

Quantifizierung und Identitätsprüfung bei Weichgelatinekapseln mithilfe der Transmissions-Raman-Spektroskopie

Eine effiziente und günstige analytische Methode, die keine Probenvorbereitung erfordert



Autoren

Chris Welsby

Julia Griffen

Agilent Technologies, Inc.

In Zusammenarbeit mit Bayer
I+D, Alcalá de Henares, Spanien.

Einleitung

Transmissions-Raman-Spektroskopie (TRS) ist eine weithin anerkannte Technik, die zur Prüfung der Gehaltseinheitlichkeit (CU), des Gehalts (Assay) und der Arzneimittelidentität (ID) von festen oralen (OSD) pharmazeutischen Produkten eingesetzt wird (1,2). Das [Agilent TRS100 Raman-System für die pharmazeutische Analytik](#) ermöglicht die schnelle, zerstörungsfreie Analyse von Tabletten und Kapseln, ohne dass eine chemische Vorbereitung oder ein erfahrener analytischer Chemiker erforderlich ist, und verbessert so die betriebliche Effizienz von Qualitätskontroll(QK)-Laboren erhöht.

Das TRS100 nutzt die Transmissions-Raman-Spektroskopie zur volumetrischen Analyse von pharmazeutischen OSD-Produkten in Großmengen. Mit dem Gerät lassen sich pharmazeutische Wirkstoffe (API) und Hilfsstoffe in einer Reihe unterschiedlicher Probentypen analysieren, darunter z. B. Tabletten, Pulver sowie Hart- und Weichgelatinekapseln.

In dieser Application Note wird beschrieben, wie das TRS100 sowohl für die qualitative (ID) als auch quantitative Analyse von Weichgelatinekapseln eingesetzt werden kann. Außerdem werden die Kalibrierung, die Modellentwicklung und die Methodvalidierung behandelt.

Experimentelles

Geräte

Das TRS100 Raman-System für die pharmazeutische Analytik wurde für die Analyse von Weichgelatinekapselfen verwendet. Das System wird über die Agilent ContentQC-Software gesteuert und wird standardmäßig mit einem integrierten chemometrischen Softwarepaket eines Drittanbieters, Solo von Eigenvector (3), geliefert. Der erste Teil der Studie konzentrierte sich auf die Quantifizierung für die CU- und Assay-Analyse in Weichgelatinekapselfen. Im zweiten Teil der Studie wurde gezeigt, wie das TRS100 zur Überprüfung der Identität von Weichgelatinekapselfen mit unterschiedlichen Dosisstärken verwendet werden kann.

Gehaltseinheitlichkeit und Assay

Zur Quantifizierung der Inhaltsstoffe der Weichgelatinekapselfen wurde ein Kalibrierungsmodell basierend auf der Partielle-Kleinste-Quadrate(PLS)-Regression verwendet. Die Einzelheiten der Produktformulierung der Kapselfen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Produktformulierung der Weichgelatinekapselfen.

Komponente	Prozent (%)
API	42,0

Für die Kalibrierung wurde ein Satz von Kalibrierungsproben mit 90, 95, 98, 100, 102, 105 und 110 % der auf dem Etikett angegebenen (Label Claim (LC)) Konzentration des pharmazeutischen Wirkstoffs hergestellt. Aufgrund der praktischen Schwierigkeiten bei der Herstellung eines intakten Satzes an Kalibrierungsproben von Weichgelatinekapselfen wurde eine alternative Methode entwickelt. Leere Kapselfen (Abbildung 1) wurden flachgedrückt und auf den TRS100-Probenhalter gelegt. Das Flüssiggel des Kalibrierungsstandards wurde dann auf die Kapselfen aufgetragen. Der Boden des Tellers wurde mit einem durchsichtigen Klebefilm abgedichtet (Abbildung 2), um den endgültigen Satz von Kalibrierungsstandards herzustellen (siehe Abbildung 3).



