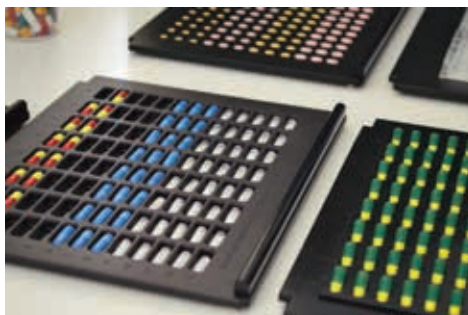


## Quantification de comprimés à multiples API par spectroscopie Raman en transmission



### Auteurs

Julia Griffen et Andrew Owen  
Agilent Technologies, Inc.

### Résumé

La capacité à prédire les différents composants d'une forme de dosage finale en une seule mesure rapide et non destructive peut réduire considérablement le temps et le coût des analyses. Ceci est particulièrement utile lorsque la quantification des divers principes actifs pharmaceutiques (API) est nécessaire pour des tests tels que l'uniformité du contenu, l'analyse et l'identification. Cet exemple, portant sur un produit couramment utilisé contre le rhume et la grippe, illustre la quantification de cinq composants (trois API et deux excipients) à l'aide d'une mesure durant neuf secondes. Les concentrations nominales des API allaient de 1 à 85 % p/p.

## Introduction

Une forme solide de dosage de médicament contient généralement au moins un principe actif pharmaceutique (API) et divers excipients à des concentrations variables. Le moyen le plus couramment utilisé pour réaliser une analyse quantitative est la chromatographie liquide de haute performance (HPLC), qui constitue souvent la technique de référence classique. La HPLC est extrêmement performante. Cependant la préparation des échantillons exige beaucoup de ressources, ainsi qu'un certain nombre de consommables et l'analyse prend du temps. Cette formulation nécessite une étape de séparation différente et une analyse de la phényléphrine, or la HPLC n'est pas la méthode de choix pour l'analyse des excipients. La spectroscopie Raman en transmission (TRS) est une alternative acceptable sur le plan réglementaire pour déterminer l'uniformité de teneur, et réaliser l'analyse et l'identification des médicaments. Elle permet une analyse rapide et non destructive des comprimés et des gélules, sans nécessiter de préparation chimique ou d'experts en chimie analytique.

Généralement, seuls les API sont quantifiés, mais l'analyse des excipients peut s'avérer utile. Par exemple, si un lot particulier de médicament diffère au niveau de l'un de ses excipients, l'un des attributs critiques pour la qualité, comme la dissolution, peut être affecté. Les méthodes Raman peuvent fournir cette information supplémentaire sans augmenter de façon notable le coût de l'analyse ou sa complexité.

## Données expérimentales

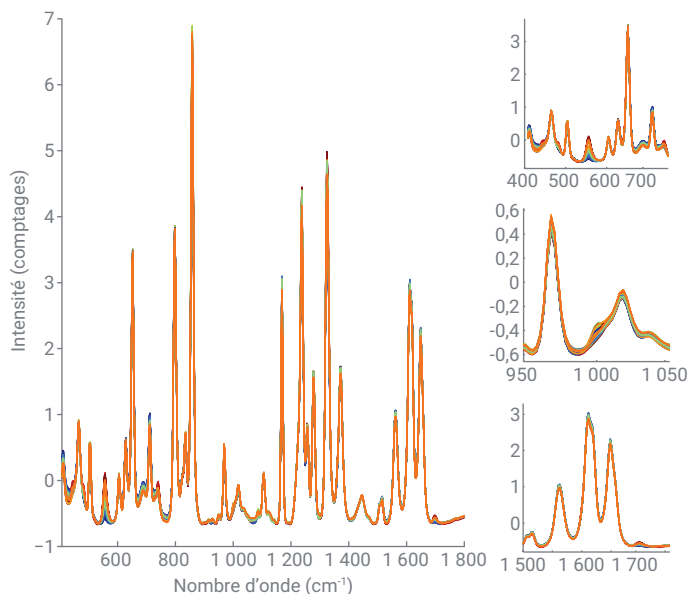
Dans cet exemple, le médicament, une formulation couramment utilisée contre le rhume et la grippe, contenait cinq constituants (trois API et deux excipients), dont les concentrations nominales sont indiquées dans le Tableau 1. Son analyse par des instruments de chromatographie en phase gazeuse et de HPLC est coûteuse et dure plusieurs jours.

