Application Note 410000046-A

QTRam® zur Analyse der Inhaltsgleichmäßigkeit niedrig dosierter pharmazeutischer Tabletten

Komprimierte Tabletten sind die am häufigsten oral verabreichte Arzneimittelform. Das United States Pharmacopeia (USP), Kapitel <905> schreibt vor, dass die Gleichmäßigkeit der Dosierung solcher Produkte, die weniger als 25 mg oder weniger als 25 % aktive pharmazeutische Inhaltsstoffe (API) nach Gewicht enthalten, auf Gehaltsgleichmäßigkeit analysiert werden muss. Diese Analyse basiert auf der Analyse jedes API in einer Anzahl einzelner Dosierungseinheiten. Herkömmliche nasschemische Methoden wie Titration oder HPLC erfordern eine vollständige Auflösung der Tabletten in geeigneten Lösungsmitteln, wodurch die Proben zerstört werden, Abfall entsteht und der Prozess arbeits- und zeitintensiv sein kann. Schwingungsspektroskopische Techniken, insbesondere NIR-Absorption und Raman-Streuung, sind zerstörungsfrei, schnell und erfordern keine Verbrauchsmaterialien. Die Transmissions-Raman-Spektroskopie (TRS) ist besonders vielversprechend, da mit ihr ein großer Teil des Probenvolumens abgetastet werden kann.

QTRam ist ein kompakter Transmissions-Raman-Analysator, der speziell für die Analyse der Gehaltsgleichmäßigkeit von Arzneimitteln in festen Darreichungsformen entwickelt wurde. In dieser Anmerkung verwenden wir ein Modellarzneimittel, Paracetamol, um die Fähigkeit von QTRam zu demonstrieren, niedrige Konzentrationen von API in komprimierten Tabletten zu quantifizieren.

EXPERIMENTE UND ERGEBNISSE

Acetaminophen, auch bekannt als Paracetamol und APAP, wurde in dieser Studie aufgrund seiner Verfügbarkeit und geringen Toxizität als Modell-API ausgewählt. Unser Ziel ist eine hypothetische Formulierung von 1,5 mg API in einer 300-mg-Tablette, also 0,5 % APAP (Gewicht/Gewicht). Es wurden neun Mischungen hergestellt und ihre Konzentrationsprofile in % w/w sind aufgeführt in Tabelle 1. Die Mischungen bestanden aus APAP, Mannitol, verkieselter mikrokristalliner Cellulose (MCC), Croscarmellose (CMC) und Magnesiumstearat (MgSt).

Die gemischten Pulver werden zu runden Tabletten mit 10 mm Durchmesser und 3,0 mm Dicke gepresst, die jeweils etwa 300 mg wiegen.

Tabelle 1. Tablettenmischungskonzentrationen in w/w/%

Mischungs-ID	APAP	Mannitol	Silifiziertes MCC	CMC	MgSt	Gesamt
Mischung 1	0.0	15.37	77.07	6.56	1.00	100.00
Mischung 2	0.1	17.43	79.47	2.00	1.00	100.00
Mischung 3	0.3	12.91	79.58	6.20	1.00	100.00
Mischung 4	0.5	11.21	81.31	5.98	1.00	100.00
Mischung 5	1.0	14.09	81.91	2.00	1.00	100.00
Mischung 6	1.5	15.32	76.36	5.82	1.00	100.00
Mischung 7	2.0	11.70	75.43	9.87	1.00	100.00
Mischung 8	2.5	10.98	83.52	2.00	1.00	100.00
Mischung 9	3.0	18.39	75.61	2.00	1.00	100.00

DATENERHEBUNG

QTRam wird zur Messung der Transmissions-Raman-Spektren der unbeschichteten Tabletten verwendet. Der Durchmesser des abgefragten Probenbereichs beträgt 4 mm, festgelegt durch die Anregungs- und Sammelöffnungen. Zum Erfassen aller Spektren wird BWAnalyst verwendet, die 21 CFR pt 11-konforme Software für QTRam. Jedes Spektrum besteht aus dem Durchschnitt von 10 Scans und jeder Scan dauert 3 Sekunden. Von jeder Tablettenprobe wurden zwei oder drei Spektren aufgenommen. Die unbearbeiteten Spektren werden überlagert in Abbildung 1.

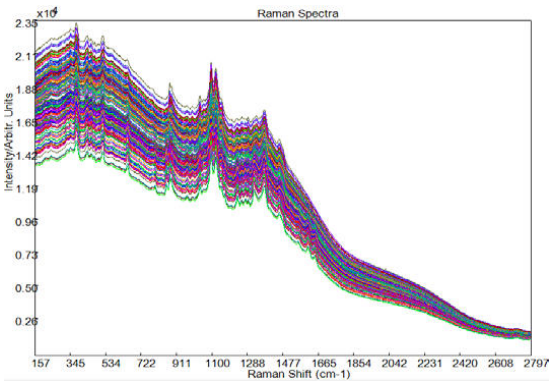


Abbildung 1 Unbearbeitete TRS-Spektren der neun Tablettenmischungen, gesammelt von QTRam.

