipo portátil
Poliestireno <sup>b</sup>	620.9	± 1.5	± 2.5
	1001.4	± 1.5	± 2.0
	1031.8	± 1.5	± 2.0
	1602.3	± 1.5	± 3.0
	3054.3	± 3.0	NA <sup>e</sup>

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*	
Paracetamol <sup>c</sup>	797.2	± 1.5	± 2.5
	857.9	± 1.5	± 2.0
	1168.5	± 1.5	± 2.0
	1236.8	± 1.5	± 2.0
	1323.9	± 1.5	± 2.5
	1648.4	± 1.5	± 3.0
	2931.1	± 2.0	NA <sup>e</sup>
Ciclohexano <sup>d</sup>	801.3	± 1.5	± 2.5
	1028.3	± 1.0	± 2.0
	1266.4	± 1.0	± 2.0
	1444.4	± 1.0	± 2.5
	2852.9	± 2.0	± 3.0
<p><sup>a</sup> Guía para desplazamientos Raman de estándares para la calibración de espectrómetros (ASTM E 1848).  <sup>b</sup> Película de poliestireno (76 µm), gránulos (NIST 706a) o barras.  <sup>c</sup> Paracetamol para calificación de equipo CRS (representa la forma monoclinica I)  <sup>d</sup> Ciclohexano (material de referencia)            N.A. Más allá del alcance del detector.</p>			
Para los espectrómetros dispersivos que usan diferentes rejillas para obtener diferentes resoluciones espectrales, la escala del número de onda se debe de verificar a la misma resolución óptica a la que se realizará la medición de las muestras. En todas las rejillas usadas para las mediciones Raman se deberían verificar la exactitud del desplazamiento Raman.			
Longitud de onda láser			
La variación de la longitud de onda del láser puede impactar en la precisión fotométrica (señal) de un instrumento. La longitud de onda del láser debe confirmarse para asegurar que la posición o			

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>posiciones de los desplazamientos Raman son exactos en los instrumentos FT Raman y dispersivos. Se pueden utilizar los mismos materiales de referencia de la <i>tabla 2</i>, que se pueden comprar con proveedores apropiados.</p>		
<p>Algunos instrumentos cuentan con un estándar Raman interno y un programa para realizar esta calibración, si no es así, se puede realizar manualmente siguiendo las instrucciones de los proveedores.</p>		
<p>Verificación de la escala respuesta-intensidad</p>		
<p>La intensidad absoluta y relativa de las bandas de Raman son afectadas por las variaciones en distintos factores tales como: polarización de la luz irradiada, polarización de la luz dispersada Raman, intensidad de la luz irradiada, respuesta del instrumento, geometría y enfoque de la muestra, densidad del empaquetado (muestras sólidas), índice de refracción (n) o cambio de n (<math>\Delta n</math>) entre el analito y el ambiente, tamaño y distribución de la partícula en una muestra, sección transversal de dispersión y sección transversal de absorción. Los criterios de aceptación dependerán de la aplicación. Algunos fabricantes de espectrómetros Raman usan estándares de luz blanca o vidrio luminiscente para calibrar la respuesta, además de un programa apropiado para efectuar esta calibración.</p>		
<p>Si el fabricante no proporciona un procedimiento o un método, el usuario puede realizar la tarea utilizando una fuente obtenida certificada y un programa apropiado. Si se utiliza el método de un</p>		

*"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>fabricante, se debe prestar atención al procedimiento de calibración y a la validez de la fuente. El usuario deberá obtener una documentación apropiada del fabricante para garantizar el proceso de calibración.</p>		
<p>Se recomienda la validación funcional detallada utilizando estándares de referencia externos para demostrar la aptitud instrumental de los instrumentos de laboratorio, incluso para aquellos que tengan un sistema interno de calibración. Para instrumentos instalados en una ubicación del proceso o en un reactor donde no sea posible colocar de manera rutinaria un estándar externo, incluidos aquellos instrumentos que utilicen un sistema interno de calibración, se deberá evaluar periódicamente el desempeño relativo de un sistema interno de calibración frente a uno externo. El objetivo de esta prueba es detectar los cambios en los componentes (p. ej., lentes o sonda de fibra óptica del proceso entre otros) que podrían no haber sido incluidos en el método de calibración interna.</p>		
<p><b>g) PREPARACIÓN DE LA MUESTRA</b></p>		
<p>La preparación es versátil. Los líquidos, gases y sólidos pueden colocarse en recipientes de plástico y vidrio, en el caso de trabajar con Raman-UV se requerirá el uso de material de cuarzo, en lugar de vidrio. Las disoluciones acuosas también se pueden analizar debido a que en Raman la señal del agua es débil. Típicamente, la espectroscopia Raman no requiere preparación de la muestra,</p>		