Abbildung 1. Leere Weichgelatinekapselfen, die zur Herstellung der Kalibrierungsstandards verwendet wurden.

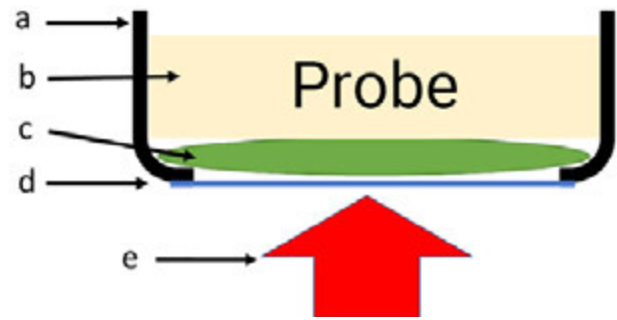


Abbildung 2. Schematische Darstellung des Probenaufbaus. a) Agilent TRS100-Probenhalter, b) flüssige Probe, c) leere Kapselfen, d) durchsichtiger Klebefilm, e) Laser des Agilent TRS100.

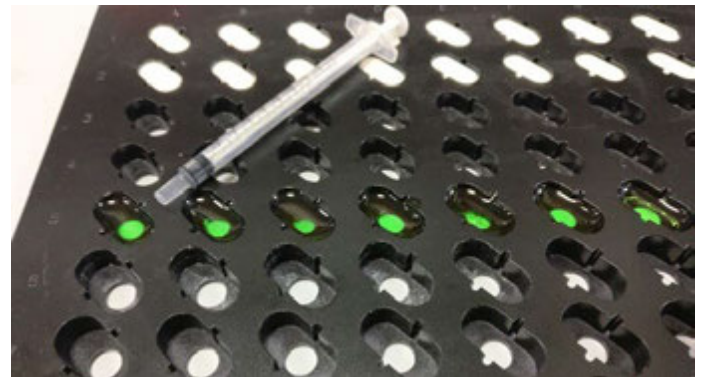


Abbildung 3. Kalibrierungsproben im Agilent TRS100-Probenhalter.

Dieser Versuchsaufbau lieferte eine hervorragende Annäherung an eine echte Kapselfen, wie im Ergebnisabschnitt der Application Note gezeigt.

Die sieben Kalibrierungsstandards wurden mit dem TRS100 bei einer Laserleistungseinstellung von 0,65 W für 10 Sekunden je Probe (2 Sekunden Belichtung x 5 Akkumulationen) analysiert. Die Kalibrierungsdaten sind in Abbildung 4 unten dargestellt. Die Daten wurden durch Bildung der ersten Ableitung vorverarbeitet und normalisiert (Standard-Normalvariate, SNV). Beim Vergleich mit den abgeleiteten Spektren des reinen pharmazeutischen Wirkstoffs und des Hilfsstoffs A wurden um 850, 1200, 1450 und 1620 cm^{-1} Änderungen des Spektrums beobachtet, die der Konzentration des pharmazeutischen Wirkstoffs und des Hilfsstoffs A entsprachen (Abbildung 4).

Ergebnisse und Diskussion

Gehaltseinheitlichkeit und Assay

Die Kalibrierungsproben wurden zur Erstellung eines PLS-Vorhersagemodells in der chemometrischen Software Solo verwendet. Das gewählte Modell verwendete zwei latente Variablen über den Spektralbereich von 650 bis 1700 cm^{-1} unter Verwendung der 1. Ableitung, Normalisierung (SNV) und Mean-Center-Vorverarbeitung. Es wurden hervorragende Modellwerte erzielt, wie die Linearität ($R^2 = 0,995$) der Kalibrierung zeigt. Niedrige und ähnliche Werte für die Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers der Kalibrierung (RMSEC) und die Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers mit Kreuzvalidierung (RMSECV) von 0,36 bzw. 0,45 % weisen ebenfalls auf eine gute Genauigkeit hin (Abbildung 5).