Abbildung 2 zeigt die Spektren einer 3 %igen API-Tablette, wobei die Pfeile grün, rot und blau sind und isolierte Raman-Peaks aufgrund von APAP, MCC bzw. Mannitol anzeigen. Raman-Merkmale von Croscarmellose und Magnesiumstearat sind zu breit oder zu schwach, um sie visuell zu unterscheiden.

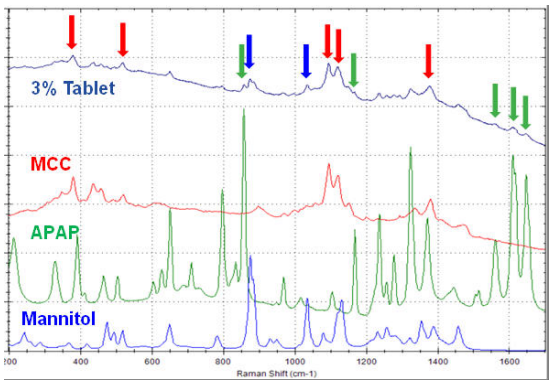


Abbildung 2 TRS-Spektrum einer 3 % APAP-Tablette mit Raman-Peaks, die den Hauptbestandteilen zuzuschreiben sind.

CHEMOMETRIK

Zur Quantifizierung werden Regressionsmodelle mit partiellen kleinsten Quadraten (PLS1) mithilfe der chemometrischen Software BWIQ von B&W Tek erstellt. Unter der Annahme, dass der API im Maßstab des untersuchten Volumens gleichmäßig verteilt ist, verwenden wir die Mischungskonzentration als Referenz für die einzelnen Tabletten. Von jeder Mischung werden acht Tabletten verwendet, wodurch der durch nicht ideale Einheitlichkeit bedingte Kalibrierfehler durch Mittelwertbildung reduziert werden soll.

Die Vorverarbeitungsschritte sind:

- Savitzky-Golay erste Ableitung;
- Manuelle Bereichswahl: 200 bis 1700 cm^{-1};
- Standardnormal-Variatennormalisierung; und
- Mittlere Zentrierung.

Wir haben zunächst ein Umfragekalibrierungsmodell unter Verwendung aller 9 Mischungen erstellt. Dies führte zu einem mittleren quadrierten Kalibrierungsfehler (RMSEC) von 0,046 % APAP w/w unter Verwendung von 4 latenten Variablen (LV). Dies gab uns einen Hinweis darauf, dass wir den API in einer hypothetischen Formulierung mit einer Zielkonzentration von 0,5 % APAP (Gew./Gew.) genau quantifizieren können. Um die Leistung des Modells zu verbessern, schränken wir den Bereich ein, um nur die Mischungen bis zu 1,5 % einzubeziehen.

Abbildung 3a zeigt das Kalibrierungsmodell mit 4 LVs. Die 4 LVs erklären 94 % der X-Varianz und fast 100 % der Y-Varianz, mit einem RMSEC- und mittleren quadratischen Fehler der Kreuzvalidierung (RMSECV) von 0,022 % bzw. 0,027 %. Um das Modell zu testen, wird der API einer Reihe von Tabletten mit den Konzentrationen 0,5 % und 0,0 % vorhergesagt und mit der Mischungskonzentration verglichen, wie in Abbildung 3b. Der mittlere quadrierte Vorhersagefehler (RMSEP) beträgt 0,023 %, mit einer sehr geringen Abweichung von 0,008 %. Daraus ergibt sich eine Nachweisgrenze (LOD) von 0,074 % und eine Quantifizierungsgrenze (LOQ) von 0,23 %, die auf das 3,3- bzw. 10-fache des RMSEP geschätzt wird. Die Präzision, berechnet als Standardabweichung von mindestens 6 Durchläufen derselben Tablette, beträgt 0,016 % APAP (Gew./Gew.).

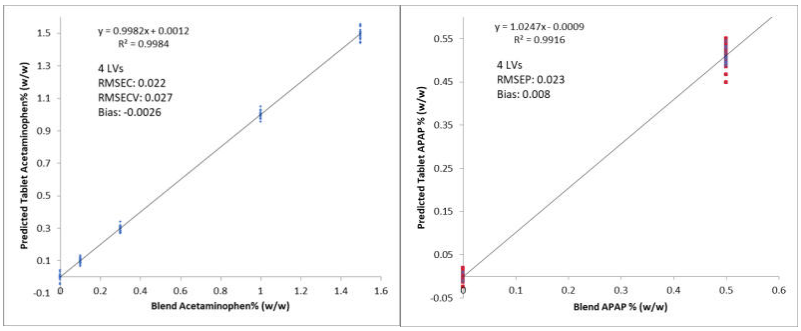


Abbildung 3 (a) Kalibrierungsmodell und (b) Ergebnisse der Validierung.

FAZIT

Der QTRam ist in der Lage, schnell und präzise Analyse der Inhaltsgleichmäßigkeit von niedrig dosierten Arzneimitteltabletten.

CONTACT

Metrohm Inula
Shuttleworthstraße 25
1210 Wien
office@metrohm.at