

# Quantificação de comprimidos com múltiplos APIs usando espectroscopia Raman por transmissão



## Autores

Julia Griffen e  
Andrew Owen  
Agilent Technologies, Inc.

## Resumo

A capacidade de prever os vários componentes de uma forma final de dosagem com apenas uma medição não destrutiva e rápida pode reduzir significativamente o tempo de análise e o custo. Isso é particularmente benéfico se a quantificação de diversos ingredientes ativos farmacêuticos (APIs) for necessária para testes como uniformidade de conteúdo, teor e identificação (ID). O presente exemplo, baseado em um produto comum para resfriado e gripe, demonstra a quantificação de cinco componentes (três APIs e dois excipientes) com uma medição de nove segundos de duração. As concentrações nominais dos APIs estavam na faixa de 1 a 85% p/p.

## Introdução

As formas farmacêuticas sólidas típicas de um medicamento contêm pelo menos um ingrediente ativo farmacêutico (API) e vários excipientes com teores variáveis. O método de análise quantitativa mais utilizado é a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), que costuma ser a técnica de referência padrão. A HPLC é muito poderosa. Porém, o preparo das amostras requer muitos recursos, é necessário usar consumíveis e a análise é demorada. Esta formulação requer uma etapa de separação diferente e teste analítico do componente fenilefrina, e a HPLC não costuma ser utilizada para a análise de excipientes. A espectroscopia Raman por transmissão (TRS) é uma técnica alternativa aceitável para fins regulatórios para determinar uniformidade de conteúdo, teor e identidade do medicamento. Ela possibilita uma análise rápida e não destrutiva de comprimidos e cápsulas, sem preparo químico nem químicos analíticos qualificados.

Normalmente, apenas os APIs são quantificados, mas o monitoramento adicional de excipientes pode ser benéfico. Por exemplo, se um determinado lote do medicamento diferir em um dos excipientes, um dos atributos críticos de qualidade pode ser afetado, como a dissolução. Essa informação extra não acarreta quase nenhum custo ou complexidade adicional com os métodos de transmissão Raman.

## Parte experimental

O medicamento deste exemplo, uma formulação comum para resfriado e gripe, continha cinco componentes (três APIs e dois excipientes) nas concentrações nominais da Tabela 1. A análise desse medicamento por HPLC e instrumentos de cromatografia gasosa é cara e leva vários dias para ser feita.

É preciso um conjunto de calibração meticuloso para usar a TRS para quantificar múltiplos componentes. O modelo de calibração deste exemplo inclui um modelo ortogonal de cinco níveis com 20 amostras. Para validar os modelos, foram testadas cinco amostras independentes de validação de concentrações diferentes.

Os materiais em pó foram pesados, moídos, misturados e prensados em comprimidos. As amostras foram carregadas em uma bandeja de amostras e colocadas no sistema Raman Agilent TRS100 para análise automatizada. Foram escaneados dois comprimidos por amostra usando uma potência de laser de 1,0 W (830 nm) por nove segundos. Os espectros da Figura 1 indicam as regiões de variação devido aos componentes.

Tabela 1. Formulação para resfriado e gripe

Componente	Porcentagem
Fenilefrina	1%
Cafeína	4%
Paracetamol	85%
Estearato de magnésio	1%
Tabletose	9%

