

# Test de quantification et d'identification de gélules molles par spectroscopie Raman en transmission

Technique analytique efficace et économique ne nécessitant aucune préparation d'échantillons



## Auteurs

Chris Welsby

Julia Griffen

Agilent Technologies, Inc.

En collaboration avec Bayer I+D,  
Alcalá de Henares, Espagne.

## Introduction

La spectroscopie Raman en transmission (TRS) est une technique largement reconnue utilisée pour les tests d'uniformité de teneur (UT), de dosage et d'identification (ID) de produits pharmaceutiques de forme orale solide (OSD) (1,2). Le [système d'analyse pharmaceutique quantitative Agilent TRS100 Raman](#) permet l'analyse rapide et non destructive de comprimés et de capsules, sans préparation chimique ou compétence de chimie analytique, ce qui améliore l'efficacité de fonctionnement des laboratoires de contrôle-qualité (CQ).

Le système TRS100 fait appel à la spectroscopie Raman en transmission pour effectuer une analyse volumétrique de produits pharmaceutiques OSD en vrac. L'instrument peut analyser les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) et les excipients dans différents types d'échantillons tels que les comprimés, les poudres et les gélules dures ou molles.

Cette note d'application décrit comment le système TRS100 peut être utilisé pour effectuer une analyse à la fois qualitative (ID) et quantitative des gélules molles. Les procédés d'étalonnage, le développement de modèles et la validation de méthode sont également abordés.

## Méthode expérimentale

### Instruments

Le système d'analyse pharmaceutique quantitative Agilent TRS100 Raman a été utilisé pour l'analyse des gélules molles. Le système est contrôlé à l'aide du logiciel Agilent ContentQC et est fourni de série avec le logiciel chimiométrique tiers intégré Solo d'Eigenvector (3). La première partie de l'analyse concerne la quantification des gélules molles avec l'analyse de l'UT et le dosage. La deuxième partie de l'étude montre comment le système TRS100 peut être utilisé pour vérifier l'identité des gélules molles de doses différentes.

### Uniformité de teneur et dosage

Un modèle d'étalonnage faisant appel aux moindres carrés partiels (PLS) a été utilisé pour la quantification des gélules molles. La formulation des gélules est détaillée dans le tableau 1.

Tableau 1. Formulation des gélules molles.

Composant	Pourcentage (%)
IPA	42,0

Pour l'étalonnage, une batterie d'échantillons d'étalonnage a été préparée avec 90, 95, 98, 100, 102, 105 et 110 % de l'indication sur l'étiquette (Label Claim ou LC) de la concentration d'IPA. Étant donné les difficultés pratiques rencontrées pour générer une batterie d'étalons de gélules molles intactes, une autre méthode a été élaborée. Des enveloppes de gélules vides (figure 1) ont été aplaties et placées sur le plateau d'échantillons du système TRS100. Le gel liquide de mélange étalon a ensuite été distribué sur les enveloppes de gélules. Un film adhésif transparent a ensuite été utilisé pour sceller la base du plateau (figure 2) et obtenir ainsi la batterie finale de mélanges étalons, comme le montre la figure 3.



Figure 1. Gélules molles vides utilisées pour préparer les mélanges étalons.

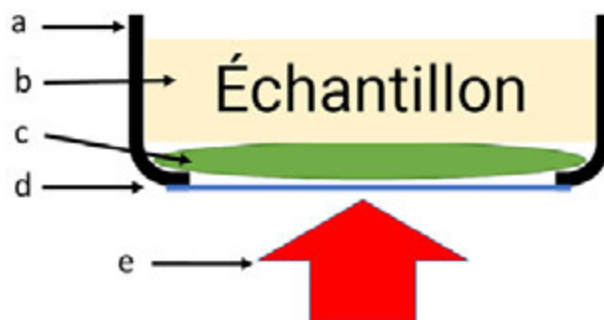


Figure 2. Schéma d'installation des échantillons. a) Plateau du système Agilent TRS100, b) échantillon liquide, c) gélule vide, d) adhésif transparent, e) laser du système Agilent TRS100.

