

Cuantificación de comprimidos que contienen múltiples ingredientes farmacéuticos activos mediante espectroscopia Raman de transmisión



Autores

Julia Griffen y Andrew Owen
Agilent Technologies, Inc.

Resumen

La posibilidad de predecir los múltiples constituyentes de un fármaco acabado con una medida no destructiva y rápida puede disminuir el tiempo de análisis y los costes de manera significativa. Esto puede resultar especialmente ventajoso cuando se requiere la cuantificación de múltiples ingredientes farmacéuticos activos (API) para realizar pruebas como la de uniformidad de contenido, de ensayos y de identidad (ID). Este ejemplo, que contempla un producto típico para el resfriado y la gripe, demuestra que es posible realizar la cuantificación de cinco componentes (tres API y dos excipientes) con una medida de nueve segundos. Las concentraciones nominales para los API variaron de 1 a 85 % en peso.

Introducción

Las formas finales sólidas típicas de un producto farmacéutico contienen al menos un ingrediente farmacéutico activo (API) y una amplia variedad de excipientes en diversos niveles. El medio de análisis cuantitativo más ampliamente utilizado es la cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), que con frecuencia es la técnica estándar de referencia. La HPLC es una técnica de amplias capacidades; no obstante, la preparación de muestras requiere de muchos recursos, se necesitan consumibles y el análisis es costoso en términos de tiempo. Esta formulación requiere una etapa distinta de separación y una prueba analítica para el componente de fenilefrina; además, la HPLC no suele utilizarse para el análisis de excipientes. La espectroscopia Raman de transmisión (TRS) es una técnica alternativa aceptable en términos normativos para la uniformidad de contenido, el ensayo y el análisis identidad de productos farmacéuticos; permite un análisis no destructivo y rápido de comprimidos y cápsulas, sin necesidad de preparación química de las muestras ni de químicos analíticos capacitados.

Normalmente, solo se cuantifican los API, pero puede resultar ventajoso monitorizar los excipientes además de los API. Por ejemplo, si un lote particular de un producto farmacéutico es distinto en uno de sus excipientes, esto podría afectar a una de las propiedades críticas, como la disolución. Los métodos de transmisión Raman proporcionan esta información adicional prácticamente sin costes adicionales ni aumento de la complejidad.

Experimento

El producto farmacéutico de este ejemplo, una formulación típica para el resfriado y la gripe, contenía cinco constituyentes (tres API y dos excipientes) a las concentraciones nominales mostradas en la Tabla 1. Este producto es caro de analizar con instrumentos de HPLC y cromatografía de gases; además, el análisis llevaría varios días.

Para utilizar la TRS en la cuantificación de múltiples componentes se necesita una instalación de calibración exhaustiva. El diseño de calibración de este ejemplo incluyó un diseño ortogonal de cinco niveles consistente en 20 muestras. Para validar los modelos, se analizaron cinco muestras de validación independientes con concentraciones variables.

Los materiales en polvo se pesaron, molieron, mezclaron y comprimieron en tabletas. Las muestras se cargaron en una bandeja de muestra y después en el sistema Agilent TRS100 por espectroscopia Raman para realizar un análisis automático. Se realizó el barrido de dos comprimidos por muestra con una potencia de láser de 1,0 W (830 nm) durante nueve segundos. El espectro mostrado en la Figura 1 muestra las regiones de variación debida a los constituyentes.

Tabla 1. Formulación para resfriado y gripe.

Componente	Porcentaje
Fenilefrina	1 %
Cafeína	4 %
Paracetamol	85 %
Estearato de magnesio	1 %
Tabletose	9 %

