

使用透射拉曼光谱定量分析含有盐类杂质的华法令片剂



作者

Julia Griffen
安捷伦科技有限公司

摘要

本应用简报介绍了采用透射拉曼光谱 (TRS) 在 20 秒的测量时间内，对完整药物片剂中 0.5% w/w 的华法令进行定量分析^[1]。TRS 可以在不进行样品前处理的情况下区分和定量两种结构形态的华法令。传统色谱技术无法实现这一点，因为溶剂化过程会破坏结构形态信息。TRS 可对药物口服固体剂型进行快速、自动化且无损的整体性分析定量，从而实现含量均一度和多晶型分析。

前言

纯华法令有非晶型钠盐 (WS) 和晶型笼合物 (WSC) 两种结构形态。在储存期间, 笼合物可能会分解为非晶型钠盐, 而 HPLC 无法区分这种变化 (定量分析结果包含这两种结构形态)。对制剂中活性药物成分 (API) 的各种结构形态进行定量可作为产品

关键质量属性的一部分。一种能快速定量两种结构形态, 不使用溶剂, 不产生废弃物, 并且消耗的人力和各种材料也大大减少的无损分析方法将非常有用。本应用简报将介绍在最低剂量强度 (1 mg, 0.5 % w/w) 下测量华法令的含量均一度并在该含量水平下区分两种盐形式的可行性。

实验部分

图 1 所示为纯华法令的拉曼光谱。两种形式的拉曼光谱极为相似。在以下波数处, 峰位置和强度存在细微差异:

- 680 cm^{-1}
- 818 cm^{-1}
- 1030 cm^{-1}
- 1420 cm^{-1}
- 1460 cm^{-1}
- 1635 cm^{-1}

