

Análisis de cuantificación y de identificación de cápsulas de gel blandas mediante la espectroscopia Raman de transmisión

Técnica analítica eficiente y rentable que no requiere la preparación de muestras



Autores

Chris Welsby

Julia Griffen

Agilent Technologies, Inc.

En colaboración con Bayer I+D,
Alcalá de Henares, España.

Introducción

La espectroscopia Raman de transmisión (TRS) es una técnica generalizada comúnmente reconocida para llevar a cabo los análisis de uniformidad de contenido (CU), ensayos e identificación de fármacos (ID) de productos farmacéuticos en dosis oral y forma sólida (DOS) (1,2). El [sistema Agilent TRS100 de análisis farmacéutico cuantitativo por espectroscopia Raman](#) ofrece un análisis rápido y no destructivo de pastillas y cápsulas sin la necesidad de utilizar una preparación química o de químicas analíticas complejas, lo que aumenta la eficacia operativa de los laboratorios de control de calidad (CC).

El sistema TRS100, mediante la transmisión Raman, ofrece un análisis volumétrico de los productos farmacéuticos en DOS a granel. El instrumento es capaz de analizar los principios activos (API) y los excipientes en un abanico de distintos tipos de muestras, como las pastillas, los polvos y las cápsulas de gel blandas y rígidas.

En esta nota de aplicación se trata el uso del sistema TRS100 para el análisis tanto cualitativo (ID) como cuantitativo de las cápsulas de gel blandas. También se habla de los procesos de calibración, de desarrollo de modelos y de validación de métodos.

Experimento

Instrumentos

El sistema Agilent TRS100 de análisis farmacéutico cuantitativo por espectroscopia Raman se empleó en el análisis de las cápsulas de gel blandas. El sistema se controlaba mediante el software Agilent ContentQC y se suministra como estándar con un paquete de software quimiométrico integrado de terceros, Solo de Eigenvector (3). La primera parte del análisis se centró en la cuantificación de las cápsulas de gel blandas para el análisis de la CU y del ensayo. La segunda parte del estudio demostró la forma de utilizar el sistema TRS100 para verificar la identidad de las cápsulas de gel blandas con diferentes concentraciones de dosis.

Uniformidad de contenido y ensayo

Se empleó el modelo de calibración parcial de mínimos cuadrados (PLS) en la cuantificación de las cápsulas de gel blandas. La información detallada sobre la formulación del producto se recoge en la Tabla 1.

Tabla 1. Formulación de los productos de cápsulas de gel blandas.

Componente	Porcentaje (%)
API	42,0

En la calibración se preparó un conjunto de muestras de calibración con una concentración de API del 90, 95, 98, 100, 102, 105 y 110 % según la declaración de etiqueta (LC). Debido a las complejidades prácticas que supone la generación de un conjunto intacto de calibración de cápsulas de gel blandas, se desarrolló un método alternativo. Las cápsulas vacías se aplastaron (Figura 1) y se colocaron en la bandeja de muestras del sistema TRS100. El gel líquido de patrón de calibración se dispensó posteriormente sobre las cápsulas. La base de la bandeja se selló con una película adhesiva transparente (Figura 2), dando lugar al conjunto definitivo de patrones de calibración, tal y como se muestra en la Figura 3.



Figura 1. Cápsulas de gel blandas vacías que se han utilizado para preparar los patrones de calibración.

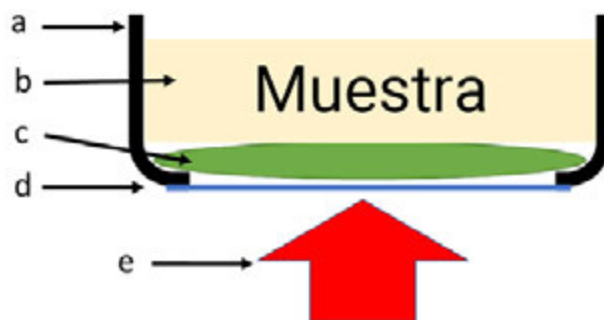


Figura 2. Esquema de la configuración de muestras. a) Bandeja del sistema Agilent TRS100, b) muestra líquida, c) cápsula vacía, d) cinta transparente, e) láser del sistema Agilent TRS100.