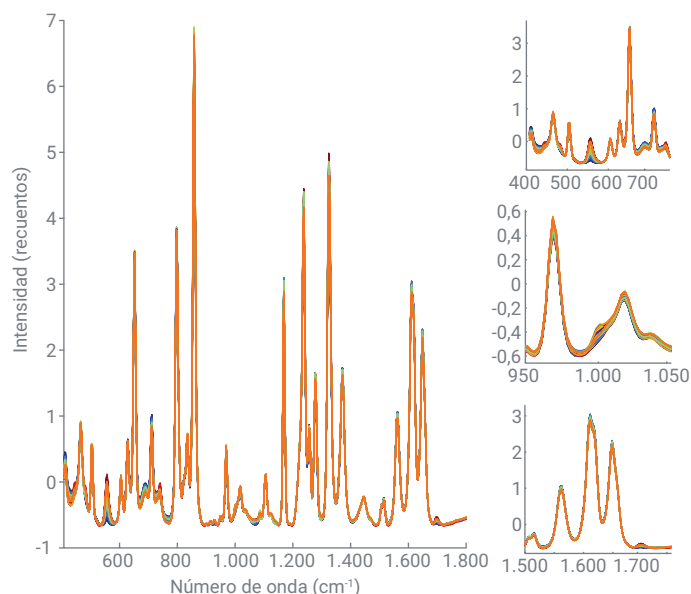


Figura 1. Espectros de calibración, en línea base y normalizados para mostrar las variaciones espectrales.

Resultados y comentarios

Los espectros de calibración se utilizaron para construir modelos predictivos de cada constituyente de la mezcla (Figura 2).

Los resultados muestran que se pueden construir modelos PLS para todos los constituyentes, con buenos parámetros de modelo para los API. De todos los constituyentes, el estearato de magnesio fue el modelo con peor rendimiento. Esto se debió a que el constituyente tenía muy baja capacidad de dispersión

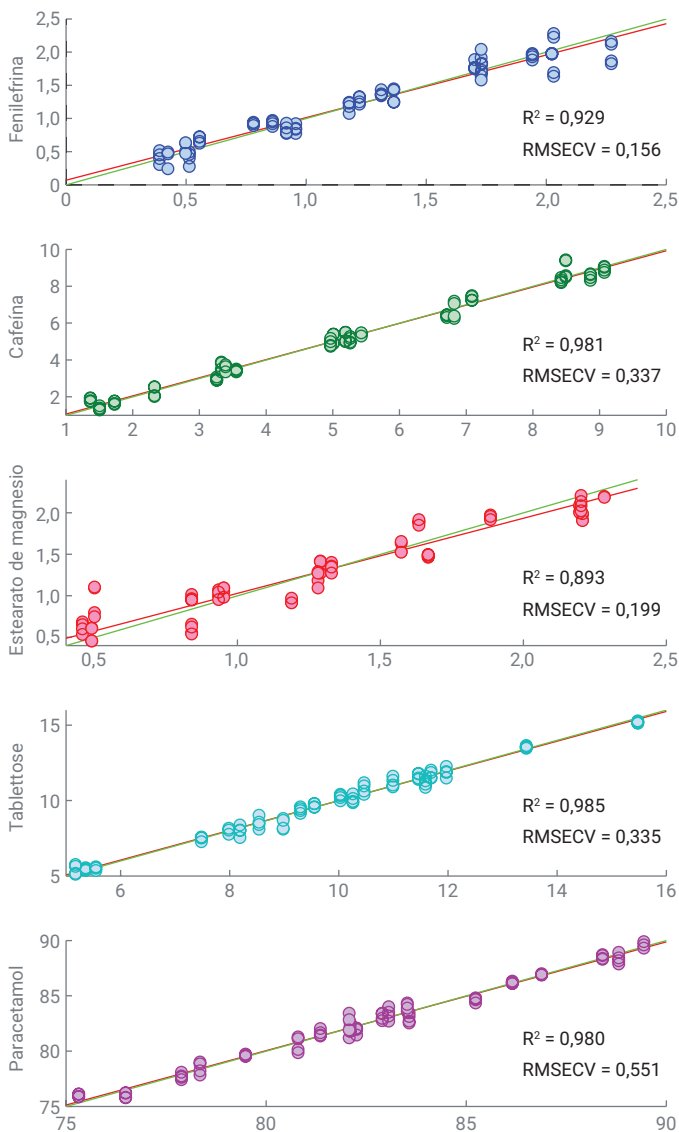


Figura 2. Modelos de calibración PLS y estadísticas para cada constituyente.

Raman y una concentración baja, del 1 % en peso. Cabe destacar el éxito del modelo de fenilefrina, que proporciona un modelo aceptable con una sola medida, aunque el componente paracetamol es el que domina los espectros.

