

Análise quantitativa de comprimidos de varfarina contendo impurezas em forma de sal usando espectroscopia Raman por transmissão



Autor

Julia Griffen
Agilent Technologies, Inc.

Resumo

Esta nota de aplicação demonstra o uso da espectroscopia Raman por transmissão (TRS) para a quantificação de varfarina em comprimidos farmacêuticos inteiros a 0,5% p/p com tempo de medição de 20 segundos¹. A TRS permite diferenciar e quantificar duas formas de varfarina sem preparo de amostras. As técnicas tradicionais de cromatografia não permitem fazer isso, pois a informação da forma é destruída por solvatação. A TRS permite análises quantitativas rápidas, automatizadas e não destrutivas em massa de formas farmacêuticas de doses sólidas orais para análise de polimorfos e uniformidade de conteúdo.

Introdução

A varfarina pura está disponível sob a forma de um sal de sódio amorfo (WS) e uma forma cristalina de clatrato (WSC). No armazenamento, a forma de clatrato pode dissociar-se no sal de sódio amorfo e esta alteração é indistinguível por HPLC (ambas as formas contribuem para o resultado do ensaio). A quantificação de formas individuais de um ingrediente farmacêutico ativo (API)

em uma dosagem pode fazer parte do atributo crítico de qualidade do produto. Um método que quantifique ambas as formas rapidamente, seja não destrutivo, não use solventes, não gere desperdício e seja menos intensivo em termos de recursos de pessoal e material é benéfico. Esta nota de aplicação examina a viabilidade da medição de varfarina com a potência de dose mais baixa (1 mg, 0,5% p/p) para uniformidade de conteúdo e diferenciação entre as duas formas de sal nesse nível baixo.

Parte experimental

A Figura 1 mostra os espectros Raman das formas puras de varfarina. As duas formas têm espectros muito semelhantes. Existem diferenças espectrais sutis na posição e intensidade dos picos a:

- 680 cm^{-1}
- 818 cm^{-1}
- 1.030 cm^{-1}
- 1.420 cm^{-1}
- 1.460 cm^{-1}
- 1.635 cm^{-1}



Figura 1. Espectros Raman de transmissão da varfarina sódica e varfarina clatrato de sódio, com diferenças espectrais calculadas.

A previsão precisa da concentração usa uma calibração seguindo um processo de projeto de experimentos (DoE) cobrindo todas as variações na formulação (fatores físicos e componentes). As principais variantes utilizadas foram corante (forte contribuição Raman), formas de varfarina (0,35 a 0,71% p/p) e lactose, como na Figura 2. Sete comprimidos compactos foram pressionados de cada uma das 19 amostras de calibração.

Os comprimidos foram colocados em uma bandeja de medição do aprimorador de feixes (veja a Figura 3) e analisados em um sistema Raman Agilent TRS100 para análise farmacêutica quantitativa. A configuração de aquisição para as amostras foi de 650 mW de potência de laser (830 nm) e 20 segundos de acumulações totais por comprimido.

O aprimorador de feixes recicla a luz laser refletida da superfície do comprimido de volta para o comprimido. Como consequência, uma maior quantidade de luz laser penetra através da amostra, causando uma maior intensidade Raman de transmissão do que sem aprimorador de feixes².

Os resultados foram obtidos em triplicata, resultando em 399 espectros (19 amostras x 7 comprimidos x 3 varreduras).