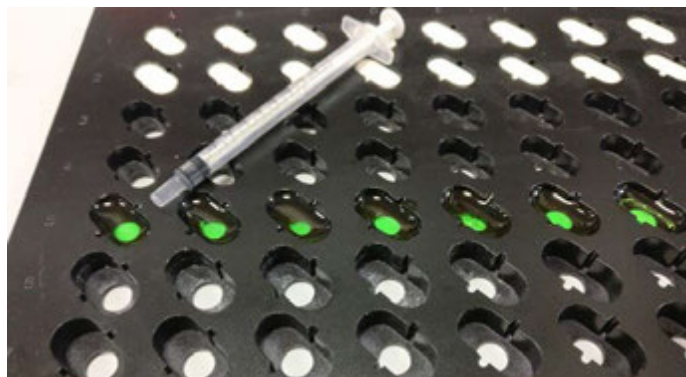


Figure 3. Échantillons d'étalonnage sur le plateau du système Agilent TRS100.

Cette méthodologie a permis d'avoir une excellente approximation d'une gélule réelle comme on peut le constater dans la section des résultats expérimentaux de cette note.

Les sept mélanges étalons ont été analysés avec le système TRS100 et une puissance de laser de 0,65 W pendant 10 secondes par échantillon (exposition de 2 secondes x 5 accumulations). Les données d'étalonnage sont présentées en bas de la figure 4. Les données ont été prétraitées via la première dérivée et normalisées (variable aléatoire normale standard, SNV). Comparée aux spectres dérivés de l'IPA pur et de l'excipient A, la variation spectrale observée correspondait à la concentration d'IPA et d'excipient A autour de 850, 1 200, 1 450 et 1 620  $\text{cm}^{-1}$  (figure 4).

## Résultats et discussion

### Uniformité de teneur et dosage

Les échantillons étalons ont été utilisés pour élaborer un modèle de prévision PLS avec le logiciel chimiométrique Solo. Le modèle choisi utilisait deux variables latentes dans le domaine spectral allant de 650 à 1 700  $\text{cm}^{-1}$  avec un prétraitement à 1<sup>re</sup> dérivée, normalisé (SNV) et en centre moyen. D'excellentes valeurs ont été obtenues pour le modèle, comme le montre la linéarité ( $R^2$  de 0,995) de la courbe d'étalonnage. De plus, les valeurs basses et similaires d'erreur quadratique moyenne d'étalonnage (RMSEC) et d'erreur quadratique moyenne de validation croisée (RMSECV) de 0,36 et 0,45 % respectivement, indiquent une bonne exactitude (figure 5).

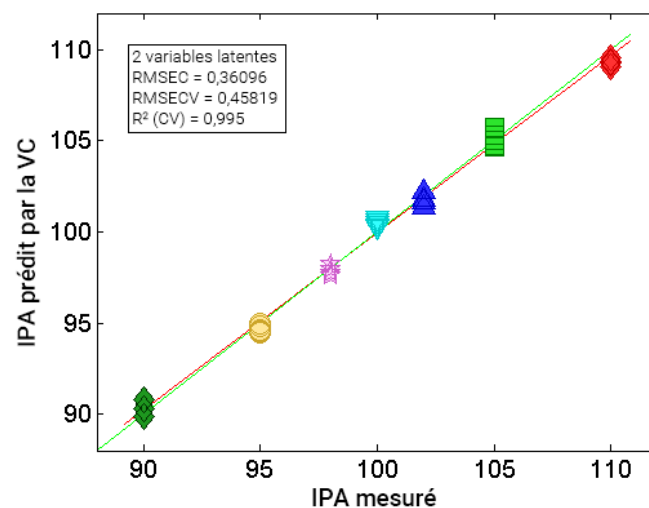


Figure 5. Modèle quantitatif PLS généré avec le logiciel chimiométrique.

