

QTRam® per l'analisi dell'uniformità del contenuto di compresse farmaceutiche a basso dosaggio

La compressa compresa è la forma più comune di farmaco somministrato per via orale. Il capitolo <905> sulla farmacopea degli Stati Uniti (USP) richiede che l'uniformità di dosaggio di tali prodotti contenenti meno di 25 mg o meno del 25% di ingredienti farmaceutici attivi (API) in peso debba essere analizzata per l'uniformità del contenuto, che si basa sul dosaggio di ciascuna API in un numero di singole unità di dosaggio. I tradizionali metodi di chimica umida come la titolazione o l'HPLC richiedono la completa dissoluzione delle compresse in solventi adeguati, che distruggono i campioni, creano rifiuti e possono richiedere molto tempo e manodopera. Le tecniche spettroscopiche vibrazionali, in particolare

l'assorbimento NIR e lo scattering Raman, sono non distruttive, veloci e non richiedono materiali di consumo. La spettroscopia Raman a trasmissione (TRS) è particolarmente promettente grazie alla sua capacità di campionare un'ampia porzione del volume del campione.

QTRam è un analizzatore Raman a trasmissione compatto progettato specificamente per l'analisi dell'uniformità del contenuto di prodotti farmaceutici in forme di dosaggio solide. In questa nota, utilizziamo un farmaco modello, il paracetamolo, per dimostrare la capacità di QTRam di quantificare basse concentrazioni di API in compresse compresse.

Il paracetamolo, noto anche come paracetamolo e APAP, viene scelto come API modello in questo studio per la sua disponibilità e bassa tossicità. Miriamo a una formulazione ipotetica di 1,5 mg di API in una compressa da 300 mg, ovvero 0,5% APAP w/w. Sono state preparate nove miscele e sono elencati i loro profili di concentrazione in % w/w **Tabella 1**. Le

miscele erano costituite da APAP, mannitollo, cellulosa microcristallina silicificata (MCC), croscarmellosa (CMC) e magnesio stearato (MgSt).

Le polveri miscelate vengono compresse in pastiglie rotonde di 10 mm di diametro e 3,0 mm di spessore, ciascuna del peso di circa 300 mg.

Tabella 1. Concentrazioni della miscela di compresse in p/p/%

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

QTRam viene utilizzato per misurare gli spettri Raman di trasmissione delle compresse non rivestite. L'area del campione interrogato ha un diametro di 4 mm come impostato dalle aperture di eccitazione e raccolta. BWAnalyst, il software conforme a 21 CFR pt 11 per QTRam, viene utilizzato per raccogliere tutti gli

spettri. Ogni spettro è una media di 10 scansioni e ogni scansione richiede 3 secondi. Due o tre spettri sono stati acquisiti da ciascun campione di compresse. Gli spettri non elaborati sono sovrapposti in **Figura 1**.

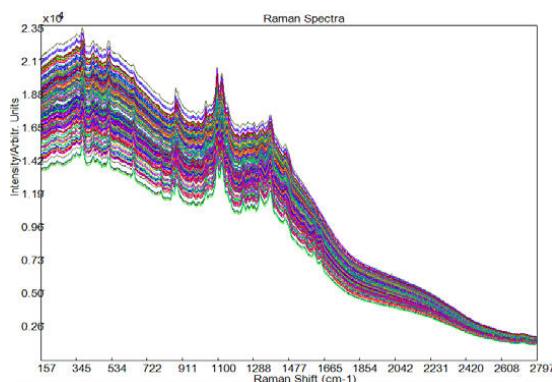


Figura 1. Spettri TRS non elaborati delle nove miscele di compresse raccolte da QTRam.

RACCOLTA DATI

La **figura 2** mostra gli spettri di una compressa API al 3%, con le frecce colorate in verde, rosso e blu, che indicano picchi Raman isolati dovuti rispettivamente ad APAP, MCC e mannitolo. Le caratteristiche Raman

della croscarmellosa e dello stearato di magnesio sono troppo ampie o deboli per essere distinguibili visivamente.

