

# 利用透射拉曼光谱对软凝胶胶囊进行 定量与鉴定测试

无需样品前处理的高效经济的分析技术



## 作者

Chris Welsby

Julia Griffen

安捷伦科技有限公司

合作方: Bayer I+D,

Alcalá de Henares, Spain

## 前言

透射拉曼光谱 (TRS) 是一种广受认可的技术, 可用于对口服固体剂型 (OSD) 药品进行含量均一度检测 (CU)、含量测定和药品鉴定 (ID) 测试<sup>[1,2]</sup>。 [Agilent TRS100 拉曼药物分析系统](#) 可快速无损地分析片剂和胶囊, 无需化学品前处理和熟练的化学分析人员, 提高了质量控制 (QC) 实验室的操作效率。

TRS100 使用透射拉曼光谱进行 OSD 药品的大容量分析。仪器可分析多种不同类型样品 (包括片剂、粉剂、硬胶囊和软凝胶胶囊) 中的活性药物成分 (API) 和赋形剂。

本应用简报讨论如何使用 TRS100 实现软凝胶胶囊的定性 (ID) 和定量分析。还讨论了校准、模型开发和方法验证的流程。

## 实验部分

### 仪器

TRS100 拉曼药物分析系统用于分析软凝胶胶囊。该系统采用 Agilent ContentQC 软件控制，并标配集成的第三方化学计量学软件包 Solo (由 Eigenvector 开发)<sup>[3]</sup>。分析的第一部分专注于软凝胶胶囊定量，以进行 CU 和含量测定。研究的第二部分展示 TRS100 如何用来鉴定验证不同剂量规格的软凝胶胶囊。

### 含量均一度检测和含量测定

使用偏最小二乘法 (PLS) 校准模型进行软凝胶胶囊定量。胶囊的药物制剂详情见表 1。

表 1. 软凝胶胶囊药物制剂

| 组分  | 百分比 (%) |
|-----|---------|
| API | 42.0    |

配制一组校准样品用于校准，浓度分别为 API 浓度标示量 (LC) 的 90%、95%、98%、100%、102%、105% 和 110%。生成软凝胶胶囊的完整校准组操作较为困难，因此设计了替代方法。将空胶囊外壳 (图 1) 压扁后置于 TRS100 样品盘中。随后将校准标样液态凝胶置于胶囊外壳上方。样品盘底部用透明胶密封 (图 2)，最终的校准标样组见图 3。



图 1. 用于配制校准标样的空软凝胶胶囊

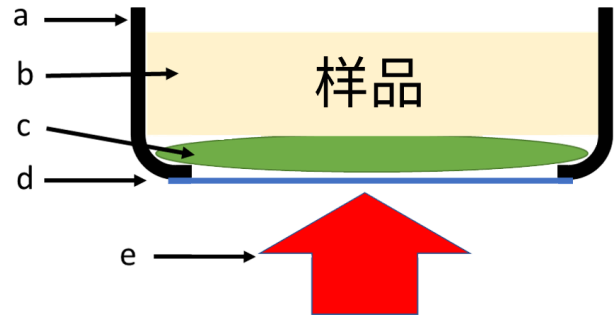


图 2. 样品设置图示。a) Agilent TRS100 样品盘、b) 液态样品、c) 空胶囊、d) 透明胶、e) Agilent TRS100 激光

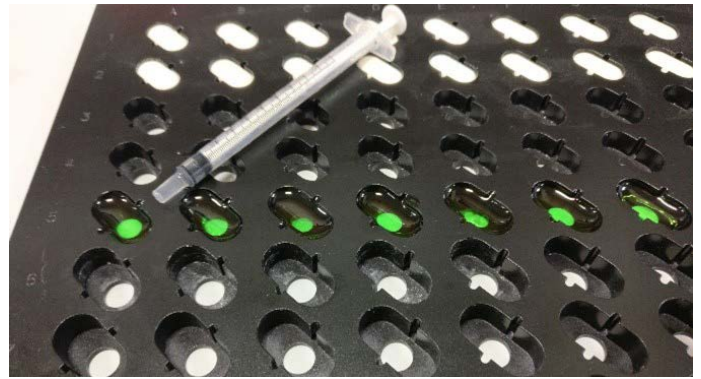


图 3. Agilent TRS100 样品盘中的校准样品

如本简报“结果”部分所示，该实验设计提供了出色的真实胶囊近似值。

使用 TRS100 分析 7 个校准标样，激光功率设置为 0.65 W，每样品 10 秒 (曝光 2 秒，累积 5 次)。图 4 下图显示校准数据。数据采用一阶导数和归一化 (标准正态变量, SNV) 进行预处理。与纯 API 和赋形剂 A 所得光谱进行比较时，可在 850、1200、1450 和 1620  $\text{cm}^{-1}$  处观察到光谱变化，与 API 浓度和赋形剂 A 相符 (图 4)。