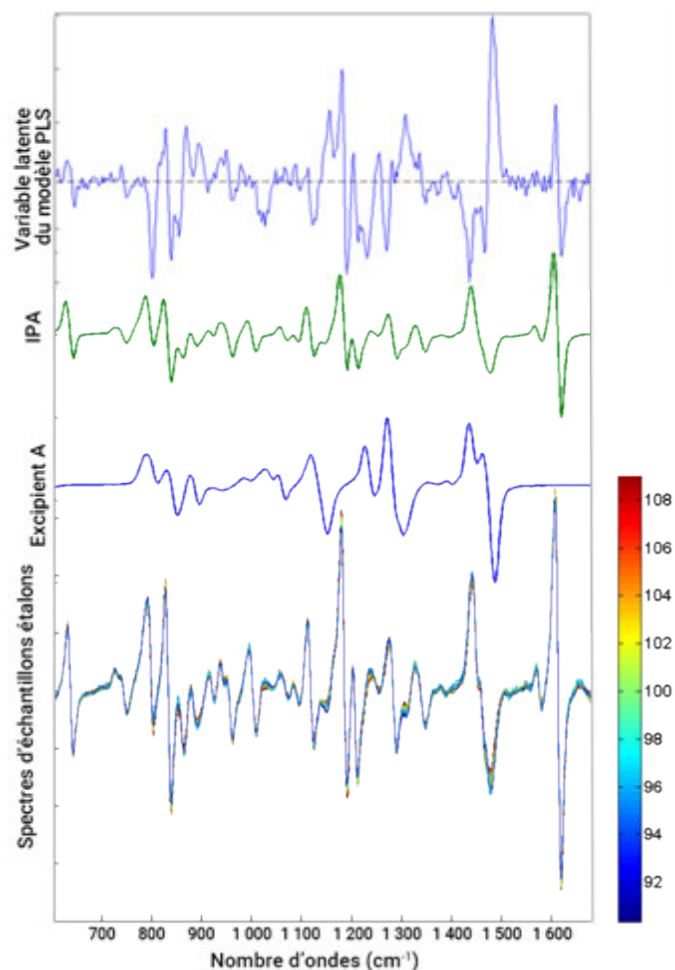


Figure 4. De bas en haut : spectres d'étalonnage colorés en fonction de la SNV de 1<sup>re</sup> dérivée de concentration d'IPA, de l'excipient A, de la SNV de 1<sup>re</sup> dérivée d'IPA et de la variable latente 1 du modèle PLS.

### Tests d'identification

Des gélules contenant trois doses différentes ont été analysées avec le système TRS100 et les mêmes paramètres d'acquisition que ceux utilisés pour l'étalonnage. Ces échantillons ont été utilisés pour voir si un modèle d'identification pouvait être obtenu avec le système TRS100.

Pour cette étude de preuve de concept, le modèle a été évalué par le biais de tests des formes de dose finies entières et intactes. Les résultats présentés dans la figure 6 et le tableau 2 indiquent une excellente exactitude de prédiction pour la concentration d'IPA dans les gélules molles. La concentration d'IPA prédite était comparable à 100 % de la LC attendue avec un résultat moyen de 100,2 % de la LC, un écart-type de 0,2 % et une RMSEP de 0,27 %.

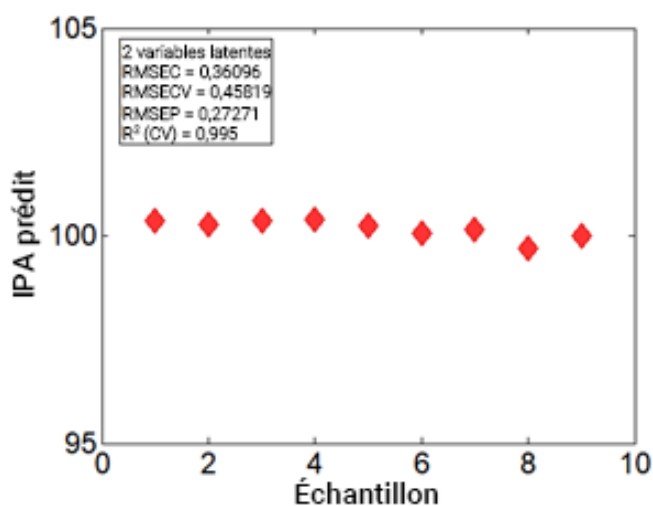


Figure 6. Prédiction des échantillons de validation par le modèle PLS.

