

Quantificazione di compresse contenenti molteplici principi attivi mediante spettroscopia Raman in trasmissione



Autori

Julia Griffen e Andrew Owen
Agilent Technologies, Inc.

Abstract

La capacità di prevedere i molteplici costituenti di una forma di dosaggio finale in un'unica misurazione non distruttiva e rapida può ridurre in modo significativo il tempo di analisi e i costi. Questo risulta particolarmente vantaggioso quando è richiesta la quantificazione di molteplici principi attivi (API) per effettuare test ai fini dell'uniformità del contenuto, dell'analisi, dell'identità del prodotto farmaceutico (ID) e simili. Questo esempio, basato su un comune prodotto per raffreddore e influenza, illustra la quantificazione di cinque componenti (tre principi attivi e due eccipienti) con una misurazione della durata di nove secondi. I principi attivi hanno presentato concentrazioni nominali tra 1 e 85 % peso/peso.

Introduzione

Le forme farmaceutiche solide tipiche di un prodotto farmaceutico contengono almeno un principio attivo (API) e una gamma di eccipienti a livelli variabili. Il metodo di analisi quantitativa più ampiamente utilizzato è la cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC), che rappresenta spesso la tecnica di riferimento standard. La tecnica HPLC è altamente efficace; tuttavia, la preparazione del campione richiede molte risorse, è richiesto l'impiego di prodotti di consumo e l'analisi richiede tempo. Questa formulazione richiede una fase di separazione e un test analitico differenti per il componente fenilefrina, mentre la tecnica HPLC non è normalmente utilizzata per l'analisi degli eccipienti. La spettroscopia Raman in trasmissione (TRS) è una tecnica alternativa normativamente accettabile per test ai fini dell'uniformità del contenuto, dell'analisi e dell'identità del prodotto farmaceutico e consente di effettuare un'analisi non distruttiva rapida di compresse e capsule senza il bisogno di preparazione chimica o dell'intervento di chimici analitici esperti.

Generalmente vengono quantificati soltanto i principi attivi, ma può essere utile monitorare anche gli eccipienti oltre ai principi attivi. Se per esempio un particolare lotto di un prodotto farmaceutico differisce per uno degli eccipienti, ciò può influenzare uno degli attributi qualificativi critici, come per esempio la dissoluzione. Per i metodi basati sulla trasmissione Raman, questa ulteriore informazione può essere ottenuta quasi senza costi o complicazioni aggiuntivi.

Condizioni sperimentali

Il prodotto farmaceutico di questo esempio, una comune formulazione per raffreddore e influenza, contiene cinque costituenti (tre principi attivi e due eccipienti) alle concentrazioni nominali riportate nella Tabella 1. L'analisi di questo prodotto mediante strumenti di HPLC e gascromatografia è dispendiosa e richiede diversi giorni.

L'utilizzo della tecnica TRS per quantificare molteplici componenti richiede un set di calibrazione approfondito. Il design della calibrazione per questo esempio include un design ortogonale a cinque livelli costituito da 20 campioni. Per validare i modelli sono stati testati cinque campioni di validazione con concentrazioni differenti.

I materiali in polvere sono stati pesati, macinati, miscelati e ridotti in compresse. I campioni sono stati caricati in un vassoio portacampioni e quindi inseriti nel sistema Raman Agilent TRS100 per l'analisi automatizzata. Due compresse per campione sono state sottoposte a scansione con la potenza laser di 1,0 W (830 nm) per nove secondi. Gli spettri mostrati nella Figura 1 indicano le regioni di variazione dovute ai costituenti.

Tabella 1. Formulazione per raffreddore e influenza.

