

Quantificazione e test di identità di capsule in gelatina molli mediante spettroscopia Raman in trasmissione

Tecnica analitica efficiente ed economicamente conveniente che non richiede alcuna preparazione del campione



Autori

Chris Welsby

Julia Griffen

Agilent Technologies, Inc.

In collaborazione con Bayer I+D,
Alcalá de Henares, Spagna.

Introduzione

La spettroscopia Raman in trasmissione (TRS, Transmission Raman Spectroscopy) è una tecnica ampiamente accettata utilizzata per test di uniformità di contenuto (CU, content uniformity), analisi quantitativa e identità di farmaci (ID) su prodotti farmaceutici in forma di dosaggio solido per uso orale (OSD, oral solid dose) (1,2). Il [sistema di analisi farmaceutica Raman Agilent TRS100](#) permette un'analisi rapida e non distruttiva di compresse e capsule, senza il bisogno di una preparazione chimica o dell'intervento di chimici analitici esperti, migliorando l'efficienza operativa dei laboratori di controllo qualità (QC, quality control).

Il sistema TRS100 sfrutta la trasmissione Raman per fornire analisi volumetriche di substrato di prodotti farmaceutici OSD. Lo strumento è in grado di analizzare principi farmaceutici attivi (API, active pharmaceutical ingredients) ed eccipienti in una gamma di tipologie di campione differenti tra cui compresse, polveri e capsule in gelatina dure e molli.

Questa nota applicativa tratta l'uso del sistema TRS100 per generare sia un'analisi qualitativa (ID) che un'analisi quantitativa di capsule in gelatina molli. Sono inoltre trattati i processi di calibrazione, sviluppo di modelli e validazione dei metodi.

Condizioni sperimentali

Strumentazione

Per l'analisi delle capsule in gelatina molli è stato utilizzato il sistema di analisi farmaceutica Raman Agilent TRS100. Il sistema è controllato mediante il software Agilent ContentQC e include come dotazione standard un pacchetto software chemiometrico di terzi, Solo di Eigenvector (3). La prima parte dell'analisi si è concentrata sulla quantificazione delle capsule in gelatina molli per la determinazione della CU e l'analisi quantitativa. La seconda parte dello studio ha illustrato l'uso del sistema TRS100 per verificare l'identità di capsule in gelatina molli con quantità di dosaggio differenti.

Uniformità di contenuto e analisi quantitativa

Per la quantificazione delle capsule in gelatina molli è stato usato un modello di calibrazione dei minimi quadrati parziali (PLS, Partial Least Squares). I dettagli sulla formulazione delle capsule sono forniti nella Tabella 1.

Tabella 1. Formulazione del prodotto per le capsule in gelatina molli.

Componente	Percentuale (%)
API	42,0

Per la calibrazione è stato preparato un insieme di campioni di calibrazione con una concentrazione di API del 90, 95, 98, 100, 102, 105 e 110% del valore riportato sull'etichetta (LC, Label Claim). A causa delle difficoltà pratiche di generare un insieme di calibrazione intatto di capsule in gelatina molli, è stato ideato un metodo alternativo. Involucri vuoti di capsule (Figura 1) sono stati appiattiti e collocati nel vassoio portacampioni del sistema TRS100. Il gel liquido dello standard di calibrazione è stato quindi erogato sopra agli involucri di capsule. Una pellicola adesiva trasparente è stata utilizzata per sigillare la base del vassoio (Figura 2), dando come risultato l'insieme finale di standard di calibrazione, come mostrato nella Figura 3.



Figura 1. Involucri vuoti di capsule in gelatina molli usati per preparare gli standard di calibrazione.

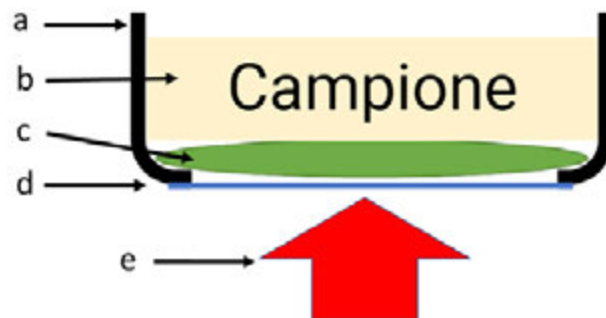


Figura 2. Rappresentazione schematica della configurazione: a) vassoio del sistema Agilent TRS100, b) campione liquido, c) capsula vuota, d) nastro trasparente, e) laser del sistema Agilent TRS100.