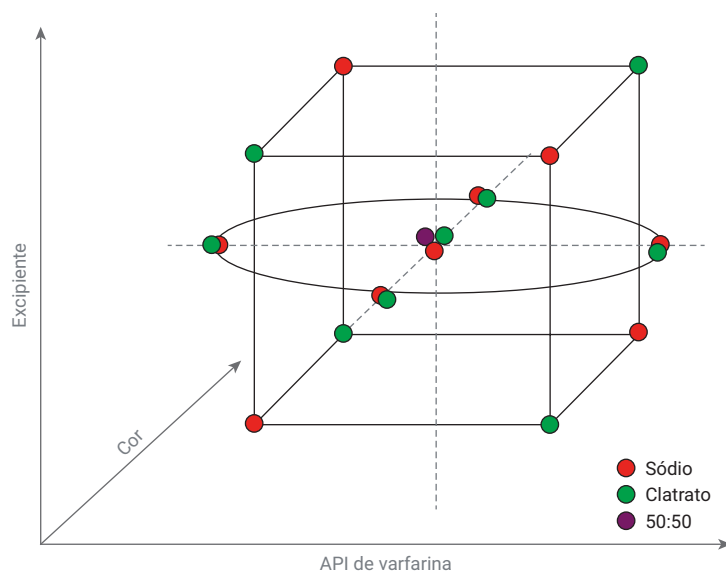


Figura 2. Projeto cúbico centrado DoE, 19 amostras.

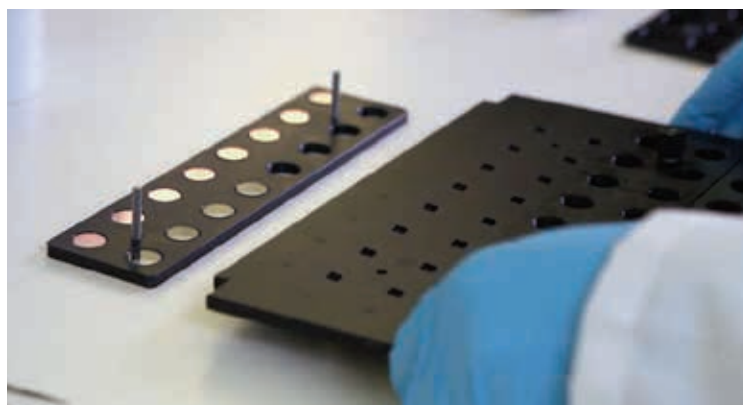


Figura 3. Conjunto de bandeja do aprimorador de feixes.

Resultados e discussão

A Figura 4 mostra o espectro de calibração resultante.

Após as correções de linha de base e de normalização serem aplicadas aos espectros de calibração, é possível notar claras diferenças espectrais devido às mudanças na concentração de sal de varfarina. A Figura 5 mostra um pico de interesse da varfarina a $\sim 680\text{ cm}^{-1}$.

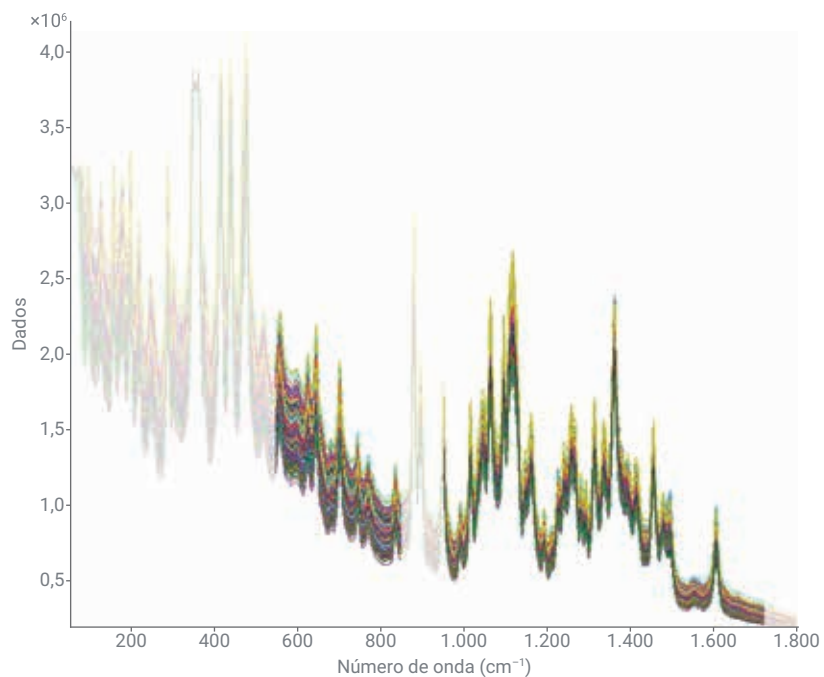


Figura 4. Trezentos e noventa e nove espectros de TRS das amostras de calibração, com a faixa espectral usada na construção do modelo mostrado.