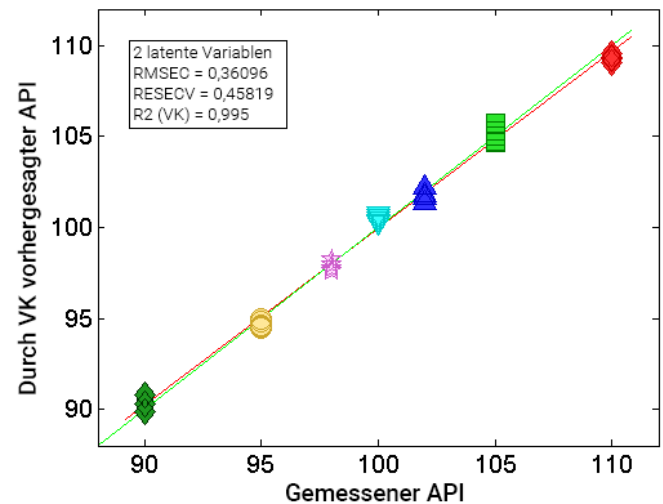


Abbildung 5. Quantitatives PLS-Modell, erstellt mit der chemometrischen Software.

Für diese Machbarkeitsstudie wurde das Modell durch Testen ganzer intakter fertiger Darreichungsformen bewertet. Die in Abbildung 6 und Tabelle 2 dargestellten Ergebnisse zeigen eine ausgezeichnete Vorhersagegenauigkeit für die Konzentration des pharmazeutischen Wirkstoffs in den Weichgelatinekapiteln. Die vorhergesagte Konzentration des pharmazeutischen Wirkstoffs entsprach der erwarteten von 100% der Etikettangabe weitgehend, wobei das durchschnittliche Ergebnis 100,2 % LC, die Standardabweichung 0,2 % und die RMSEP 0,27 % betrug.

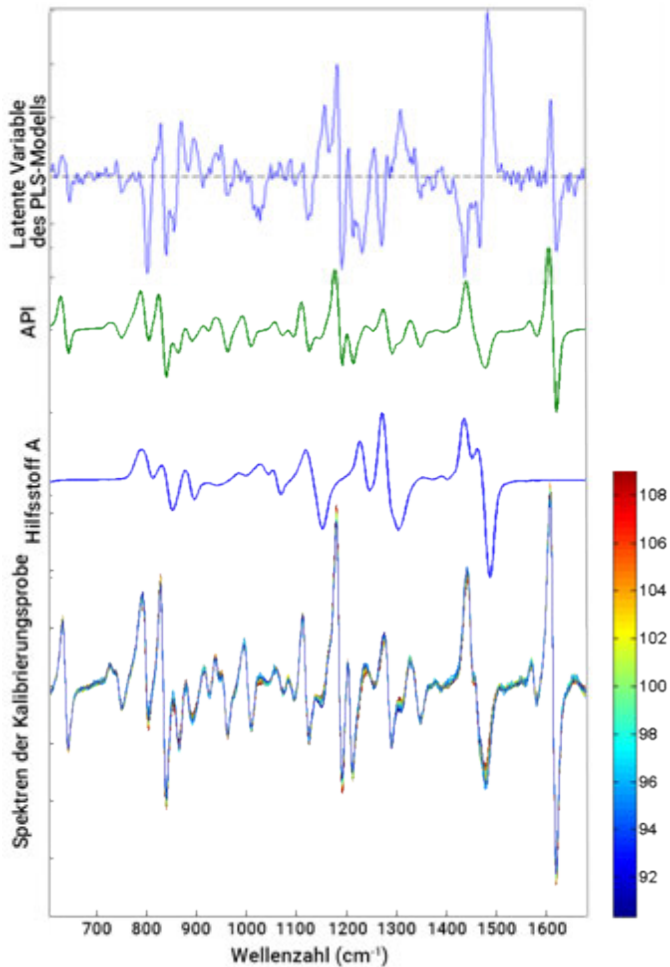


Abbildung 4. Von unten nach oben: Kalibrierungsspektren, Farbe entsprechend der Konzentration des pharmazeutischen Wirkstoffs, 1. Ableitung mit SNV; Hilfsstoff A, 1. Ableitung mit SNV; pharmazeutischer Wirkstoff, 1. Ableitung mit SNV; PLS-Modell, latente Variable 1.