*"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"*

Dice	Debe decir	Justificación*
porque la técnica es insensible al estado físico de la muestra.		
Preparación de la muestra como complemento a lo anterior		
Las muestras sólidas se pueden manipular de dos formas: 1. Colocar la muestra directamente sobre un portaobjetos de vidrio. Esta opción se recomienda cuando se desea recuperar el cien por ciento del material por analizar o cuando la muestra consiste en fragmentos sólidos.		
2. Montar la muestra sobre cinta de doble cara colocada previamente en un portaobjetos de vidrio. Esta alternativa se recomienda cuando la muestra presenta estática o tiene una superficie irregular de forma que la cinta permite fijar el material para evitar que se mueva del portaobjetos.		
Debido a que la cantidad de material que se requiere para medir los espectros Raman es muy pequeña, se pueden montar varias muestras en un mismo porta objetos.		
Existe la posibilidad de analizar algunas muestras líquidas, principalmente aquellas que tienen presencia de sólidos dispersos en algún líquido volátil. Este tipo de muestras se monta colocando una gota de muestra directamente sobre el portaobjetos y se espera a que se evapore el exceso de líquido.		
<b>MÉTODO I. CUALITATIVO</b>		
Los análisis cualitativos de Raman proporcionan información espectral sobre los grupos funcionales		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>que están presentes en una muestra, de acuerdo con su posición de desplazamiento de la frecuencia. El espectro Raman es específico para cada compuesto, por esta razón, las mediciones cualitativas se pueden usar como una prueba de identificación.</p>		
<p>Se recomienda medir el material examinado en el mismo estado físico respecto al estándar de referencia o a la librería. No es necesario que la intensidad del láser sea la misma para el análisis de la muestra y referencia para un análisis cualitativo. La técnica de Raman ofrece la ventaja de efectuar la medición de manera no invasiva y en algunos casos sin retirar el material de embalaje cuando el material no absorbe a la longitud de onda de excitación del láser.</p>		
<p><i>Para la identificación con un estándar de referencia. Se analiza el material junto con el estándar de referencia bajo el mismo procedimiento y mismas condiciones experimentales. Los máximos obtenidos en el espectro del material analizado corresponden en la posición y si es el caso, en intensidad relativa con los obtenidos en el espectro del estándar de referencia. Cuando los espectros se registran en el estado sólido, se observan diferencias en la posición de los máximos, se recomienda tratar el material que va a ser examinado y el estándar de referencia de la misma manera para que cristalicen o se formen en una misma forma sólida y registrar los espectros.</i></p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Para la identificación con la librería de referencia espectral. Se registran los espectros de los materiales adecuados que muestren variaciones representativas, por ejemplo: fabricante, lote, tamaño de partícula, perfil de las impurezas, etc. Estos registros formaran parte de la base de datos creada por el usuario. El número y selección de las muestras para la base de datos dependerá de la aplicación en específico. La transformación del espectro Raman a través de un manejo matemático adecuado puede facilitar la comparación cualitativa, por ejemplo: corrección de la línea base, normalización mínimo-máximo, normalización vector y derivadas. La selectividad de una base de datos hará posible la identificación y distinción adecuada de un material y se deberá confirmar por un proceso de validación.</p>		
<p><b>MÉTODO II. CUANTITATIVO</b></p>		
<p>Las determinaciones cuantitativas son muy limitadas, requieren que el estándar de referencia y la muestra se midan con la misma frecuencia e intensidad del láser y en el mismo estado físico. Es importante asegurarse que el intervalo de la concentración de la muestra sea como el del estándar de referencia en la calibración. En la espectroscopía Raman, la intensidad es directamente proporcional con la concentración de la dispersión Raman de los analitos. Sin embargo, en los análisis de muestras sólidas y suspensiones, los espectros Raman son influenciados por el índice de refracción del</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>material, el tamaño y la distribución del tamaño de la partícula (tamaños de partícula menores proporcionan una señal Raman de dispersión más intensa que tamaño de partículas mayores), la densidad del empaquetado, la sección transversal de difracción, la sección de absorción transversal, etc.</p>		
<b>VALIDACIÓN DEL MÉTODO</b>		
<p>La validación de métodos Raman puede seguir el mismo protocolo descrito en (Apéndice III. <i>Validación de métodos analíticos.</i> <i>Recomendaciones para su presentación ante la FEUM</i>) en términos de exactitud, precisión, etc. Sin embargo, varios de estos criterios son afectados por factores específicos para la espectrometría Raman. La fluorescencia es la primera variable que puede afectar la conveniencia del método. La presencia de impurezas fluorescentes en la muestra puede impedir la ejecución del análisis. El método por validar deberá desarrollarse para adaptarse a diferentes regímenes de muestreo que pueden necesitarse para minimizar los efectos de estas impurezas.</p>		
<p>La linealidad del detector debe confirmarse en el intervalo de los posibles niveles de la señal. La fluorescencia podría incrementar tanto la señal de la línea base como la del ruido más allá de las usadas en la validación, en tal caso, se debe disminuir la fluorescencia o modificar el método para permitir niveles más altos de fluorescencia. Esto también se cumple para la precisión, límite de</p>		