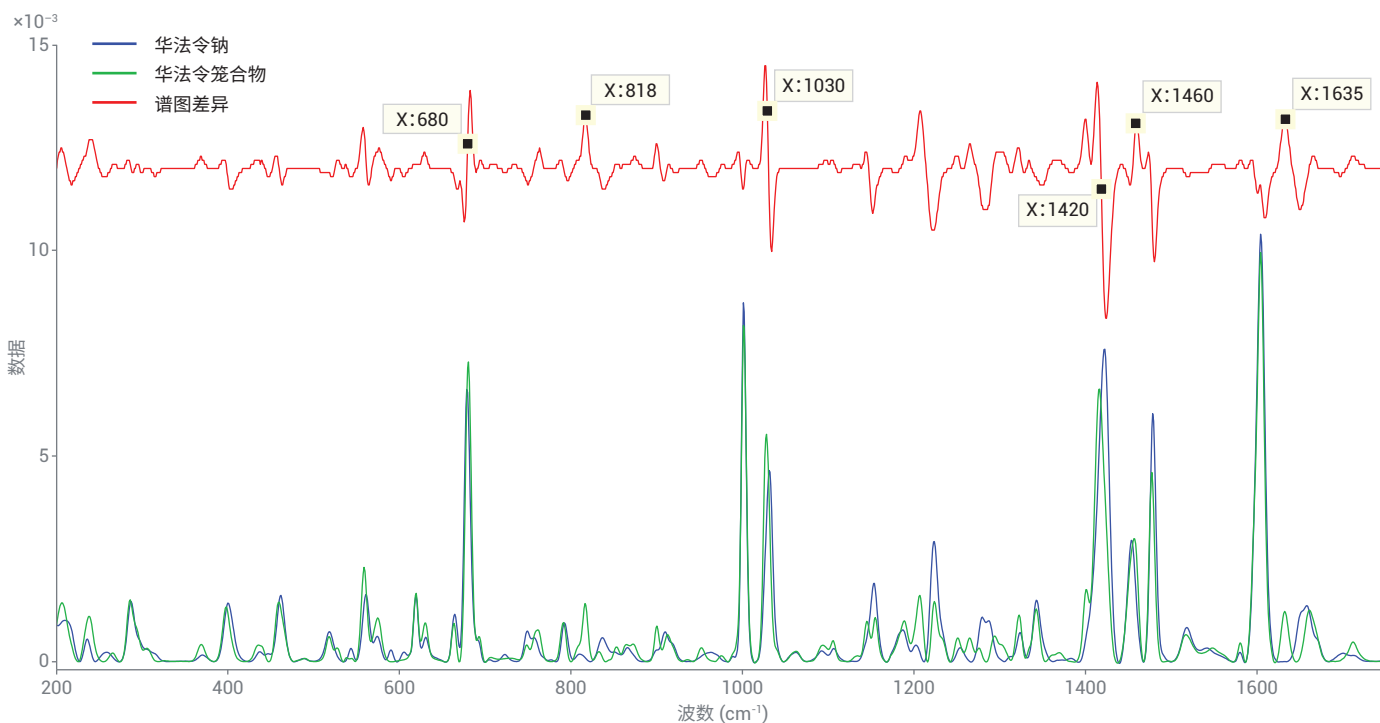


图 1. 华法令钠和华法令钠笼合物的透射拉曼光谱, 包含计算得出的光谱差异

根据涵盖制剂所有变量（组分和物理因素）的实验设计 (DoE) 方案，使用校准对浓度进行准确预测。使用的主要变量为染料（对拉曼光谱贡献较大）、华法令含量 (0.35%–0.71% w/w) 和乳糖，如图 2 所示。将 19 个校准样品各自制备为 7 片片剂。

将片剂放入光束增强器测量样品盘中（见图 3），并在 Agilent TRS100 拉曼定量药物分析系统中对其进行扫描。样品采集设置为 650 mW 激光功率 (830 nm)，每个片剂累计采集时间 20 秒。

光束增强器将片剂表面反射的激光再反射到片剂上。因此，与不使用增强器相比，将有更多的激光穿透样品，透射拉曼强度更高^[2]。

通过三次重复测定共得到 399 幅谱图 (19 个样品 × 7 片片剂 × 3 次扫描)。

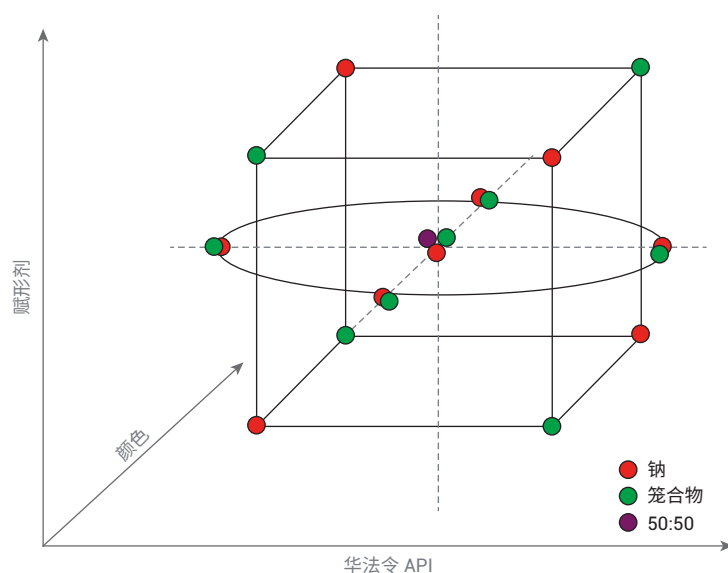


图 2. 19 个样品的 DoE 中心立方设计

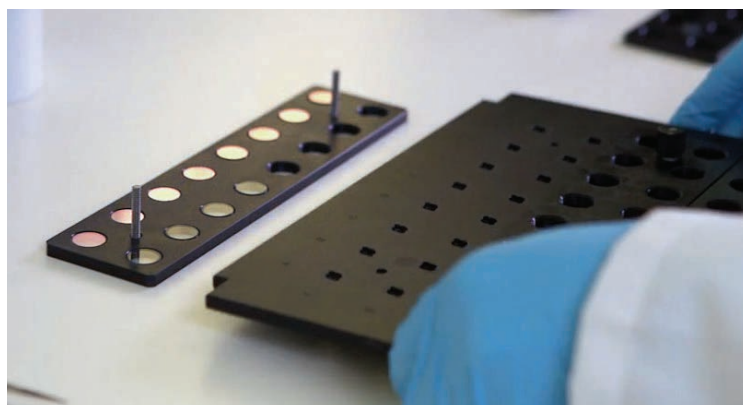


图 3. 光束增强器样品盘组件

结果与讨论

图 4 显示了所得的校准光谱。

在对校准光谱进行基线校正和归一化处理
后，我们可以看到由于华法令盐浓度的变化而导致的明显光谱差异。图 5 显示了
在 680 cm^{-1} 附近的华法令目标峰。