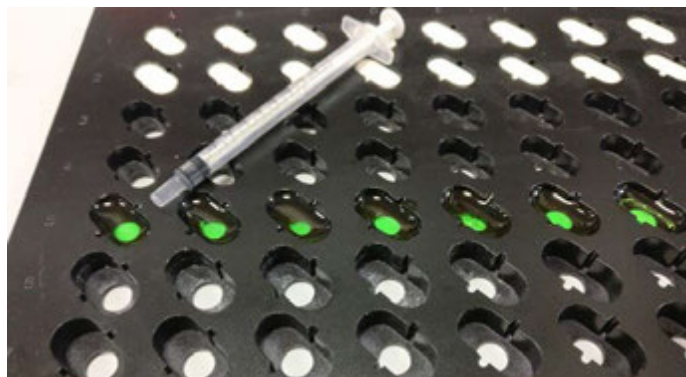


Figura 3. Muestras de calibración en la bandeja del sistema Agilent TRS100.

El diseño experimental facilitó una aproximación excelente a la cápsula real, tal y como se demuestra en la sección de resultados de la nota.

Los siete patrones de calibración se analizaron mediante el sistema TRS100 con una potencia de láser de 0,65 W durante 10 segundos por muestra (exposición de 2 segundos x 5 acumulaciones). Los datos de la calibración se muestran en la parte inferior de la Figura 4. Los datos se procesaron previamente a través de la primera derivada y se normalizaron (Variación normal estándar, SNV). En comparación con el espectro derivado del API puro y del excipiente A, se observó una variación del espectro correspondiente a la concentración del API y del excipiente A en torno a 850, 1.200, 1.450 y 1.620 cm^{-1} (Figura 4).

Resultados y comentarios

Uniformidad de contenido y ensayo

Las muestras de calibración se emplearon para crear un modelo predictivo PLS en el software quimiométrico Solo. El modelo elegido tenía dos variables latentes (LV) sobre el rango espectral de entre 650 y 1.700 cm^{-1} y utilizaba la 1.ª derivada, la normalización (SNV) y el preprocesamiento centrado en la media. Se obtuvieron valores de modelo excelentes, tal y como muestra la linealidad (R^2 de 0,995) de la calibración. Además, los valores bajos y parecidos del Error de media cuadrática de calibración (RMSEC) y el Error de media cuadrática de validación cruzada (RMSECV) de 0,36 y 0,45 %, respectivamente, indican una precisión adecuada (Figura 5).

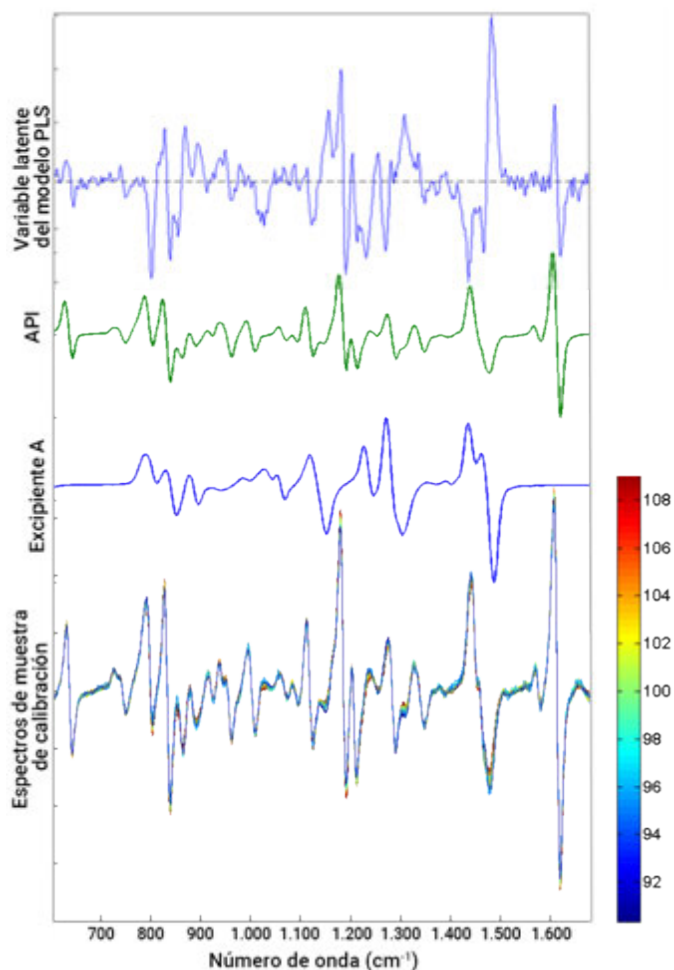


Figura 4. Desde la parte inferior a la superior: espectros de calibración con colores en función de la 1.ª derivada SNV de la concentración del API, excipiente A, 1.ª derivada SNV del API y modelo PLS de variable 1 latente.