La Figura 3 muestra la validación del modelo y la predicción de muestras independientes. Los resultados indican que todas las sustancias se predijeron bien, con unos mejores valores para los compuestos con mejor dispersión Raman (los API y la cafeína, que fue el excipiente de mayor concentración).

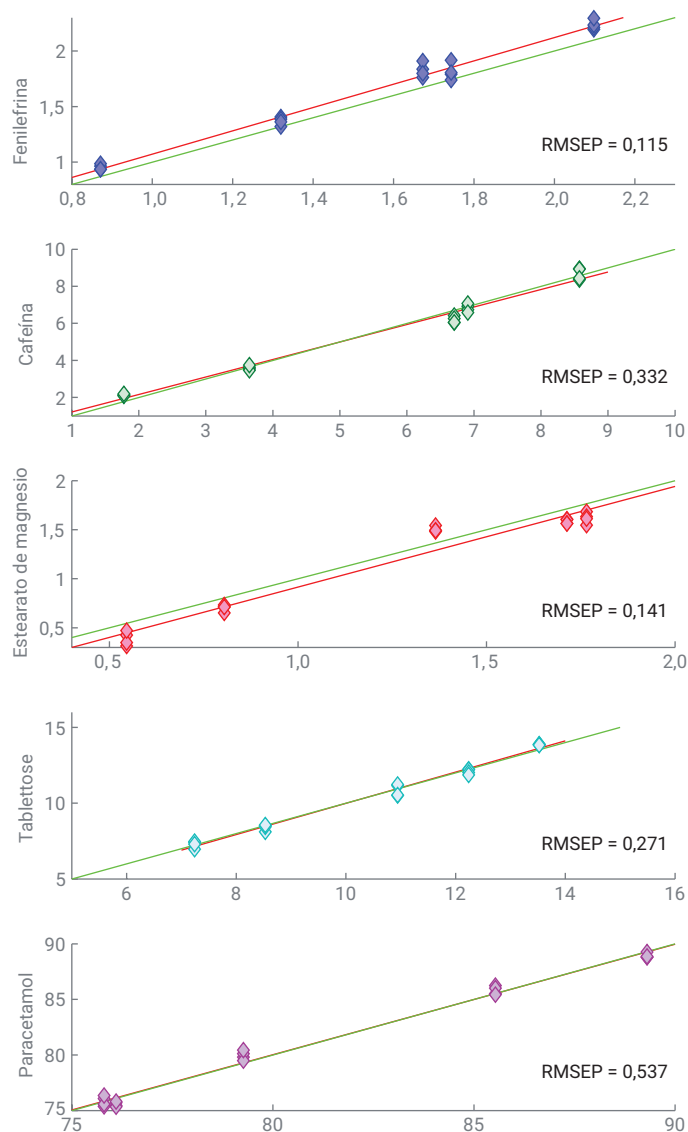


Figura 3. Resultados de validación de PLS para cada constituyente.

Conclusiones

Esta nota de aplicación demuestra que pueden cuantificarse fácilmente múltiples API en un único comprimido intacto mediante la técnica de TRS. El tiempo necesario para las pruebas de uniformidad de contenido, ensayo e identidad se redujo desde aproximadamente dos días (mediante métodos cromatográficos) a menos de cinco minutos para un lote de 10 comprimidos; además, no se requieren recursos analíticos cualificados para el análisis rutinario.

Con muy poco esfuerzo adicional, también se determinaron las concentraciones de los excipientes con el método, el cual puede proporcionar información útil para las aplicaciones de monitorización de procesos.

La TRS es una herramienta eficaz y potente para la cuantificación de múltiples API de forma rápida y efectiva, incluso para componentes de baja concentración.

Referencia

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. [Cuantificación integral de comprimidos con múltiples ingredientes farmacéuticos activos mediante espectroscopia Raman de transmisión. Un estudio de prueba conceptual.] *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2015**, 115, 227–282.

www.agilent.com/chem/raman

Esta información está sujeta a cambios sin previo aviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2018
Impreso en EE. UU., 1 de febrero de 2018
5991-8858ES