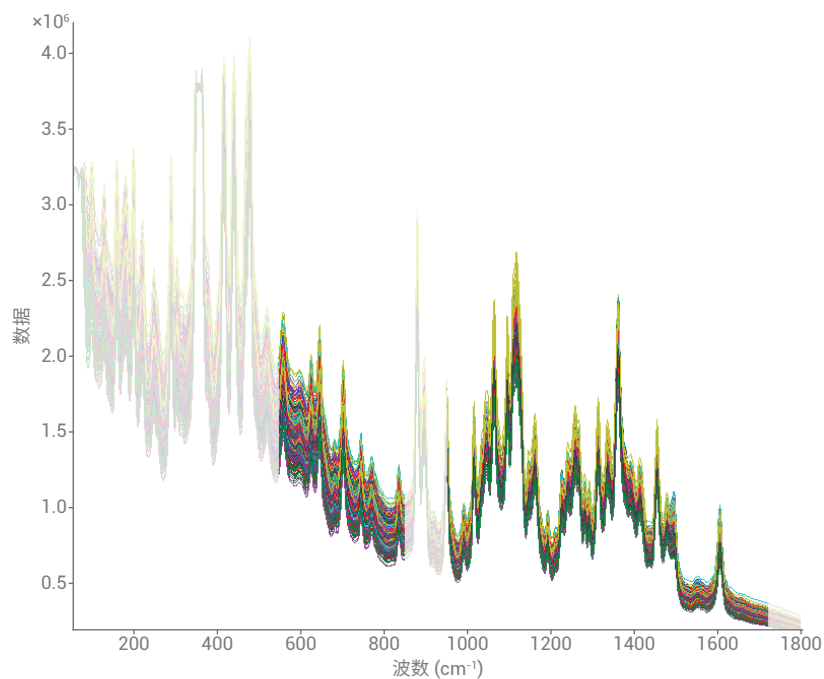


图 4. 校准样品的 399 幅 TRS 光谱图，显示了用于创建模型的光谱范围

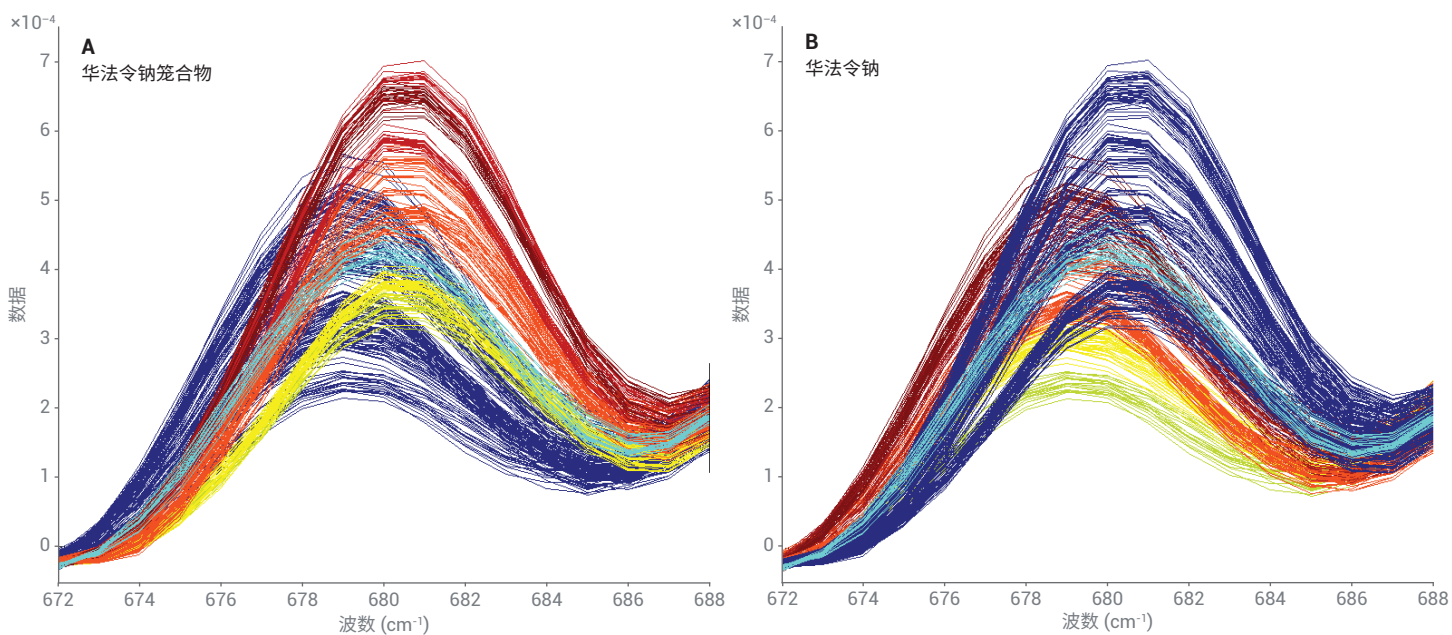


图 5. 放大后的光谱区域，显示了所有 399 幅校准光谱，颜色表示不同的华法令盐浓度（蓝色为低浓度，红色为高浓度）。A) 681 cm^{-1} 处的峰表示华法令钠笼合物浓度的光谱变化。B) 679 cm^{-1} 处的峰表示华法令钠浓度的光谱变化

图 6 显示了用校准光谱建立的化学计量偏最小二乘 (PLS) 模型。