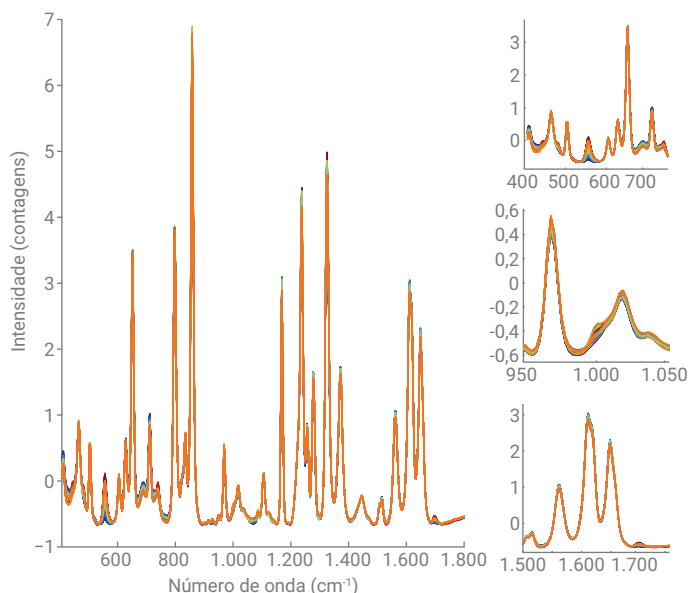


Figura 1. Espectros de calibração com correção de linha base e normalização para demonstrar a variação espectral

## Resultados e discussão

Os espectros de calibração foram usado para construir modelos de previsão para cada componente da mistura (Figura 2).

Os resultados indicam que podem ser construídos modelos PLS para todos os componentes, com bons parâmetros de modelo para os APIs. De todos os componentes, o estearato de magnésio teve o modelo de pior desempenho. Isso se deve à pouca capacidade de dispersão Raman do

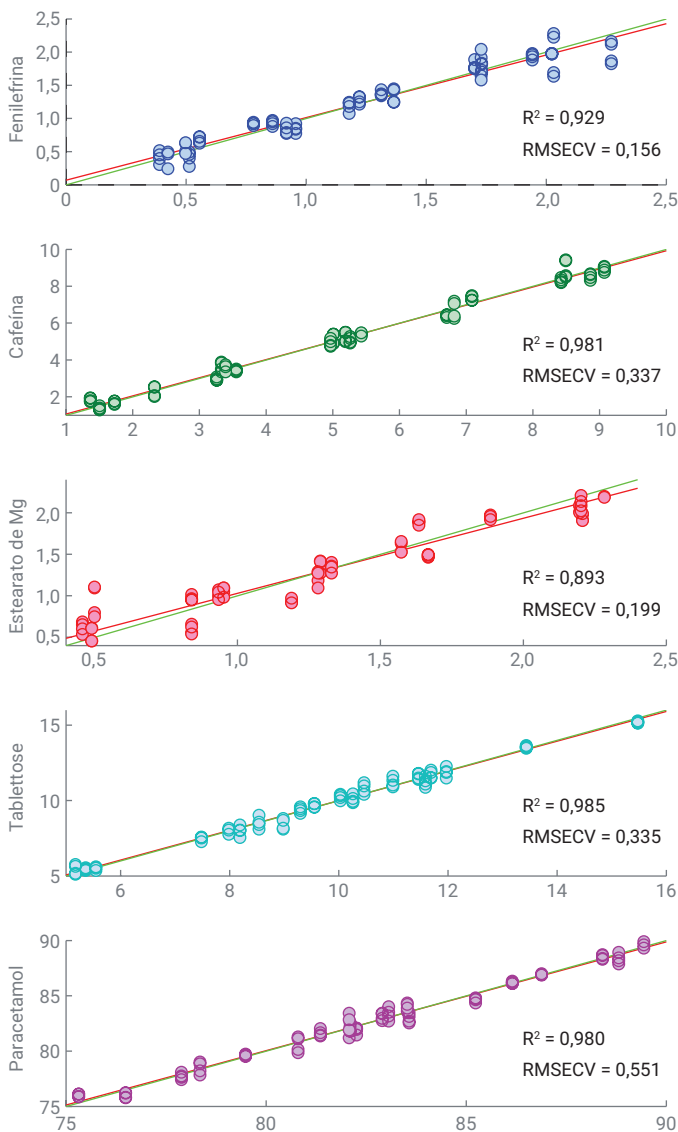


Figura 2. Modelos de calibração PLS e estatísticas de cada componente

componente e à baixa concentração, 1% p/p. O sucesso do modelo da fenilefrina é mais relevante. O desempenho do modelo foi aceitável com apenas uma medição, apesar de o componente acetaminofeno ter dominado os espectros.