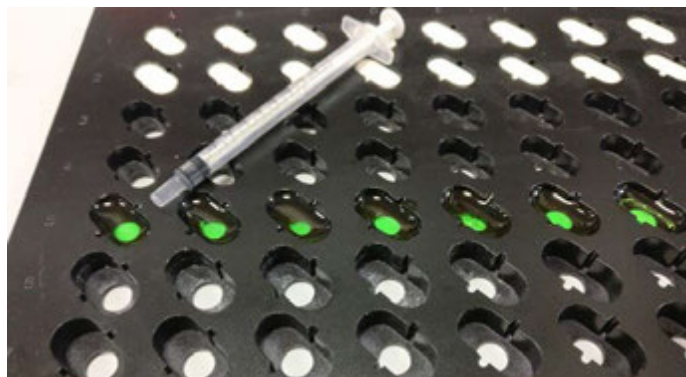


Figura 3. Campioni di calibrazione nel vassoio del sistema Agilent TRS100.

Questo design sperimentale ha fornito un'eccellente approssimazione di una capsula reale, come dimostrato nella sezione dei risultati di questa nota applicativa.

I sette standard di calibrazione sono stati analizzati utilizzando il sistema TRS100 con un'impostazione della potenza del laser di 0,65 W per 10 secondi per campione (esposizione di 2 secondi x 5 accumulazioni). I dati di calibrazione sono mostrati nella parte inferiore della Figura 4. I dati sono stati pre-elaborati tramite derivata prima e normalizzati (variabile normale standardizzata, SNV). In confronto agli spettri derivati dell'API puro e dell'eccipiente A, è stata osservata una variazione spettrale in corrispondenza della concentrazione dell'API e dell'eccipiente A intorno a 850, 1.200, 1.450 e 1.620 cm^{-1} (Figura 4).

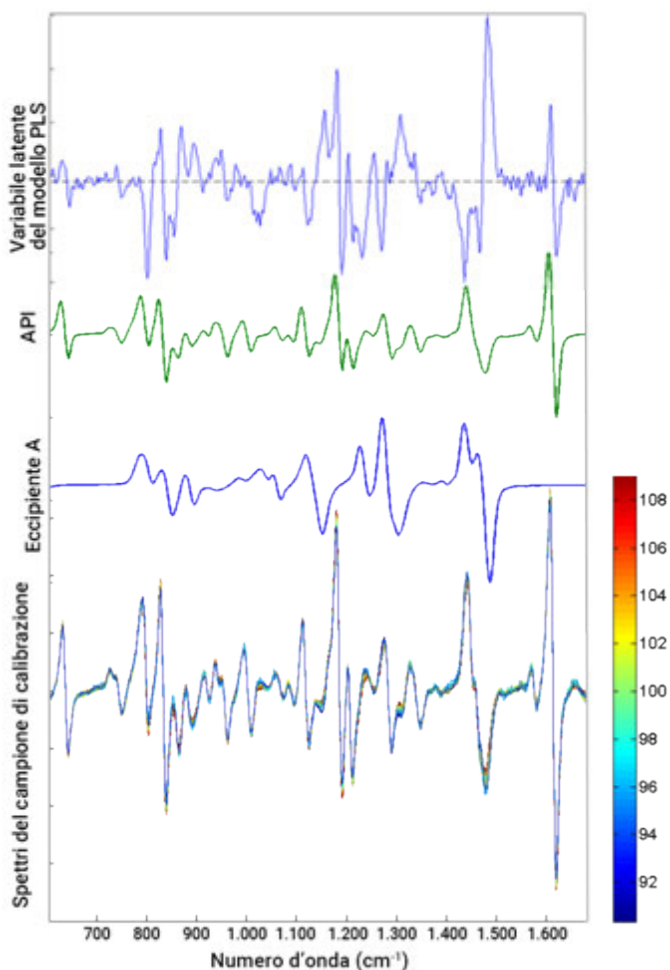


Figura 4. Dal basso verso l'alto: spettri di calibrazione colorati in base all'SNV della derivata 1ª della concentrazione dell'API, eccipiente A, SNV della derivata 1ª dell'API e variabile latente 1 del modello PLS.