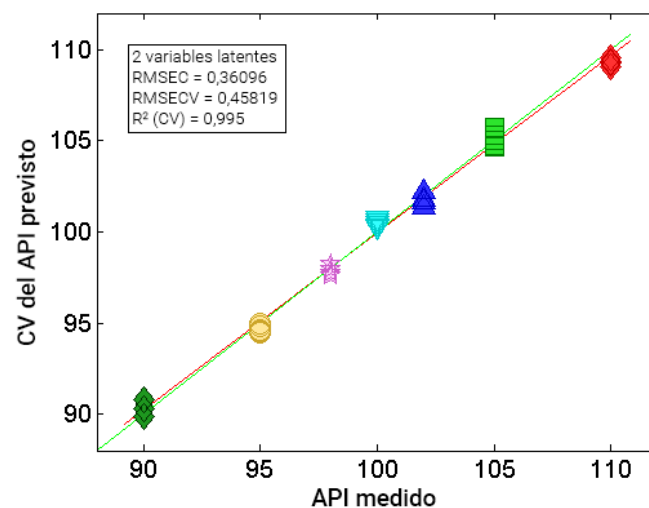


Figura 5. Modelo cuantitativo PLS generado en el software quimiométrico.

Análisis de identificación

Se analizaron cápsulas de gel con tres concentraciones de dosis diferentes con el sistema TRS100 y los mismos ajustes de adquisición que se habían empleado en la calibración. Las muestras sirvieron para investigar si se podía obtener un modelo de identificación con el sistema TRS100.

En este estudio de prueba conceptual, el modelo se evaluó mediante el análisis de dosis acabadas intactas y enteras. Los resultados que recogen la Figura 6 y la Tabla 2 indican una exactitud excelente de precisión en la concentración del API de las cápsulas de gel blandas. La concentración prevista del API se comparó adecuadamente con la LC prevista del 100 % con un resultado medio de 100,2 %, una desviación estándar del 0,2 % y un RMSEP del 0,27 %.

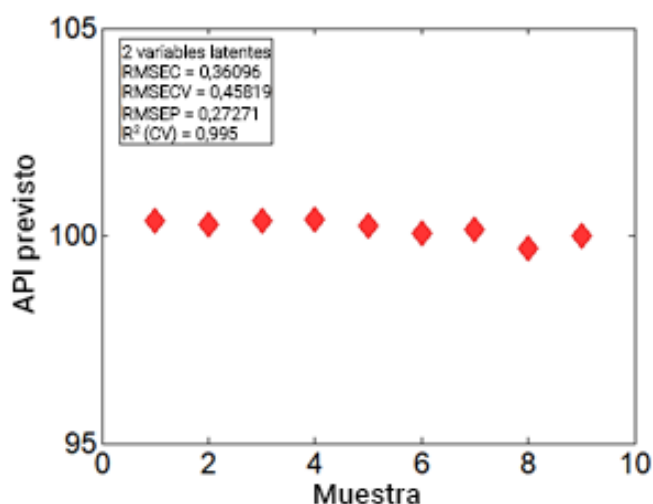


Figura 6. Predicciones del modelo PLS de las muestras de validación.

Tabla 2. Resultados del modelo cuantitativo PLS como porcentaje de la declaración en etiqueta (%LC).

Muestra	%LC del resultado de TRS100	
1	100,4	
2	100,3	
3	100,4	
4	100,4	
5	100,2	
6	100,1	Media
7	100,2	100,2
8	99,7	Desv. est.
9	100,0	0,2

Análisis de identificación

Se analizaron cápsulas de gel blandas con tres concentraciones de dosis diferentes mediante el sistema TRS100. Los datos espectrales, que se adquirieron mediante el software ContentQC, se exportaron al paquete de software quimiométrico Solo para su análisis. Se creó un modelo de clasificación PLS-DA, tal y como se muestra en la Figura 7. Los resultados indican una clara separación entre las cápsulas de gel blandas de distintas concentraciones de dosis, lo que permite identificarlas fácilmente. La agrupación diferenciada de las muestras por su concentración de dosis demuestra la idoneidad del sistema TRS100 para el análisis de identificación de las cápsulas de gel blandas.