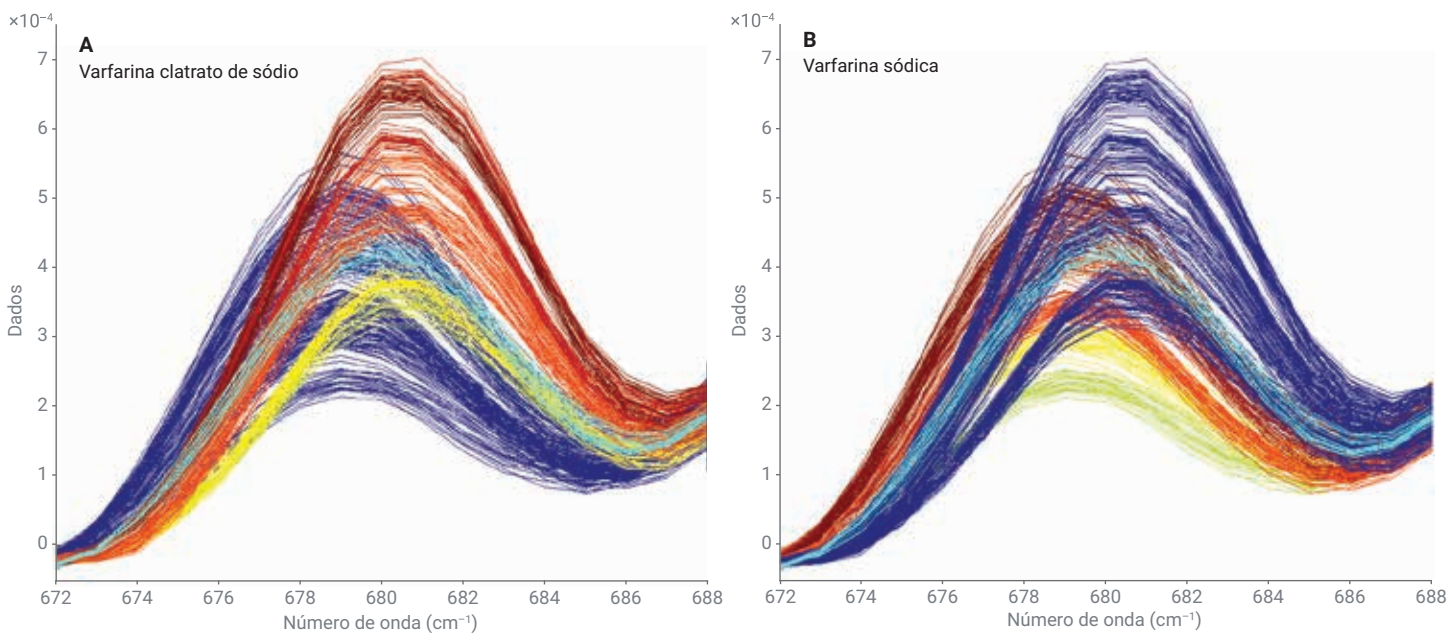


Figura 5. Uma região espectral ampliada mostrando todos os 399 espectros de calibração coloridos de acordo com a concentração de sal de varfarina (azul é baixo e vermelho é alto). A) O pico a 681 cm^{-1} indica alterações espectrais na concentração de varfarina clatrato de sódio. B) O pico a 679 cm^{-1} indica alterações espectrais na concentração de varfarina sódica.

A Figura 6 mostra modelos quimiométricos de mínimos quadrados parciais (PLS) criados utilizando os espectros de calibração. Os parâmetros ótimos dos modelos usaram a primeira derivada, normalização e pré-processamento do centro médio na faixa espectral de 500 a 850 e de 950 a 1.750 cm^{-1} . O desempenho do modelo de $R^2 = 0,99$ e tanto RMSEC como $CV = 0,019$ indicam boas características do modelo. RMSEC e CV indicam um erro de calibração de $\pm 0,019\%$ p/p que, quando normalizado para a concentração nominal, resulta em um erro de modelo de 4%.