Componente	Percentuale
Fenilefrina	1 %
Caffeina	4 %
Paracetamolo	85 %
Stearato di magnesio	1 %
Tabletose	9 %

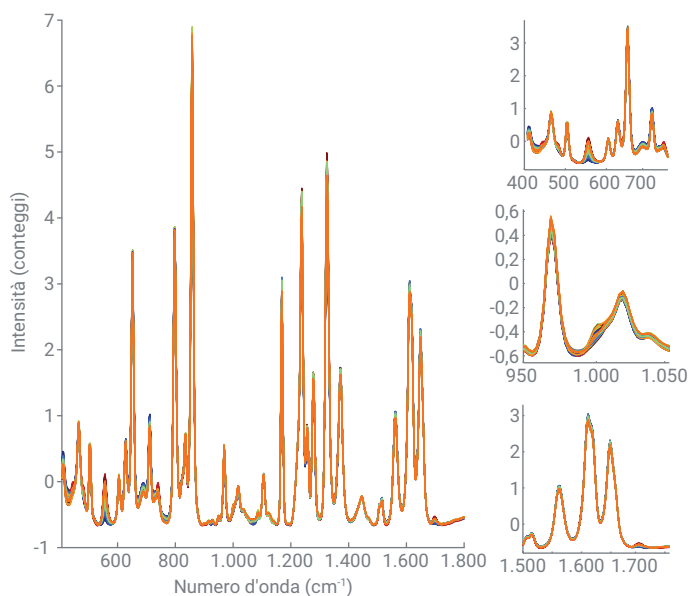


Figura 1. Spettri di calibrazione, corretti per la linea di base e normalizzati per mostrare la variazione dello spettro.

Risultati e discussione

Spettri di calibrazione sono stati utilizzati per costruire modelli di previsione per ogni costituente della miscela (Figura 2).

I risultati indicano che è possibile costruire modelli PLS per tutti i costituenti, con buoni parametri di modello per i principi attivi. Tra tutti i costituenti, lo stearato di magnesio è stato quello con il modello che ha avuto le peggiori prestazioni. Ciò è dovuto alla scarsa capacità di dispersione Raman del costituente e alla bassa concentrazione, pari a

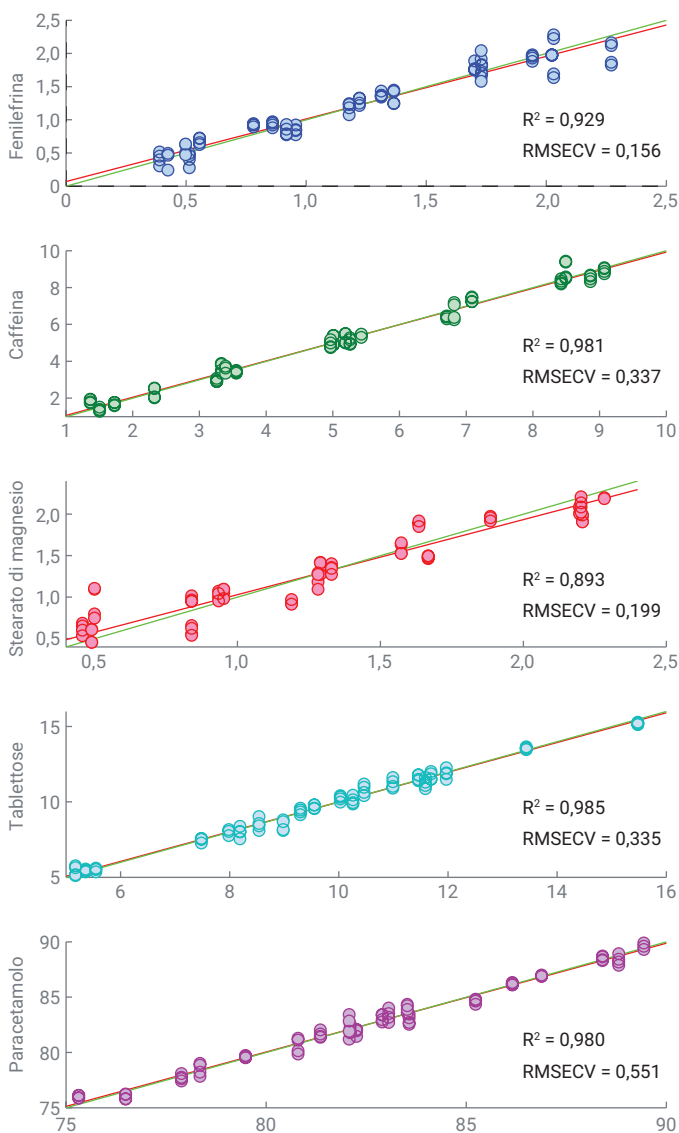


Figura 2. Modelli di calibrazione PLS e statistiche per ogni costituente.