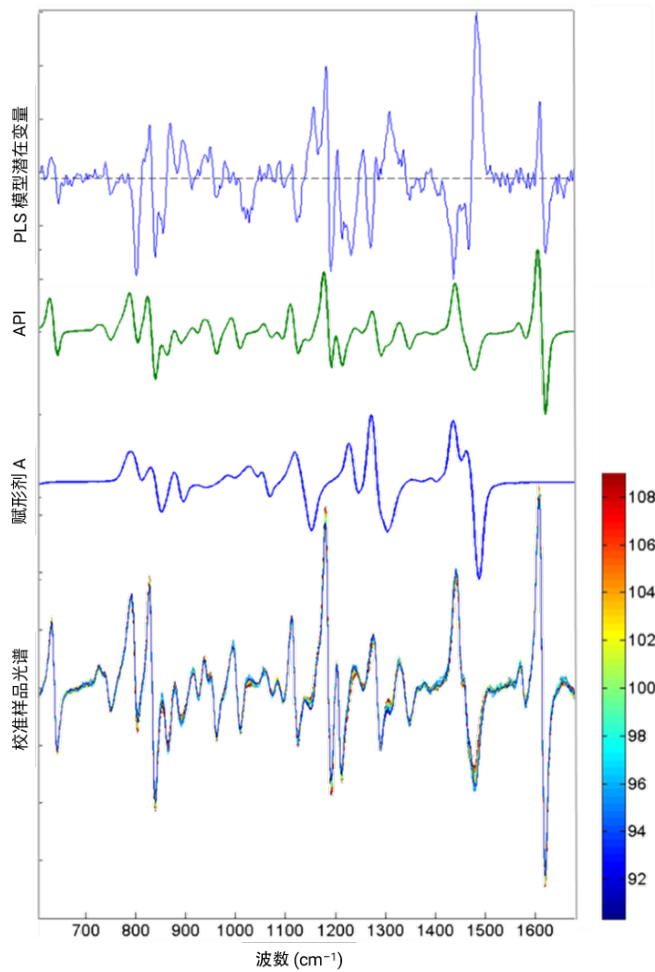


图 4. 自下而上：校准样光谱（根据 API 浓度的一阶导数 SNV 着色）、赋形剂 A、API 一阶导数 SNV 和 PLS 模型潜在变量 1

### 鉴定测试

使用 TRS100 在与校准相同的采集设置下分析三种不同剂量规格的凝胶胶囊。这些样品用于研究使用 TRS100 能否获得鉴定模型。

## 结果与讨论

### 含量均一度检测和含量测定

校准样品用于在 Solo 化学计量学软件中建立 PLS 预测模型。使用两个潜在变量的选定模型在 650–1700  $\text{cm}^{-1}$  光谱范围内采用一阶导数、归一化 (SNV) 和均值中心化进行预处理。校准的线性 ( $R^2 = 0.995$ ) 表明获得了优异模型值。此外，校正均方根误差 (RMSEC) 和交叉验证均方根误差 (RMSECV) 值均较低且相近，分别为 0.36% 和 0.45%，表明准确度良好 (图 5)。

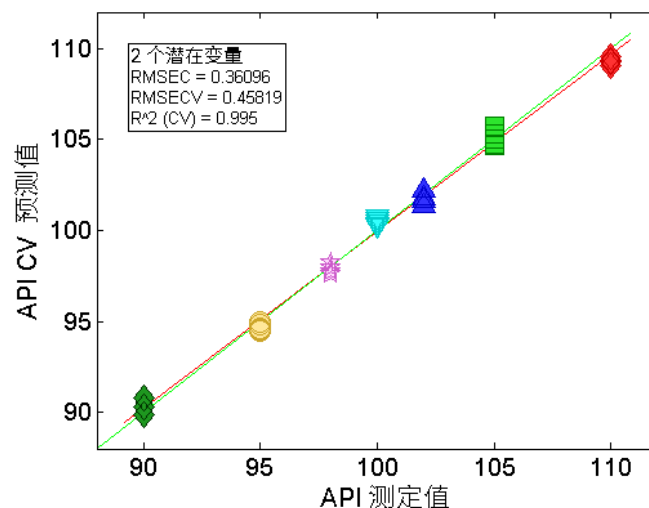


图 5. 化学计量学软件生成的 PLS 定量模型

本概念验证研究通过检测完整成品剂型，对该模型进行评估。图 6 和表 2 的结果显示对于软凝胶胶囊的 API 浓度有出色的预测准确度。API 预测浓度与预期 100% LC 相比高度吻合，平均结果为 100.2% LC，标准偏差 0.2%，RMSEP 0.27%。