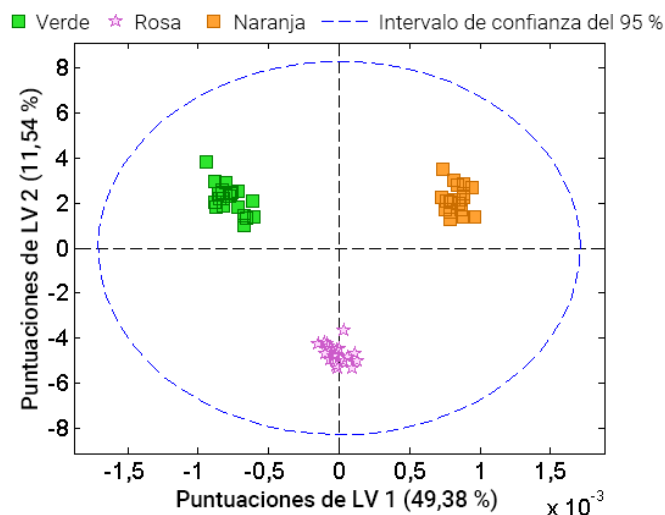


Figura 7. Identificación correcta de cápsulas por concentración del API. Los distintos colores se corresponden con las diferentes concentraciones de dosis en los productos de gel blandos.

Implantación en los laboratorios farmacéuticos de CC

Este estudio de prueba conceptual ha demostrado que el sistema TRS100 es un candidato idóneo para llevar a cabo los análisis de CU, de ensayo y de identificación de cápsulas de gel blandas. Antes de implantarlo en un entorno de laboratorio de CC, es necesario llevar a cabo más pruebas. Es necesario contar con más muestras que puedan garantizar la exactitud, precisión, repetibilidad y solidez según las pautas de desarrollo de métodos analíticos del laboratorio. Además, se deberá llevar a cabo un estudio de comparación entre el método Raman y el método analítico principal (habitualmente HPLC).

El sistema TRS100 con el software ContentQC y el software quimiométrico Solo constituyen una solución integral que ofrece conformidad normativa. Entre las características del software figuran el inicio de sesión seguro, la gestión configurable de los usuarios y los permisos de los usuarios, así como una base de datos segura y funciones de copia de seguridad que se pueden configurar.

Otras funciones del software Agilent ContentQC son además aptas para el uso en entornos farmacéuticos de CC. Su función de elaboración de informes permite agrupar los resultados de los análisis de uniformidad de contenido, de ensayo y de identificación en un solo informe en formato PDF que se genera al final de la sesión de mediciones. Los datos se guardan en una base de datos segura o es posible configurar el sistema para que los envíe a ubicaciones de red o al Sistema de gestión de información del laboratorio (LIMS).

Conclusión

La espectroscopia Raman de transmisión (TRS) ofrece un análisis de un abanico de productos farmacéuticos en dosis oral y forma sólida, como las cápsulas de gel blandas.

El estudio ha demostrado que el sistema Agilent TRS100 de análisis farmacéutico cuantitativo por espectroscopia Raman es idóneo para llevar a cabo los análisis de uniformidad de contenido, ensayo e identificación de las cápsulas de gel blandas.

El método resultó ser rápido, con un tiempo de medición de tan solo 10 segundos, y no se requirió de preparación de muestras, disolventes, reactivos ni consumibles. Dada la rapidez y sencillez del método, el sistema TRS100 ofrece un flujo de trabajo eficiente, rentable y sostenible para los análisis de CC de las cápsulas de gel blandas.

Referencias

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., acceso: 24 de agosto de 2021.
<https://eigenvector.com/software/solo/>

www.agilent.com/chem/raman-trs100

DE44460.2028009259

Esta información está sujeta a cambios sin previo aviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2021
Impreso en EE. UU., 27 de septiembre de 2021
5994-4096ES