

Quantifizierung bei Tabletten mit mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen mit Transmissions-Raman-Spektroskopie



Autoren

Julia Griffen und
Andrew Owen
Agilent Technologies, Inc.

Abstract

Die Vorausbestimmung mehrerer Bestandteile einer End-Darreichungsform in einer schnellen, zerstörungsfreien Messung kann mit einer erheblichen Senkung der Analysendauer und der Kosten verbunden sein. Dies gilt insbesondere bei der Quantifizierung von mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen, die im Rahmen der Analyse von Gehaltseinheitlichkeit, Bestandteilen und Identität (ID) erforderlich ist. In dem hier vorgestellten Beispiel geht es um ein häufig verwendetes Erkältungsmittel, bei dem die fünf Komponenten (drei pharmazeutische Wirkstoffe und zwei Hilfsstoffe) in einer neun Sekunden langen Messung quantifiziert werden. Die Sollkonzentrationen der pharmazeutischen Wirkstoffe liegen zwischen 1 und 85 % (w/w).

Einführung

Feste Darreichungsformen eines Arzneimittels enthalten typischerweise mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff und verschiedene Hilfsstoffe in unterschiedlichen Konzentrationen. Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) ist die am häufigsten verwendete quantitative Analyseverfahren, die oft die standardmäßige Referenzmethode ist. Die HPLC ist zwar äußerst leistungsfähig, die Probenvorbereitung ist arbeitsintensiv, es werden Verbrauchsmaterialien benötigt und die Durchführung der Analyse ist zeitaufwändig. Die hier untersuchte Formulierung erfordert darüber hinaus einen separaten Trennschritt und analytischen Test zum Nachweis der Phenylephrin-Komponente. Die HPLC wird gewöhnlich nicht zur Analyse von Hilfsstoffen eingesetzt. Transmissions-Raman-Spektroskopie (TRS) ist eine gesetzlich zulässige Alternative für die Analyse von Gehaltseinheitlichkeit, Bestandteilen und Identität des Arzneimittels: Sie erlaubt eine schnelle, zerstörungsfreie Prüfung von Tabletten und Kapseln ohne chemische Vorbereitung und ohne chemisches Fachpersonal für die Analyse.

Gewöhnlich werden nur pharmazeutische Wirkstoffe quantifiziert, eine zusätzliche Überprüfung der Hilfsstoffe kann jedoch ebenso von Vorteil sein. Wenn bei einem gewissen Arzneimittel-Batch Schwankungen bei einem Hilfsstoff vorkommen, kann eine kritische Eigenschaft wie beispielsweise die Dissolution betroffen sein. Transmissions-Raman-Methoden liefern diese Information bei minimalen Zusatzkosten und ohne Erhöhung der Komplexität.

Experimentelles

Das Arzneimittel in diesem Beispiel – ein häufig verwendetes Erkältungsmittel – enthält fünf Bestandteile (drei pharmazeutische Wirkstoffe und zwei Hilfsstoffe), deren Sollkonzentrationen in Tabelle 1 zusammengefasst sind. Die Analyse dieses Arzneimittels mit HPLC und Gaschromatographie ist kostspielig und dauert mehrere Tage.

Die Quantifizierung mehrerer Komponenten mit TRS erfordert zunächst eine gründliche Kalibrierung. Die Kalibrierung in diesem Beispiel beruhte u. a. auf einem orthogonalen 5-Punkte-Design und wurde mit 20 Proben erstellt. Zur Validierung des Modells wurden fünf unabhängige Validierungsproben mit unterschiedlichen Konzentrationen getestet.

Die Pulvermaterialien wurden gewogen, gemahlen, gemischt und in Tabletten gepresst. Die Proben wurden auf den Probenteller und dann zur automatischen Analyse in das Agilent TRS100 Raman-System geladen. Zwei Tabletten pro Probe wurden mit einer Laserstärke von 1,0 W (bei 830 nm) neun Sekunden lang gescannt. Die Spektren in Abb. 1 zeigen die Bereiche mit den durch die Bestandteile bedingten Variationen.

Tabelle 1: Formulierung des Erkältungsmittels.