Os modelos foram validados utilizando amostras de produção e placebo, as quais, previsivelmente, conteriam varfarina clatrato de sódio e nenhuma varfarina sódica (Figura 7). O resultado de RMSEP indica um erro de previsão de $\pm 0,026\%$ p/p que, quando normalizado para a concentração nominal, resulta em um erro de previsão de 5%.

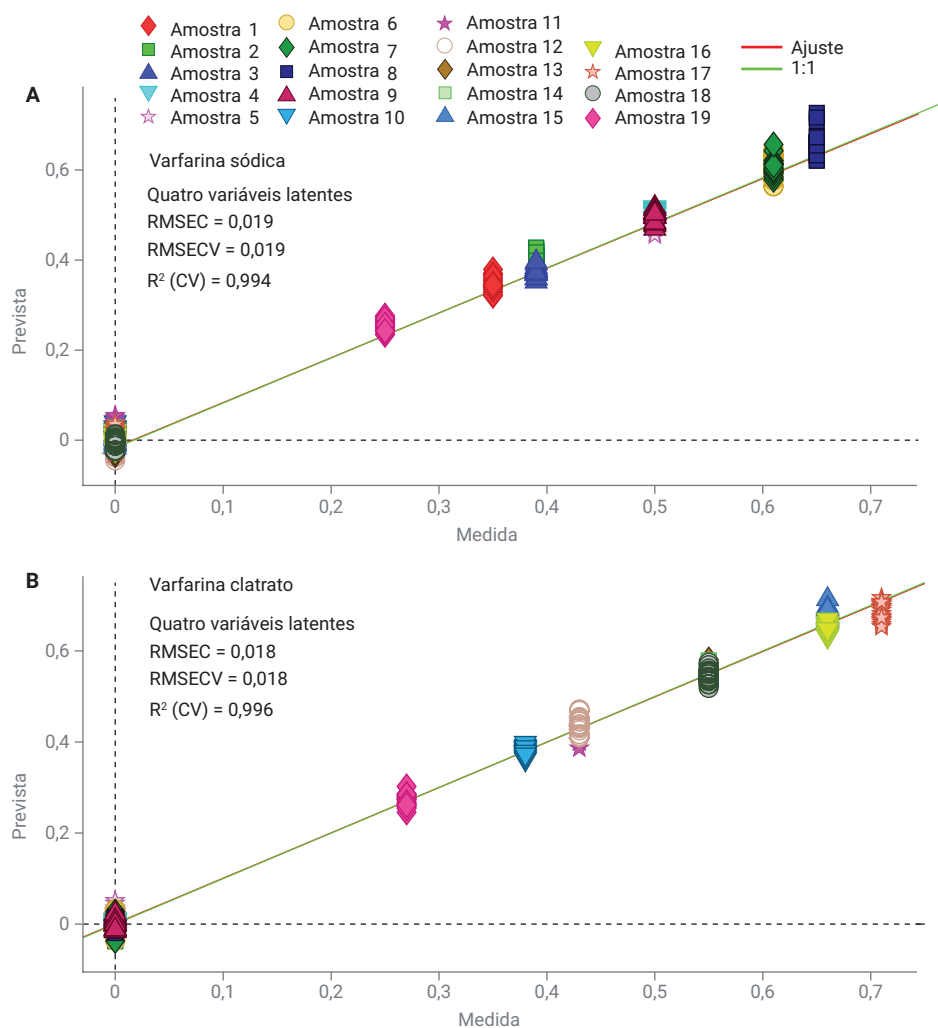


Figura 6. Modelos quimiométricos de calibração de PLS.

Conclusão

Esta nota de aplicação demonstra capacidade para não só distinguir entre os sais de sódio da varfarina em comprimidos inteiros, mas também para quantificá-los em níveis da potência de dose mais baixa (1 mg, 0,5% p/p) na presença um do outro.