A Figura 3 mostra a validação do modelo e a previsão de amostras independentes. Os resultados indicam que todas as substâncias foram bem previstas. Os espalhadores Raman mais fortes (os APIs e a cafeína, o excipiente com maior conteúdo) tiveram melhor desempenho.

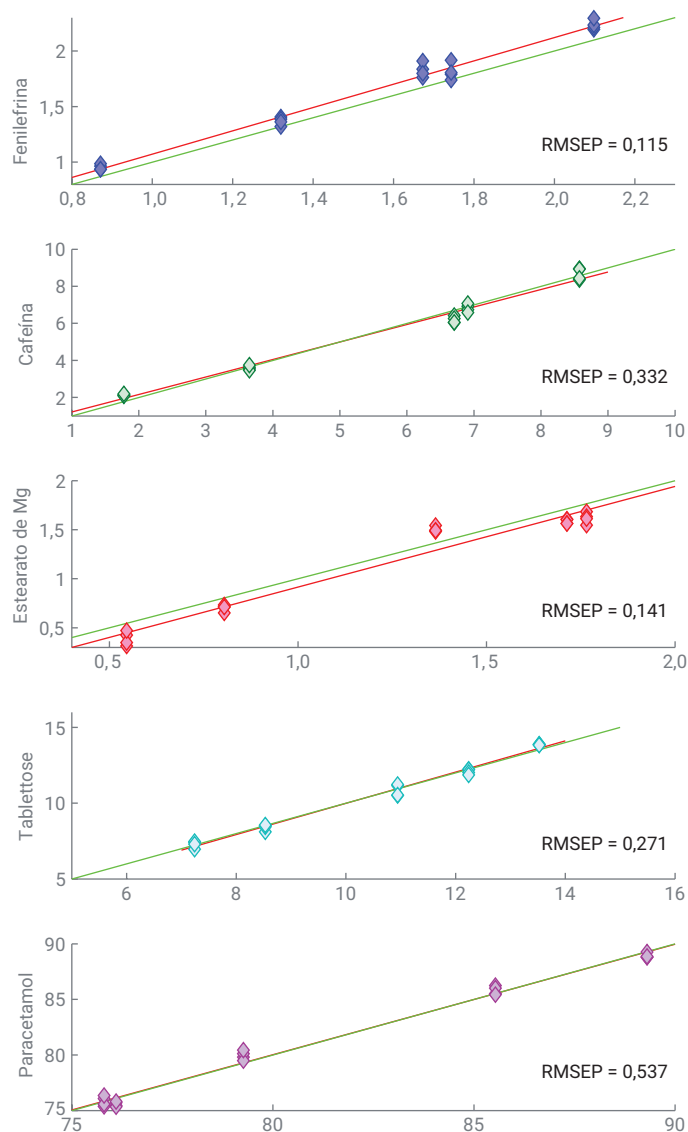


Figura 3. Resultados de validação PLS de cada componente

## Conclusões

Essa Nota de aplicação demonstrou que é possível quantificar com facilidade múltiplos APIs em um único comprimido intacto por meio da TRS. O tempo necessário para determinar a uniformidade de conteúdo, o teor e a identidade foi reduzido de cerca de dois dias (usando métodos cromatográficos) para menos de cinco minutos para um lote de 10 comprimidos, e não requer técnicos especializados em química analítica para testes de rotina.

Com um pequeno esforço adicional, as concentrações dos excipientes também foram determinadas pelo método, que pode fornecer recursos poderosos para aplicações de monitoramento de processos.

A TRS é uma ferramenta eficaz e poderosa para quantificar múltiplos APIs de forma rápida e eficaz, mesmo para componentes em baixas concentrações.

## Referência

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)

Estas informações estão sujeitas a alterações sem aviso prévio.

© Agilent Technologies, Inc. 2018  
Impresso nos EUA em 1 de fevereiro de 2018  
5991-8858PTBR