Komponente	Prozent
Phenylephrin	1 %
Koffein	4 %
Paracetamol	85 %
Magnesiumstearat	1 %
Tablettose	9 %

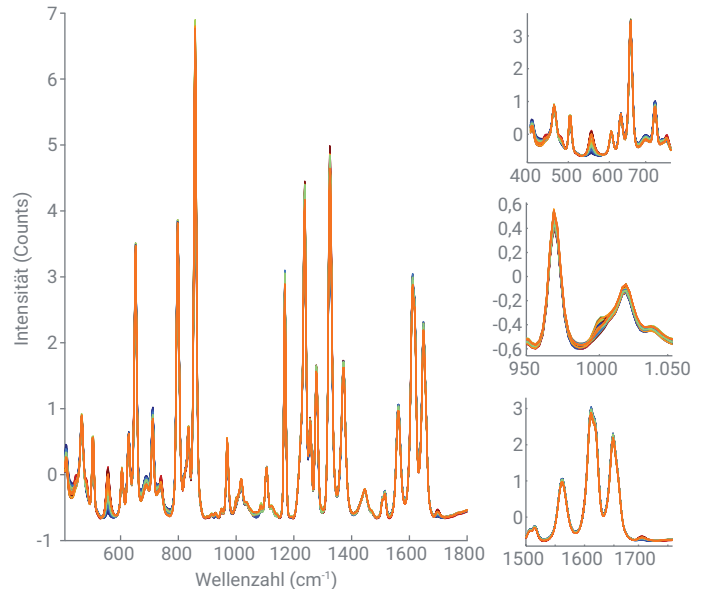


Abbildung 1: Kalibrierspektren, nach Basislinienkorrektur und Normalisierung, zur Darstellung der Spektrumvariationen.

Ergebnisse und Diskussion

Die Kalibrierungsspektren dienen als Grundlage für die Erstellung von Vorhersagemodellen für jeden Bestandteil der Mischung (Abb. 2).

Die Ergebnisse bestätigen, dass für alle Bestandteile PLS-Modelle erstellt werden können – mit guten Modellparametern für die pharmazeutischen Wirkstoffe. Das Modell für den Bestandteil Magnesiumstearat zeigte die schlechtesten Parameter. Dies lag an der schwachen Raman-Streuung dieses Bestandteils und an seiner niedrigen

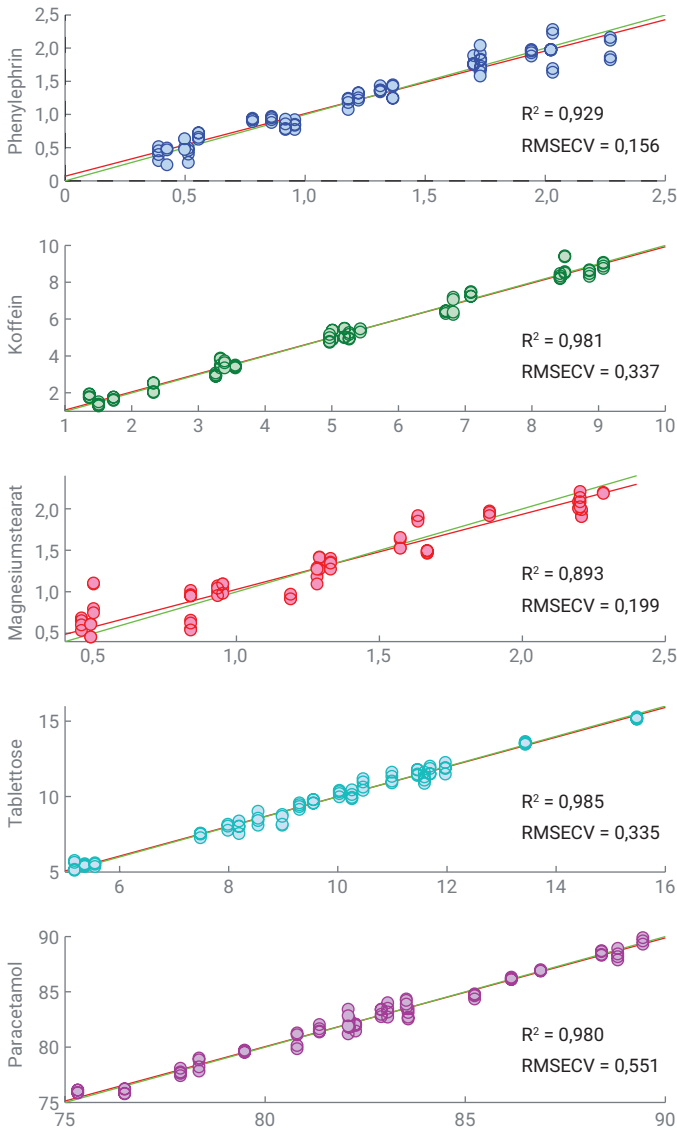


Abbildung 2: PLS-Kalibriermodelle und Statistik für jeden Bestandteil.

Konzentration (1 % w/w). Am wichtigsten ist der Erfolg des Phenylephrin-Modells, das in einer Einzelmessung akzeptable Ergebnisse liefert, obwohl die Spektren von der Paracetamol-Komponente dominiert werden.