Test di identità

Capsule in gelatina con tre quantità di dosaggio differenti sono state utilizzate mediante il sistema TRS100 con le stesse impostazioni di acquisizione impiegate per la calibrazione. Questi campioni sono stati usati per indagare se è possibile ottenere un modello di identificazione utilizzando il sistema TRS100.

Risultati e discussione

Uniformità di contenuto e analisi quantitativa

I campioni di calibrazione sono stati usati per costruire un modello di previsione PLS nel software chemiometrico Solo. Il modello scelto impiega due variabili latenti sull'intervallo spettrale tra 650 e 1700 cm^{-1} usando una pre-elaborazione di derivata 1ª, normalizzazione (SNV) e media centrale. Si sono ottenuti valori del modello eccellenti, come mostrato dalla linearità (R^2 di 0,995) della calibrazione. Inoltre, valori bassi e simili dell'errore quadratico medio della calibrazione (RMSEC, Root Mean Square Error of Calibration) e dell'errore quadratico medio della validazione incrociata (RMSECV, Root Mean Square Error of Cross Validation), pari rispettivamente a 0,36 e 0,45%, indicano una buona accuratezza (Figura 5).

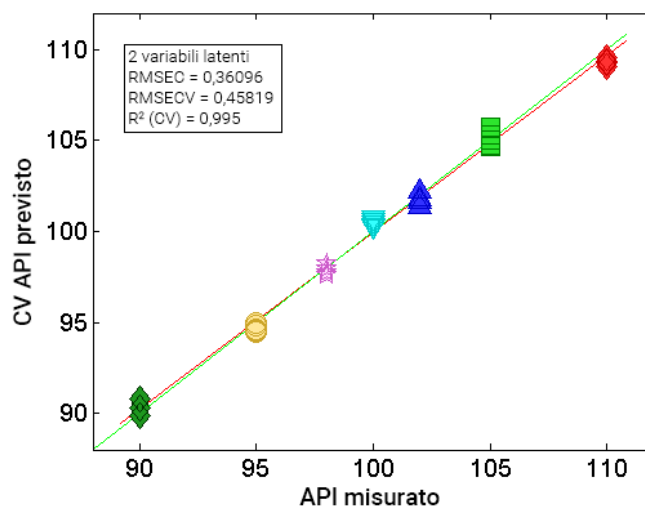


Figura 5. Modello quantitativo PLS generato nel software di chemiometria.

Per questo studio di verifica del principio, il modello è stato valutato testando forme di dosaggio finite intatte intere. I risultati mostrati nella Figura 6 e nella Tabella 2 indicano un'eccellente accuratezza della previsione per la concentrazione dell'API nelle capsule in gelatina molli. La concentrazione dell'API prevista ha una buona corrispondenza con il valore atteso di 100% del valore LC, con un risultato medio di 100,2% del valore LC e una deviazione standard di 0,2% e un valore di RMSEP di 0,27%.

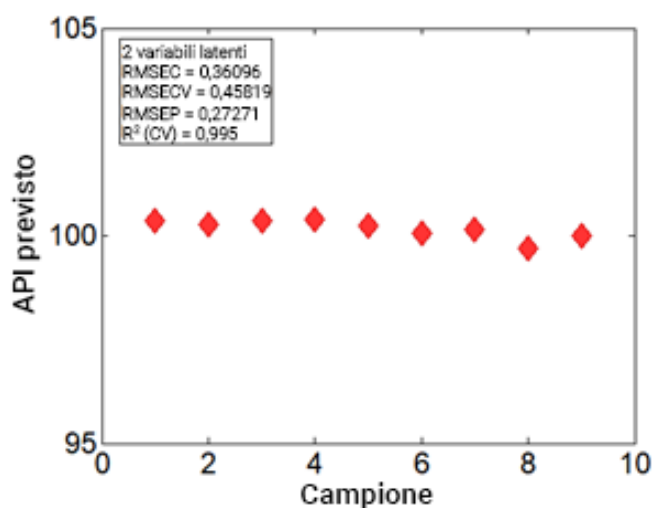


Figura 6. Previsioni del modello PLS di campioni di validazione.

Tabella 2. Risultati del modello PLS quantitativo come percentuale di quanto riportato sull'etichetta (% di LC, Label Claim).