*"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>detección (LOD) y límite de cuantificación (LOQ) del método, al incrementarse ruido de la línea base esté impactará negativamente en estos valores. La fluorescencia puede afectar también la cuantificación debido a los desplazamientos de la línea base, se deberá confirmar la cuantificación cuando se usen diferentes niveles de fotoblanqueo.</p>		
<p>Se deberá determinar el impacto de un láser sobre la muestra. La inspección visual de la muestra y la inspección cualitativa del espectro Raman confirmarán que la muestra no se modifica (excepto por el fotoblanqueo). Las variables específicas por confirmar en el espectro son los desplazamientos en la posición de los picos, los cambios en la altura y en el ancho de la banda de los picos y los cambios inesperados en la intensidad del fondo.</p>		
<p>La precisión también deberá abarcar la posición de la muestra. La presentación de la muestra es un factor crítico tanto para los sólidos como para los líquidos y debe ser estrictamente controlado o se deberá considerar en el modelo de calibración. La sensibilidad de la posición de la muestra con frecuencia puede minimizarse mediante una preparación apropiada de la muestra o una geometría apropiada de los portamuestras, pero variará entre instrumentos basándose en la configuración óptica de la excitación y recolección.</p>		
<p>Asimismo, existen muchos algoritmos quimiométricos adecuados para el tratamiento previo de los datos y la calibración. La selección de</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>estos algoritmos deberá basarse en un criterio científico sólido y en la aptitud para la aplicación prevista.</p>		
<p><b>APLICACIONES</b></p>		
<p>La espectroscopía Raman tiene una gama de aplicaciones muy grande en campos como la ciencia de materiales, química estructural, química de catalizadores, química combinatoria, bioquímica, diagnósticos médicos, control de calidad, determinación de falsificaciones entre otras aplicaciones. La introducción de la iniciativa PAT "Process Analytical Technology" por la FDA en 2004 implicó un cambio fundamental en la gestión de la calidad en la industria farmacéutica. El núcleo de la iniciativa se basa en la comprensión profunda de todas las etapas y procesos de la manufactura e intenta facilitar la innovación y establecer la toma de decisiones con base en evitar el riesgo de no obtener la calidad requerida al evaluar la calidad de todos los puntos del proceso (calidad de diseño); y, no únicamente la del producto final. Los espectrómetros Raman pueden estar situados a gran distancia del punto de medición usando fibras ópticas sin estar en contacto directo con la muestra. Por esta versatilidad, la espectroscopía Raman se utiliza en los procesos de producción con el objeto de analizar y controlar la fabricación mediante mediciones oportunas (por ejemplo, durante el procesamiento) de los atributos críticos de rendimiento y calidad de los procesos y las</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
materias primas para garantizar la calidad del producto final.		
Actualmente está ampliamente documentado múltiples aplicaciones de la espectroscopía Raman en la industria farmacéutica.		
Entre los principales análisis realizados usando la espectroscopía Raman se tienen los siguientes:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis químico: Identificación y cuantificación de sustancias activas, excipientes.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de procesos: Monitoreo de reacciones químicas y biológicas. monitoreo de síntesis, cristalización, extrusión, mezclado, encapsulación, tableteo y recubrimiento.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis físico: Identificación y cuantificación de formas sólidas (polimorfos, disolventes) y cristalinidad. Los materiales cristalinos pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimorfos que, aunque son químicamente idénticos tiene un arreglo molecular diferente en su estructura cristalina. Los polimorfos frecuentemente presentan diferentes propiedades físicas y eléctricas y pueden presentar diferente solubilidad y biodisponibilidad, especialmente importante en los principios activos (API). El polimorfismo existe en muchos procesos de formación de cristales como los productos farmacéuticos, polímeros y</li> </ul>		

*"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>minerales. La dispersión Raman es muy sensible a la formación de cristales y puede ser usada para la caracterización adecuada de polimorfos. En la industria los espectrómetros Raman se usan durante los procesos de formación de cristales para monitorear los sistemas.</p>		

\*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.

CONSULTA