最佳模型参数在 $500-850\text{ cm}^{-1}$ 和 $950-1750\text{ cm}^{-1}$ 光谱范围内采用一阶导数、归一化和均值中心化进行预处理。模型性能 $R^2 = 0.99$, RMSEC 和 CV 均为 0.019, 表明模型特征良好。RMSEC 和 CV 表明校准误差为 $\pm 0.019\%$ w/w, 当归一化为标称浓度时, 模型误差为 4%。

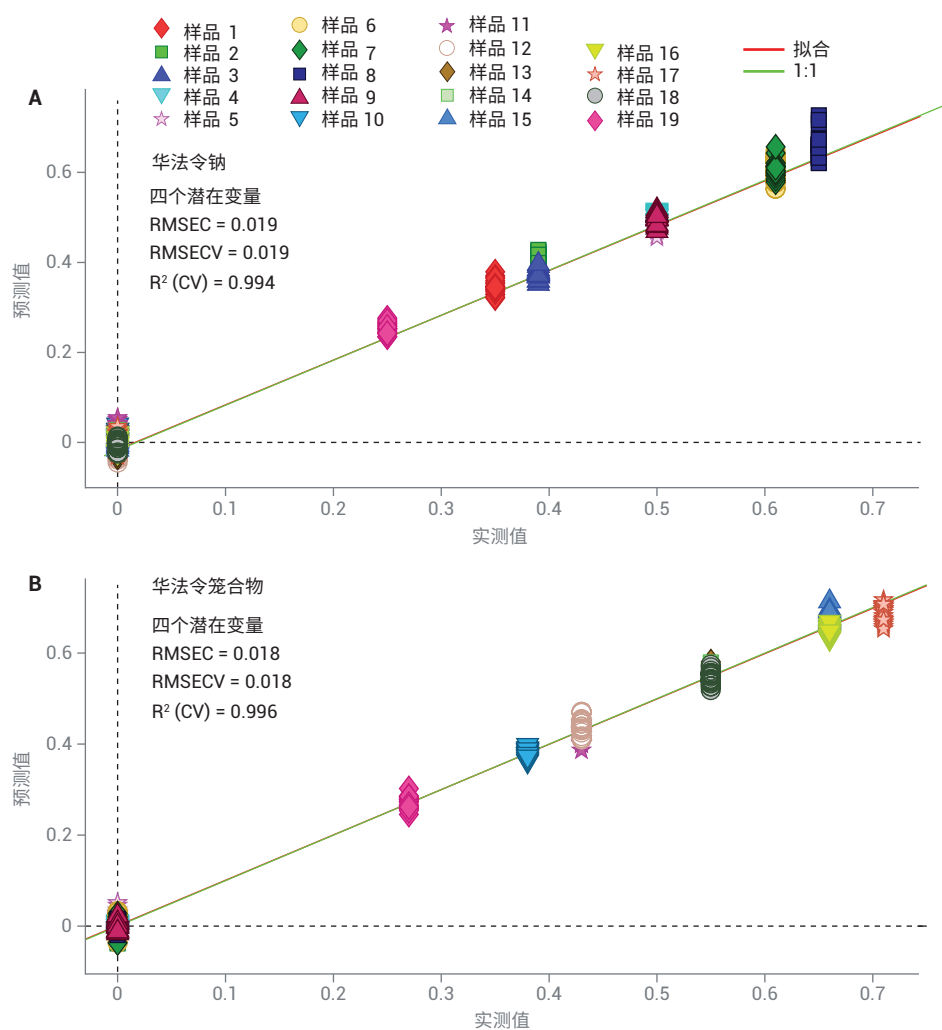


图 6. 化学计量 PLS 校准模型

使用预测含有华法令钠盐的样品和不含华法令钠的安慰剂样品对模型进行验证(图 7)。RMSEP 结果表明预测误差为 $\pm 0.026\%$ w/w, 当归一化为标称浓度时, 预测误差为 5%。