Campione	Risultato di % LC per 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	Dev. stand.
9	100,0	0,2

Test di identità

Capsule in gelatina con tre differenti quantità di dosaggio sono state analizzate con il sistema TRS100. I dati spettrali, che sono stati acquisiti utilizzando il software ContentQC, sono stati esportati verso il pacchetto software chemiometrico Solo per l'analisi. È stato costruito un modello di classificazione PLS-DA, come mostrato nella Figura 7. I risultati indicano una chiara separazione tra capsule di gelatina con quantità di dosaggio differenti, permettendo di identificarle facilmente. L'evidente raggruppamento dei campioni in base al dosaggio dimostra l'idoneità del sistema TRS100 per test di identificazione di capsule in gelatina molli.

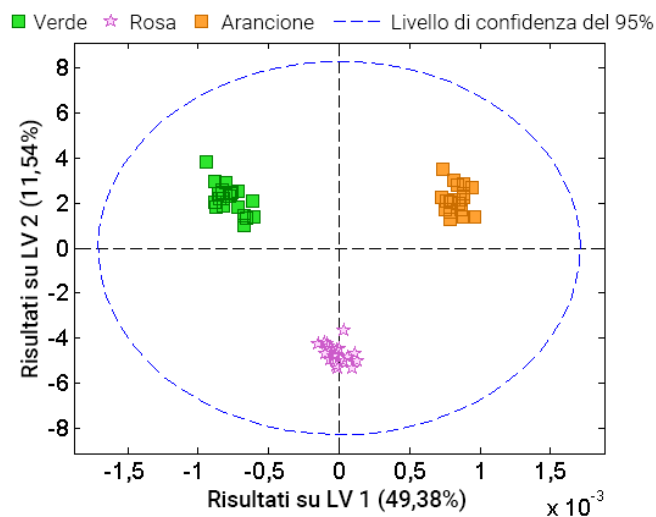


Figura 7. Un'identificazione riuscita di capsule in base alla loro concentrazione di API. Colori differenti corrispondono a differenti dosaggi di prodotti in gelatina molli.

Implementazione in laboratori di QC nel settore farmaceutico

Questo studio di verifica del principio ha mostrato che il sistema TRS100 è un candidato idoneo per test di uniformità di contenuto, analisi quantitativa e test di ID di capsule in gelatina molli. Sarebbero necessari ulteriori test prima di poterlo implementare in un ambiente di laboratorio di QC. Occorrerebbero più campioni per garantire accuratezza, precisione, ripetibilità e robustezza secondo le linee guida di sviluppo di metodi analitici del laboratorio. Sarebbe inoltre necessario uno studio comparativo del metodo Raman rispetto al metodo analitico primario (generalmente HPLC).

Il sistema TRS100 con software ContentQC e software chemiometrico Solo offre una soluzione completa che rende possibile la conformità. Le caratteristiche del software includono: accesso sicuro e gestione configurabile degli utenti e dei loro permessi, oltre a un database sicuro e funzioni di backup configurabili.

Altre funzioni del software Agilent ContentQC sono idonee per l'uso in ambienti di QC nel settore farmaceutico. La funzione di reportistica permette di inserire i risultati di CU, analisi quantitativa e test di ID in un unico report in formato PDF al termine della sessione di misurazione. I dati vengono salvati nel database sicuro o possono essere configurati in modo da essere inviati a posizioni di rete o a sistemi di gestione delle informazioni di laboratorio (LIMS, Laboratory Information Management System).

Conclusione

La spettroscopia Raman in trasmissione (TRS) è in grado di fornire l'analisi di un'ampia gamma di forme di dosaggio farmaceutiche solide per uso orale, tra cui le capsule in gelatina molli.

Lo studio ha mostrato che il sistema di analisi farmaceutica quantitativa Raman Agilent TRS100 è idoneo per test di uniformità di contenuto, analisi quantitativa e test di identità di capsule in gelatina molli.

Il metodo è veloce, avendo richiesto solamente 10 secondi di tempo di analisi, e non vi è alcun bisogno di preparazione del campione, né di impiego di solventi, sostanze chimiche o prodotti di consumo. Data la semplicità e la rapidità del metodo, il sistema TRS100 offre un flusso di lavoro efficiente, economicamente conveniente e sostenibile per eseguire test di QC di capsule in gelatina molli.

Bibliografia

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., con accesso il 24 agosto 2021.
<https://eigenvector.com/software/solo/>

www.agilent.com/chem/raman-trs100

DE44460.2028009259

Le informazioni fornite potrebbero variare senza preavviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2021
Stampato negli Stati Uniti, 27 settembre 2021
5994-4096ITE