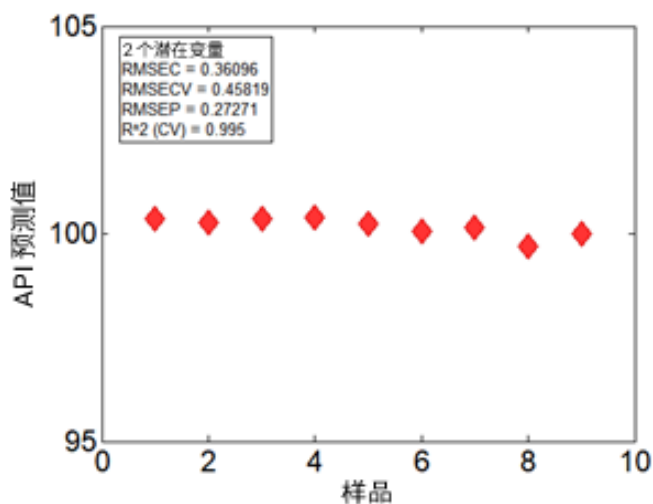


图 6. 验证样品的 PLS 模型预测值

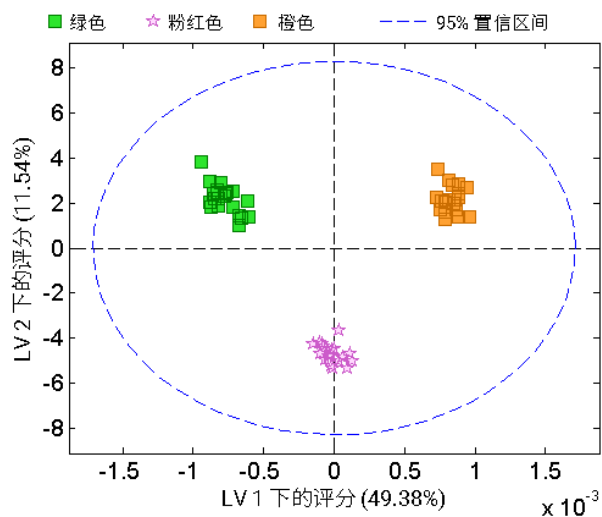


图 7. 根据 API 浓度成功鉴定胶囊。不同的颜色对应软凝胶药品的不同剂量规格

表 2. 定量 PLS 模型结果，以标示量百分比 (% LC) 表示

| 样品 | TRS100 结果% LC |       |
|----|---------------|-------|
| 1  | 100.4         |       |
| 2  | 100.3         |       |
| 3  | 100.4         |       |
| 4  | 100.4         |       |
| 5  | 100.2         |       |
| 6  | 100.1         | 平均值   |
| 7  | 100.2         | 100.2 |
| 8  | 99.7          | 标准偏差  |
| 9  | 100.0         | 0.2   |

### 鉴定测试

使用 TRS100 分析三种不同剂量规格的凝胶胶囊。使用 ContentQC 软件采集的光谱数据，导出至 Solo 化学计量学软件包进行分析。建立 PLS-DA 分类模型，如图 7 所示。结果显示不同剂量规格的凝胶胶囊之间差异明显，使其可轻松得到鉴定。样品按不同剂量规格明确聚类，显示 TRS100 在软凝胶胶囊鉴定测试中的适用性。

### 在制药 QC 实验室的应用

该概念验证研究已证实 TRS100 在软凝胶胶囊 CU、含量测定和 ID 测试方面是适用的备选方法。在实际应用于 QC 实验室环境前，还需要进一步测试。需根据实验室分析方法开发指南使用更多样品确保准确度、精密性、重现性和可靠性。此外，还需要进行拉曼方法与首选分析方法（通常为 HPLC）的对比性研究。

配备 ContentQC 软件和 Solo 化学计量学软件的 TRS100 展示了可确保合规性的完整解决方案。软件的功能包括：安全登录、可配置的用户管理和用户权限，以及安全的数据库和可配置的备份功能。

Agilent ContentQC 软件的其他功能适合在制药 QC 环境中使用。报告功能允许在测量阶段结束后将 CU、含量分析和 ID 测试结果输出为单个 PDF 报告。数据存储于安全的数据库中，或经过配置后可发送至网络位置或实验室信息管理系统 (LIMS)。

## 结论

透射拉曼光谱 (TRS) 可对包括软凝胶胶囊在内的各种药物口服固体剂型进行分析。

本研究显示 Agilent TRS100 拉曼定量药物分析系统适合对软凝胶胶囊进行含量均一度检测、含量测定和鉴定测试。

该方法十分迅速，测量时间仅 10 秒，且无需样品前处理、溶剂、化学品或消耗品。考虑到本方法的简便性和速度，TRS100 为软凝胶胶囊的 QC 测试提供了一种高效经济且可持续的工作流程。

## 参考文献

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., Accessed 24 August 2021.  
<https://eigenvector.com/software/solo/>

查找当地的安捷伦客户中心：

[www.agilent.com/chem/contactus-cn](http://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](mailto:LSCA-China_800@agilent.com)

在线询价：

[www.agilent.com/chem/erfq-cn](http://www.agilent.com/chem/erfq-cn)

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

DE44460.2028009259

本文中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。