In Abb. 3 sind die Validierung der Modelle und die Vorhersage für unabhängige Proben dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass alle Substanzen gut vorhergesagt werden konnten. Die Substanzen mit der stärksten Raman-Streuung (die pharmazeutischen Wirkstoffe und Koffein, d. h. der Hilfsstoff mit dem höchsten Gehalt) zeigten das beste Ergebnis.

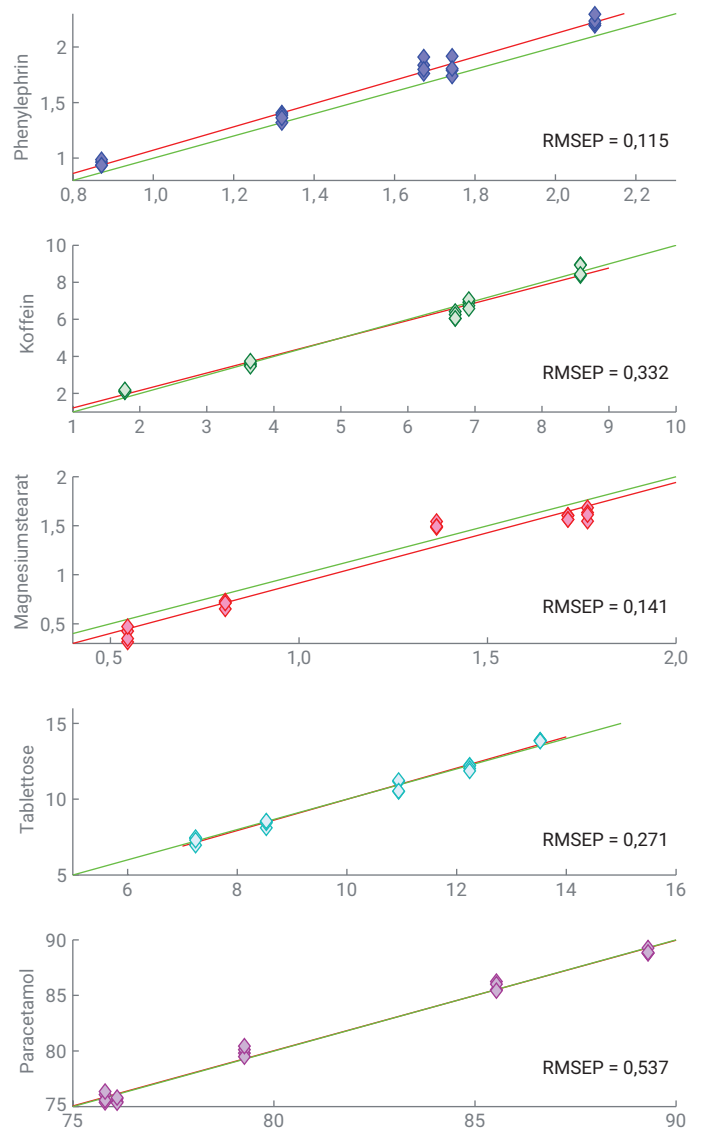


Abbildung 3: Ergebnisse der PLS-Validierung für jeden Bestandteil.

Schlussfolgerungen

In dieser Application Note wurde gezeigt, dass mehrere pharmazeutische Wirkstoffe in einer intakten Einzeltablette mit TRS einfach quantifiziert werden können. Die Dauer der Prüfung von Gehaltseinheitlichkeit, Bestandteilen und Identität bei einem Batch von 10 Tabletten konnte von ungefähr zwei Tagen (mit chromatographischen Methoden) auf unter fünf Minuten gesenkt werden, wobei die routinemäßige Prüfung kein chemisches Fachpersonal erfordert.

Ohne größeren zusätzlichen Aufwand erlaubt die Methode auch die Ermittlung der Hilfsstoffkonzentrationen, die u. U. für die Prozessüberwachung nützlich sind.

TRS ist ein effektives und leistungsfähiges Tool zur schnellen und effektiven Quantifizierung von mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen, auch wenn diese in niedrigen Konzentrationen vorliegen.

Literatur

1. J. Griffen, A. Owen, P. Matousek. Comprehensive quantification of tablets with multiple active pharmaceutical ingredients using transmission Raman spectroscopy – A proof of concept study. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2015**, 115, 227–282.

www.agilent.com/chem/raman

Änderungen vorbehalten.

© Agilent Technologies, Inc. 2018
Gedruckt in den USA, 1. Februar 2018
5991-8858DEE