Application Note 410000046-A

QTRam® para análisis de uniformidad de contenido de tabletas farmacéuticas de dosis baja

La tableta comprimida es la forma más común de medicamento administrado por vía oral. El capítulo de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) <905> requiere que la uniformidad de la dosificación de dichos productos que contengan menos de 25 mg o menos del 25% de ingredientes farmacéuticos activos (API) por peso debe analizarse para determinar la uniformidad del contenido, que se basa en el ensayo de cada API en varias unidades de dosificación individuales. Los métodos tradicionales de química húmeda, como la titulación o la HPLC, requieren la disolución completa de las tabletas en solventes adecuados, lo que destruye las muestras, crea desechos y puede requerir mucho trabajo y mucho tiempo. Las técnicas espectroscópicas vibratorias, en particular la absorción NIR y la dispersión Raman, no son destructivas, son rápidas y no requieren consumibles. La espectroscopia Raman de transmisión (TRS) es particularmente prometedora debido a su capacidad para muestrear una gran parte del volumen de la muestra.

QTRam es un analizador Raman de transmisión compacto disenado específicamente para el análisis de uniformidad de contenido de productos farmacéuticos en formas de dosificación sólidas. En esta nota, usamos un fármaco modelo, el paracetamol, para demostrar la capacidad de QTRam para cuantificar concentraciones bajas de API en tabletas comprimidas.

EXPERIMENTO Y RESULTADOS

El acetaminofén, también conocido como paracetamol y APAP, se eligió como API modelo en este estudio debido a su disponibilidad y baja toxicidad. Nuestro objetivo es una formulación hipotética de 1,5 mg de API en una tableta de 300 mg, es decir, 0,5 % de APAP p/p. Se prepararon nueve mezclas y sus perfiles de concentración en % p/p se enumeran en tabla 1. Las mezclas consistieron en APAP, manitol, celulosa microcristalina silicificada (MCC), croscarmelosa (CMC) y estearato de magnesio (MgSt).

Los polvos combinados se comprimen en comprimidos redondos de 10 mm de diámetro y 3,0 mm de espesor, cada uno con un peso aproximado de 300 mg.

Tabla 1. Concentraciones de mezcla de comprimidos en % p/p/

ID de mezcla	APAP	manitol	MCC silicificado	CMC	MgSt	Total
mezcla 1	0,0	15,37	77,07	6,56	1,00	100,00
mezcla 2	0,1	17,43	79,47	2,00	1,00	100,00
mezcla 3	0,3	12,91	79,58	6,20	1,00	100,00
mezcla 4	0,5	11,21	81,31	5,98	1,00	100,00
mezcla 5	1,0	14,09	81,91	2,00	1,00	100,00
mezcla 6	1,5	15,32	76,36	5,82	1,00	100,00
mezcla 7	2,0	11,70	75,43	9,87	1,00	100,00
mezcla 8	2,5	10,98	83,52	2,00	1,00	100,00
mezcla 9	3,0	18,39	75,61	2,00	1,00	100,00

RECOPILACIÓN DE DATOS

QTRam se usa para medir los espectros Raman de transmisión de las tabletas sin recubrimiento. El área de muestra interrogada tiene un diámetro de 4 mm según lo establecido por las aberturas de excitación y recolección. BWAnalyst, el software compatible con 21 CFR pt 11 para QTRam, se utiliza para recopilar todos los espectros. Cada espectro es un promedio de 10 escaneos, y cada escaneo toma 3 segundos. Se adquirieron dos o tres espectros de cada muestra de tableta. Los espectros sin procesar se superponen en Figura 1.

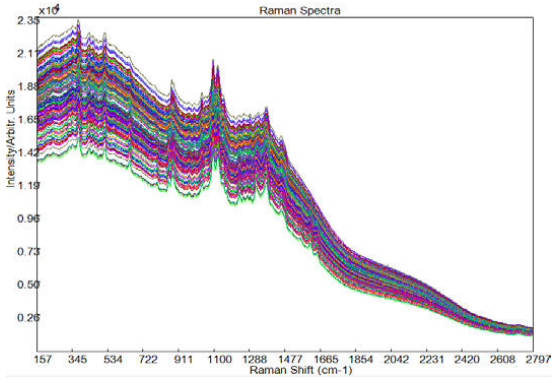


Figure 1. Espectros TRS sin procesar de las nueve mezclas de tabletas recopiladas por QTRam.