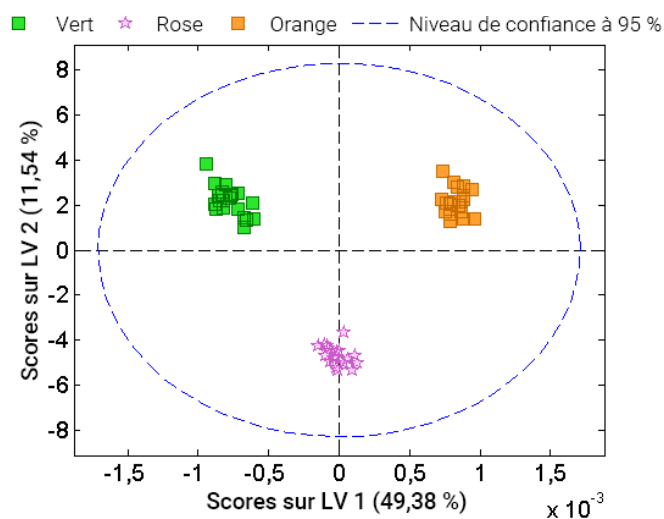


Figure 7. Identification réussie de gélules selon leur concentration en IPA. Les différentes couleurs correspondent à différentes doses de produits de gélules molles.

Tableau 2. Résultats du modèle PLS quantitatif en pourcentage de l'indication sur l'étiquette (% de LC).

Échantillon	Résultat de % de LC avec le système TRS100	
1	100,4	
2	100,3	
3	100,4	
4	100,4	
5	100,2	
6	100,1	Moyenne
7	100,2	100,2
8	99,7	Écart-type
9	100,0	0,2

### Tests d'identification

Des gélules de trois doses différentes ont été analysées sur le système TRS100. Les données spectrales acquises sur le système TRS100. Les données spectrales acquises à l'aide du logiciel ContentQC ont été exportées vers le logiciel chimiométrique Solo pour analyse. Le modèle de classification PLS-DA ainsi élaboré est présenté dans la figure 7. Les résultats indiquent une séparation nette entre les gélules de différentes doses, ce qui permet de les identifier facilement. Un regroupement distinct des échantillons par dose montre que le système TRS100 convient aux tests d'identification des gélules molles.

### Mise en œuvre dans les laboratoires de CQ pharmaceutique

Cette étude de preuve de concept a montré que le système TRS100 est un bon candidat pour les tests d'UT et de dosage ainsi que les tests d'identification des gélules molles. Avant sa mise en œuvre dans un laboratoire de CQ, des analyses plus poussées seront nécessaires. Plus d'échantillons devront être testés pour assurer l'exactitude, la précision, la reproductibilité et la robustesse de la méthode conformément aux directives de développement de méthodes analytiques du laboratoire. En outre, une étude comparative de la méthode Raman et de la méthode analytique principale (habituellement la HPLC) sera nécessaire.

Le système TRS100 associé au logiciel ContentQC et au logiciel chimiométrique Solo constitue une solution complète pour assurer la conformité. Les caractéristiques logicielles comprennent : connexion sécurisée, gestion paramétrable des utilisateurs et des autorisations utilisateurs, base de données sécurisée et fonctions de sauvegarde paramétrables.

D'autres fonctions du logiciel Agilent ContentQC sont adaptées à une utilisation dans un environnement de CQ pharmaceutique. La fonction de reporting permet de rapporter les résultats de tests d'UT et de dosage ainsi que les tests d'identification sur un seul document PDF à la fin d'une séance de mesures. Les données sont enregistrées dans une base de données sécurisée ou peuvent être envoyées à différents points du réseau ou au système de gestion des informations du laboratoire (LIMS).

## Conclusion

La spectroscopie Raman en transmission (TRS) permet d'analyser diverses formes orales solides pharmaceutiques, y compris les gélules molles.

L'étude a montré que le système d'analyse pharmaceutique quantitative Agilent TRS100 Raman est approprié pour évaluer l'uniformité de teneur, effectuer un dosage et des tests d'identification des gélules molles.

La méthode est rapide, ne nécessitant que 10 secondes de temps de mesure, sans préparation d'échantillons, solvants, produits chimiques ou consommables. Étant donné la simplicité et la rapidité de la méthode, le système TRS100 permet un flux de travail efficace, économique et durable pour les tests de CQ des gélules molles.

## Références

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., consulté le 24 août 2021.  
<https://eigenvector.com/software/solo/>

[www.agilent.com/chem/raman-trs100](http://www.agilent.com/chem/raman-trs100)

DE44460.2028009259

Ces informations sont susceptibles d'être modifiées sans préavis.

© Agilent Technologies, Inc. 2021  
Imprimé aux États-Unis, le 27 septembre 2021  
5994-4096FR