L'utilisation de la TRS pour quantifier plusieurs composants nécessite un étalonnage précis. Cet exemple s'est appuyé sur un étalonnage de type orthogonal à cinq niveaux impliquant 20 échantillons. Cinq échantillons de validation indépendants de différentes concentrations ont été analysés pour valider les modèles.

Les matériaux sous forme de poudre ont été pesés, broyés, mélangés et compressés pour former des comprimés. Les échantillons ont été placés sur un portoir d'échantillons puis introduits dans un système Raman TRS100 Agilent pour une analyse automatisée. Pour chaque échantillon, deux comprimés ont été scannés à l'aide d'un laser d'une puissance de 1,0 W (830 nm) pendant neuf secondes. Les spectres présentés à la Figure 1 indiquent les régions variant en fonction des constituants.

**Tableau 1.** Formulation contre le rhume et la grippe.

Composant	Pourcentage
Phényléphrine	1 %
Caféine	4 %
Paracétamol	85 %
Stéarate de magnésium	1 %
Tabletose	9 %



**Figure 1.** Spectres d'étalonnage, après soustraction de la ligne de base et normalisation pour illustrer la variation des spectres.

## Résultats et discussion

Les spectres d'étalonnage ont servi à construire des modèles de prévision pour chacun des constituants du mélange (Figure 2).

Les résultats montrent que des modèles PLS peuvent être établis pour tous les constituants, avec des modèles robustes pour les API. Sur l'ensemble des constituants, le modèle du stéarate de magnésium était le moins performant. Ceci est dû au piètre pouvoir de diffusion Raman de ce constituant et à sa

faible concentration (1 % p/p). Le point essentiel est la qualité du modèle de la phényléphrine, dont les performances sont acceptables avec une seule mesure, même si les spectres sont dominés par le paracétamol.

La Figure 3 illustre la validation du modèle et la prédiction des échantillons indépendants. Les résultats indiquent la réussite de la prédiction pour toutes les substances, les meilleures performances étant obtenues pour les constituants à diffusion Raman élevée (les API et la caféine en tant qu'excipient principal).

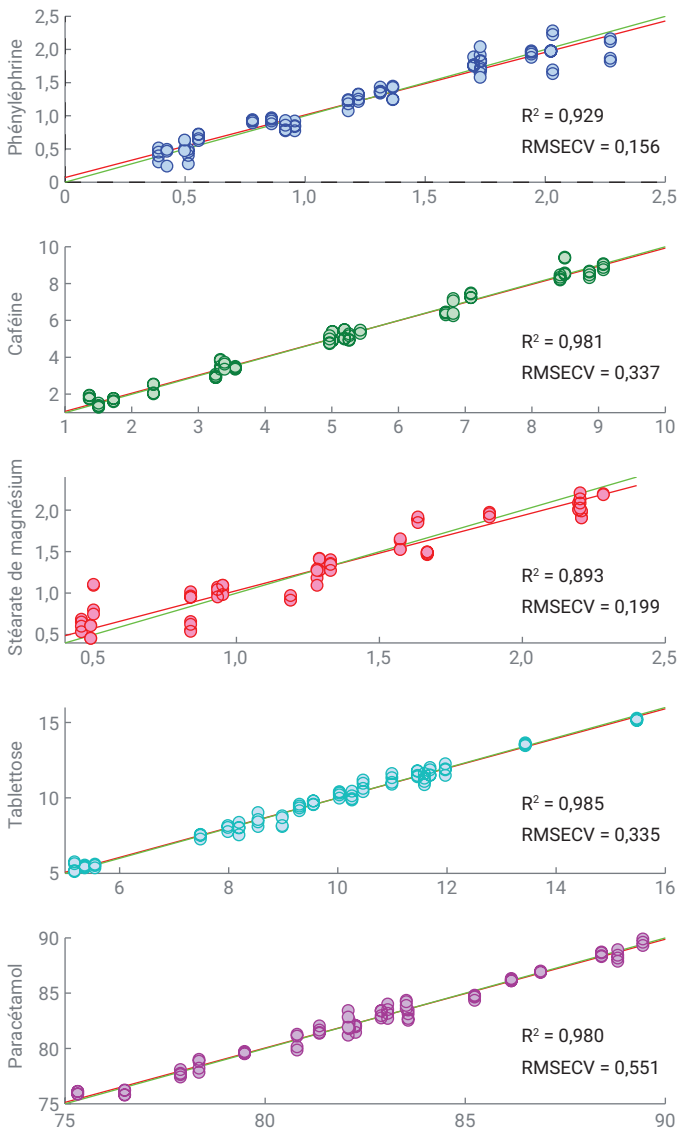


Figure 2. Modèles d'étalonnage PLS et statistiques de chaque constituant.