Figura 2 muestra los espectros de una tableta de API al 3 %, con las flechas coloreadas en verde, rojo y azul, que indican picos Raman aislados debido a APAP, MCC y manitol, respectivamente. Las características Raman de la croscarmelosa y el estearato de magnesio son demasiado amplias o débiles para distinguirlas visualmente.

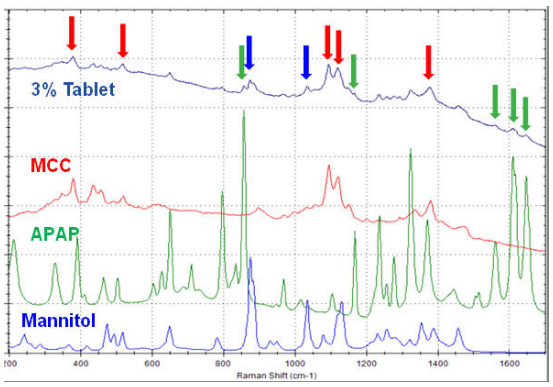


Figure 2. Espectro TRS de una tableta de APAP al 3% que muestra picos Raman atribuibles a los ingredientes principales.

QUIMIOMETRÍA

Para la cuantificación, se construyen modelos de regresión de mínimos cuadrados parciales (PLS1) utilizando el software quimiométrico BWIQ de B&W Tek. Suponiendo que el API se distribuye uniformemente en la escala del volumen interrogado, usamos la concentración de la mezcla como referencia para las tabletas individuales. Se usan ocho tabletas de cada mezcla, lo que debería reducir el error de calibración causado por la uniformidad no ideal a modo de promedio.

Los pasos de preprocesamiento son:

- primera derivada de Savitzky-Golay;
- Selección de región manual: 200 a 1700 cm^{-1};
- Estándar Normal Variado normalización; y
- Centrado medio.

Primero construimos un modelo de calibración de encuesta usando las 9 mezclas. Esto dio como resultado un error cuadrático medio de calibración (RMSEC) de 0,046 % APAP p/p utilizando 4 variables latentes (LV). Esto nos dio una indicación de que podemos cuantificar con precisión el API en una formulación hipotética con una concentración objetivo de 0,5 % de APAP p/p. Para mejorar el rendimiento del modelo, reducimos el rango para incluir solo las mezclas hasta el 1,5 %.

Figura 3a muestra el modelo de calibración utilizando 4 LV. Los 4 LV explican el 94 % de la varianza de X y casi el 100 % de la varianza de Y, con un RMSEC y un error cuadrático medio de validación cruzada (RMSECV) de 0,022 % y 0,027 %, respectivamente. Para probar el modelo, se pronostica el API de varias tabletas de concentraciones de 0,5 % y 0,0 % y se compara con la concentración de la mezcla, que se muestra en Figura 3b. El error cuadrático medio de predicción (RMSEP) es del 0,023 %, con un sesgo muy bajo del 0,008 %. Esto da un límite de detección (LOD) de 0,074 % y un límite de cuantificación (LOQ) de 0,23 %, estimados en 3,3 y 10 veces el RMSEP, respectivamente. La precisión, calculada como la desviación estándar de al menos 6 ejecuciones de la misma tableta, es 0,016 % APAP p/p.

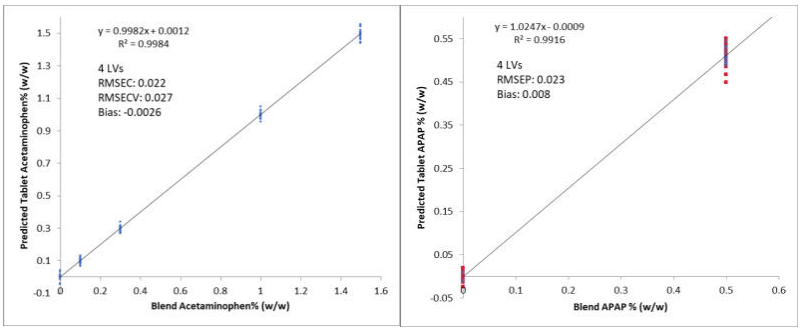


Figure 3. (a) modelo de calibración, y (b) resultados de la validación.

CONCLUSIÓN

El QTRam es capaz de realizar mediciones rápidas y precisas análisis de uniformidad de contenido de tabletas farmacéuticas de dosis baja.

CONTACT

Metrohm Argentina S.A.
Avda. Regimiento de
Patricios 1456
1266 Buenos Aires
info@metrohm.com.ar