结论

本应用简报证明了透射拉曼光谱不仅可以区分完整片剂中的华法令钠盐, 还可在两种结构形态同时存在时, 在最低剂量强度 (1 mg, 0.5% w/w) 下对它们分别进行定量。

对这类制剂的检测极具挑战性, 因为其中存在一种强拉曼活性染料, 该染料在不同批次的生产原材料中存在差异, 并与 $1400\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ 区域的 API 峰重叠。本研究的局限性在于需使用含有多种盐形式的样品对模型进行外部验证。这需要进一步的方法开发。

本工作证实了 TRS 能够定量 0.5% w/w 的华法令, 可用于药物 QC 实验室进行含量均一度测试。此方法还可用于对两种结构形态进行定量, 以验证片剂中药物剂型的效能。其他应用还包括 WSC 降解为 WS 的稳定性测试。

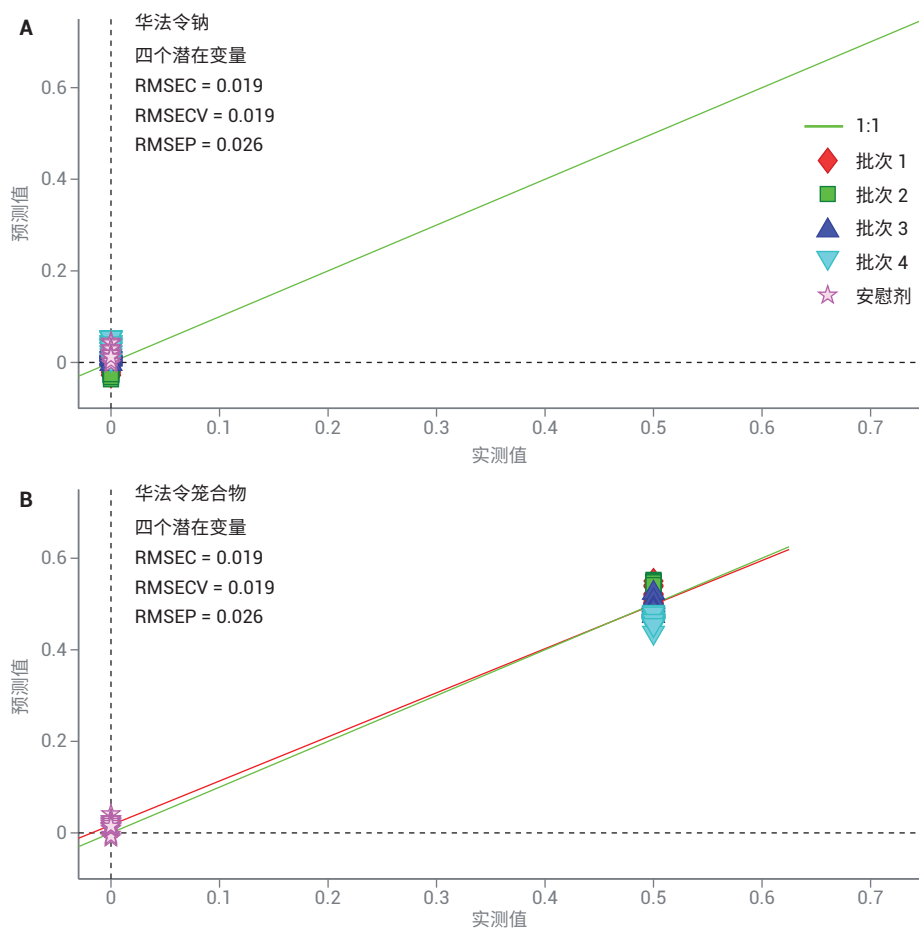


图 7. 验证样品、预测产品批次和安慰剂样品

参考文献

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

查找当地的安捷伦客户中心:

www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线:

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们:

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价:

www.agilent.com/chem/erfq-cn

www.agilent.com/chem/raman

本文中的信息、说明和指标如有变更, 恕不另行通知。