1 % peso/peso. Di grandissima importanza è il successo del modello della fenilefrina, che offre prestazioni accettabili in un'unica misurazione, anche se gli spettri sono dominati dalla componente acetaminofene.

La Figura 3 mostra la validazione del modello e la previsione per campioni indipendenti. I risultati indicano che le previsioni sono state buone per tutte le sostanze, con prestazioni migliori con le sostanze che presentano una migliore dispersione Raman (i principi attivi e la caffeina, l'eccipiente con il maggiore contenuto).

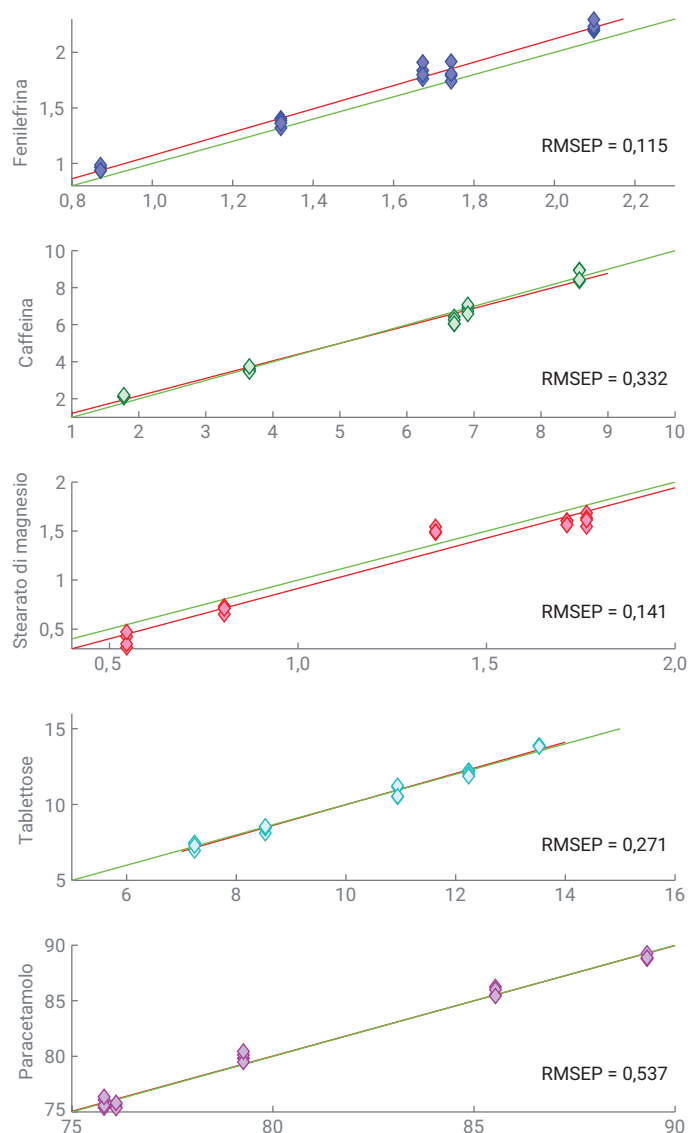


Figura 3. Risultati di validazione PLS per ogni costituente.

Conclusioni

Questa Nota applicativa mostra che è possibile quantificare facilmente principi attivi multipli in un'unica compressa intatta mediante TRS. Il tempo necessario per i test ai fini dell'uniformità del contenuto, dell'analisi e dell'identità è stato ridotto da circa due giorni (mediante metodi cromatografici) a meno di cinque minuti per un lotto di 10 compresse e non è richiesto personale analitico esperto per i test di routine.

Con poco lavoro aggiuntivo, nel metodo vengono determinate anche le concentrazioni degli eccipienti, che possono fornire utili attributi per applicazioni di monitoraggio dei processi.

La tecnica TRS rappresenta uno strumento potente ed efficace per la quantificazione di molteplici principi attivi in modo rapido ed efficiente, anche nel caso di componenti a bassa concentrazione.

Bibliografia

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

Le informazioni fornite possono variare senza preavviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2018
Stampato negli Stati Uniti, 1 febbraio 2018
5991-88581TE