Esta formulação foi particularmente desafiadora devido à presença de um forte corante ativo no Raman que variou entre lotes no material de produção e se sobrepôs com o API na região de 1.400 a 1.700 cm^{-1} . A limitação deste estudo é a validação externa do modelo usando amostras que contêm uma mistura de formas de sal. Isso exigiria um desenvolvimento mais profundo.

Este trabalho demonstra a capacidade para usar a TRS a fim de quantificar a varfarina a 0,5% p/p, o que é aplicável para testes laboratoriais de CQ a nível farmacêutico para uniformidade de conteúdo. Também é aplicável para quantificar as duas formas para verificar a eficácia da forma de droga no comprimido. Outras aplicações podem incluir testes de estabilidade para examinar a degradação da WSC na WS.

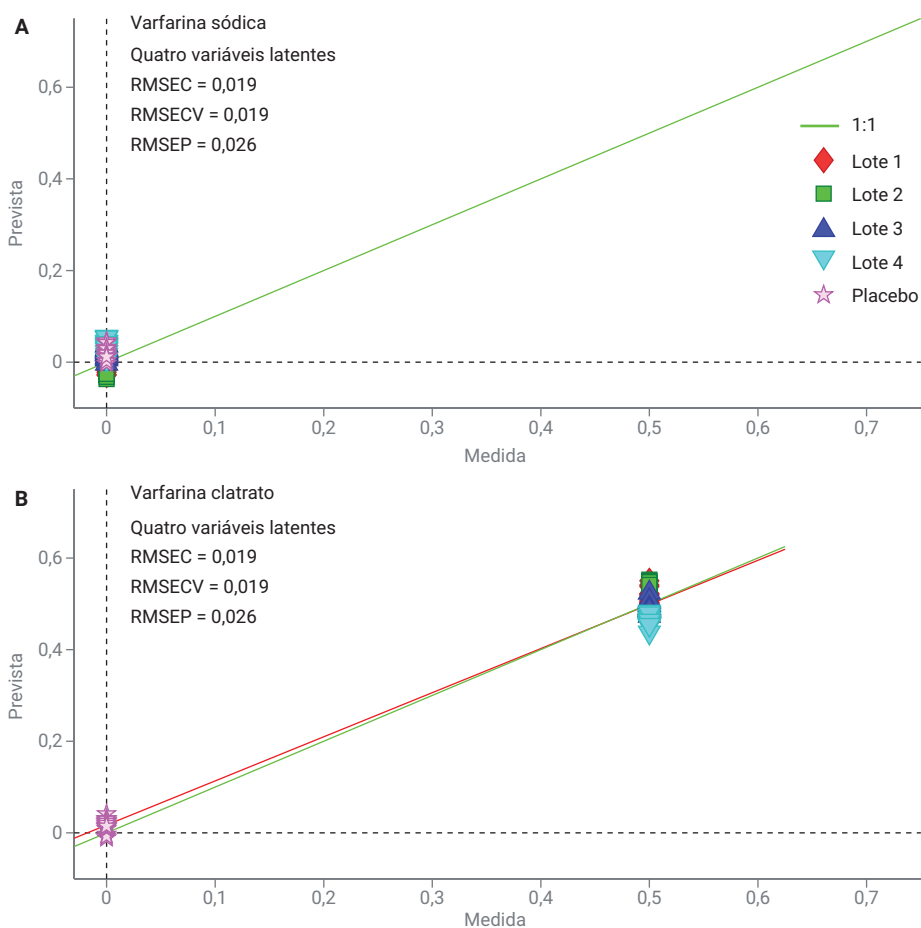


Figura 7. Amostras de validação, previsão de lotes de produção e amostras de placebo.

Referências

1. Griffen, J. A.; Owen, A. W.; Matousek, P. Quantifying low levels (<0.5% w/w) of warfarin sodium salts in oral solid dose forms using Transmission Raman spectroscopy, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *155*, 276–283.
2. Matousek, P. Raman signal enhancement in deep spectroscopy of turbid media. *Appl. Spectrosc.* **2007**, *61*, 845–854.

www.agilent.com/chem/raman

Estas informações estão sujeitas a alterações sem aviso prévio.