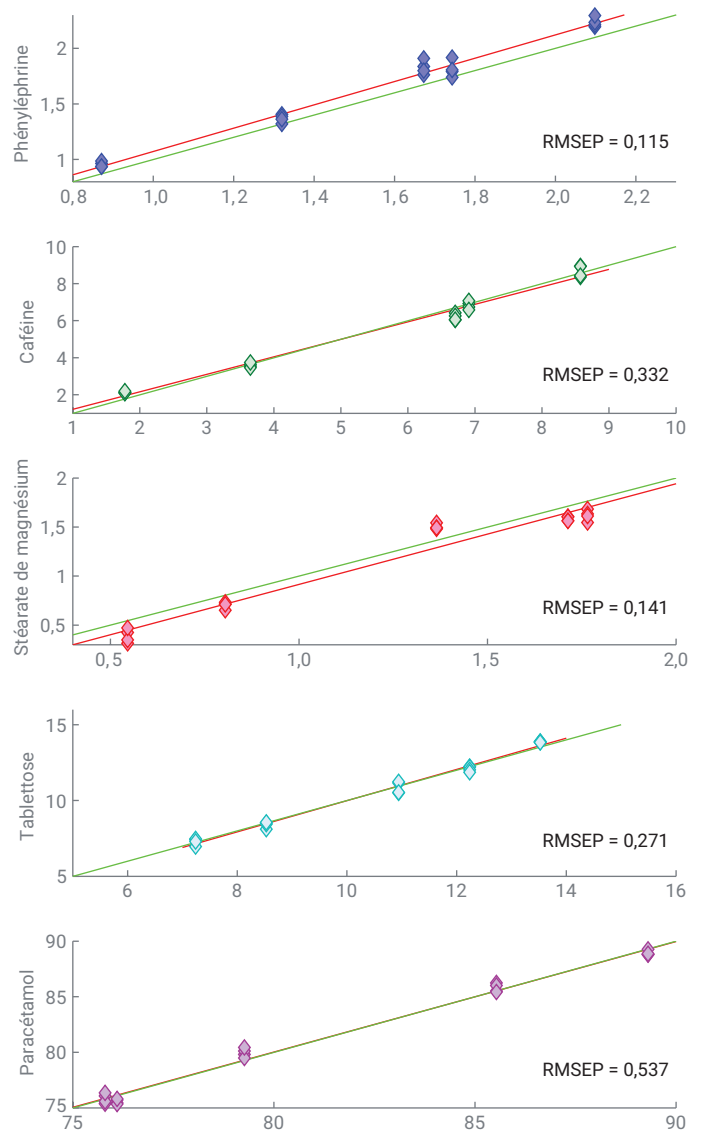


Figure 3. Résultats de validation PLS pour chaque constituant.

## Conclusions

Cette note d'application montre qu'il est possible de quantifier facilement par TRS plusieurs API dans un seul comprimé intact. La durée des tests d'uniformité de contenu, d'analyse et d'identification a été réduite de 2 jours (méthodes chromatographiques) à moins de cinq minutes pour un lot de 10 comprimés et ne nécessite aucun expert analytique pour les analyses de routine.

Les concentrations des excipients peuvent également être déterminées grâce à cette méthode sans trop de difficulté, ce qui peut fournir des indications utiles dans les applications de surveillance de procédé.

La TRS est un outil efficace et performant qui permet de quantifier efficacement et rapidement plusieurs API, même pour les composants de faible concentration.

## Référence

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](http://www.agilent.com/chem/raman)

Ces informations peuvent être modifiées sans préavis.

© Agilent Technologies, Inc. 2018  
Imprimé aux États-Unis, le 1<sup>er</sup> février 2018  
5991-8858FR