Identitätsprüfung

Gelatinekapseln mit drei verschiedenen Dosisstärken wurden mit dem TRS100 unter denselben Erfassungseinstellungen analysiert, die für die Kalibrierung verwendet worden waren. Diese Proben wurden verwendet, um zu untersuchen, ob mit dem TRS100 ein Identifizierungsmodell erstellt werden kann.

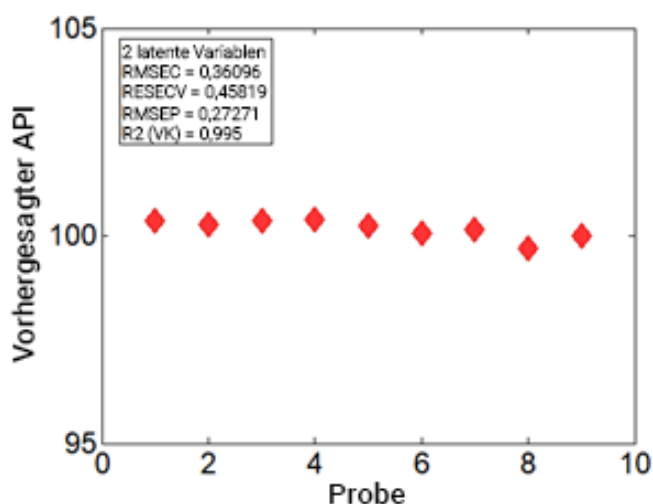


Abbildung 6. Vorhersagen des PLS-Modells für Validierungsproben.

Tabelle 2. Ergebnisse des quantitativen PLS-Modells ausgedrückt als Prozentsatz der Etikettangabe (% LC).

Probe	TRS100-Ergebnis, % LC	
1	100,4	
2	100,3	
3	100,4	
4	100,4	
5	100,2	
6	100,1	Mittelwert
7	100,2	100,2
8	99,7	Std.-Abw.
9	100,0	0,2

Identitätsprüfung

Gelatinekapseln mit drei verschiedenen Dosisstärken wurden mit dem TRS100 analysiert. Die Spektrendaten, die mit der ContentQC-Software erfasst wurden, wurden zur Analyse in das chemometrische Softwarepaket Solo exportiert. Es wurde ein PLS-DA-Klassifikationsmodell erstellt, wie in Abbildung 7 dargestellt. Die Ergebnisse zeigen eine klare Trennung zwischen Gelatinekapseln verschiedener Dosisstärken, so dass sie leicht identifiziert werden können. Die eindeutige Clusterbildung der Proben nach Dosisstärke zeigt die Eignung des TRS100 für die Identifikationsprüfung von Weichgelatineprodukten.

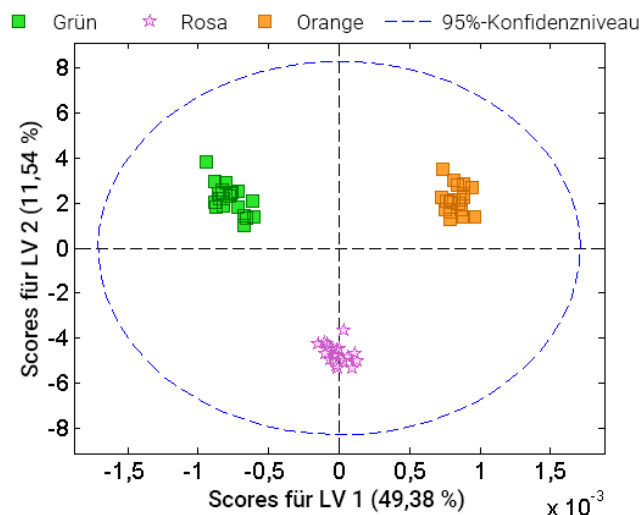


Abbildung 7. Erfolgreiche Identifizierung der Kapseln nach der Konzentration des pharmazeutischen Wirkstoffs. Unterschiedliche Farben entsprechen unterschiedlichen Dosisstärken von Weichgelatineprodukten.

Implementierung in pharmazeutischen QK-Labors

Diese Machbarkeitsstudie hat gezeigt, dass das TRS100 ein geeigneter Kandidat für CU-, Assay- und ID-Prüfungen von Weichgelatineprodukten ist. Vor der Implementierung in einer QK-Laborumgebung sind allerdings weitere Tests erforderlich. Es wären mehr Proben erforderlich, um die Richtigkeit, Präzision, Reproduzierbarkeit und Robustheit gemäß den Richtlinien des Labors für die Entwicklung von analytischen Methoden sicherzustellen. Außerdem wäre eine Vergleichsstudie zwischen der Raman-Methode und der primären analytischen Methode (normalerweise HPLC) erforderlich.

Das TRS100 mit der ContentQC-Software und der chemometrischen Software Solo stellt eine Komplettlösung dar, die Konformität ermöglicht. Zu den Softwarefunktionen gehören eine sichere Anmeldung, konfigurierbare Benutzerverwaltung und Benutzerberechtigungen sowie eine sichere Datenbank und konfigurierbare Backup-Funktionen.

Andere Funktionen der Agilent ContentQC-Software sind für den Einsatz in pharmazeutischen QK-Umgebungen geeignet. Mithilfe der Berichterstellungsfunktion können CU-, Assay- und ID-Prüfungsergebnisse am Ende der Messreihe in einem einzigen PDF-Bericht ausgegeben werden. Die Daten werden in der sicheren Datenbank gespeichert oder können so konfiguriert werden, dass sie an Netzwerkspeicherorte oder Laborinformationsmanagementsysteme (LIMS) gesendet werden.

Fazit

Die Transmissions-Raman-Spektroskopie (TRS) ermöglicht die Analyse einer Reihe von festen oralen pharmazeutischen Darreichungsformen, Weichgelatine kapseln eingeschlossen.

Die Studie hat gezeigt, dass das Agilent TRS100 Raman-System für die quantitative pharmazeutische Analytik für die Prüfung der Gehaltseinheitlichkeit, des Assays und der Identität von Weichgelatine kapseln geeignet ist.

Die Methode war schnell und erforderte nur 10 Sekunden Messzeit, wobei keine Probenvorbereitung, Lösungsmittel, Chemikalien oder Verbrauchsmaterialien nötig waren. In Anbetracht der Einfachheit und Schnelligkeit der Methode bietet das TRS100 einen effizienten, kostengünstigen und nachhaltigen Arbeitsablauf für Testungen zur Qualitätskontrolle von Weichgelatine kapseln.

Literatur

1. Analytical Method Development Using Transmission Raman Spectroscopy for Pharmaceutical Assays and Compliance with Regulatory Guidelines – Part I: Transmission Raman Spectroscopy and Method Development, D. Andrews, K. Geentjens, B. Igne et al., *J. Pharm. Innov.*, 13 (2018)
2. Analytical method development using transmission Raman spectroscopy for pharmaceutical assays and compliance with regulatory guidelines – Part II: Practical Implementation Considerations J. Villaumié, D. Andrews, K. Geentjens, B. Igne et al., *J. Pharm. Innov.*, 14 (2019)
3. Solo, Stand Alone Chemometrics Software, Eigenvector Research, Inc., Aufgerufen am 24. August 2021.
<https://eigenvector.com/software/solo/>

www.agilent.com/chem/raman-trs100

DE44460.2028009259

Änderungen vorbehalten.

© Agilent Technologies, Inc. 2021
Gedruckt in den USA, 27. September 2021
5994-4096DEE