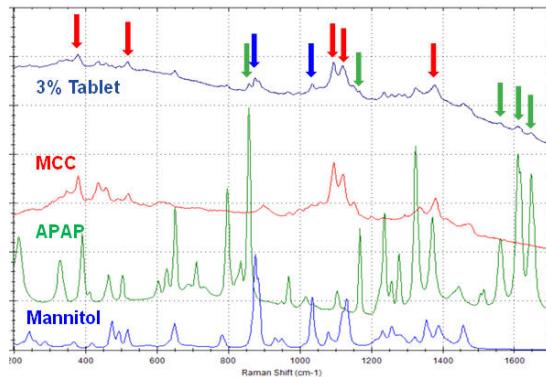


Figura 2. Spettro TRS di una compressa APAP al 3% che mostra picchi Raman attribuibili ai principali ingredienti.

CHEMOMETRIA

Per la quantificazione, i modelli di regressione ai minimi quadrati parziali (PLS1) sono costruiti utilizzando il software chemiometrico BWIQ di B&W Tek. Supponendo che l'API sia distribuita uniformemente nella scala del volume interrogato, utilizziamo la concentrazione della miscela come riferimento per le singole compresse. Vengono utilizzate otto pastiglie da ciascuna miscela, il che dovrebbe ridurre l'errore di calibrazione causato dall'uniformità non ideale a titolo di media.

Le fasi di preelaborazione sono:

- derivata prima di Savitzky-Golay;
- Selezione manuale della regione: da 200 a 1700 cm^{-1} ;
- Regolare normalizzazione della variazione; e
- Centraggio medio.

Per prima cosa abbiamo costruito un modello di calibrazione del rilievo utilizzando tutte e 9 le miscele. Ciò ha comportato un errore quadratico medio della calibrazione (RMSEC) dello 0,046% APAP w/w utilizzando 4 variabili latenti (LV). Questo ci ha dato un'indicazione che possiamo

quantificare accuratamente l'API in una formulazione ipotetica con una concentrazione target dello 0,5% di APAP w/w. Per migliorare le prestazioni del modello, restringiamo la gamma per includere solo le miscele fino all'1,5%.

La **Figura 3a** mostra il modello di calibrazione utilizzando 4 LV. I 4 LV spiegano il 94% della varianza X e quasi il 100% della varianza Y, con un RMSEC e un errore quadratico medio della convalida incrociata (RMSECV) rispettivamente dello 0,022% e dello 0,027%. Per testare il modello, viene prevista l'API di un certo numero di compresse delle concentrazioni 0,5% e 0,0% e confrontata con la concentrazione della miscela, mostrata in **Figura 3b**. L'errore quadratico medio della previsione (RMSEP) è 0,023%, con una deviazione molto bassa dello 0,008%. Ciò fornisce un limite di rilevamento (LOD) dello 0,074% e un limite di quantificazione (LOQ) dello 0,23%, stimato rispettivamente in 3,3 e 10 volte l'RMSEP. La precisione, calcolata come deviazione standard di almeno 6 cicli della stessa compressa, è 0,016% APAP w/w.

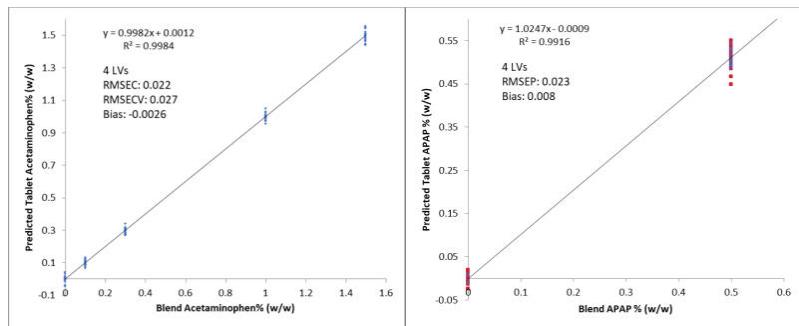


Figure 3. (a) modello di calibrazione e (b) risultati della convalida.

CONCLUSIONE

Il QTRam è in grado di essere veloce e preciso analisi per uniformità di contenuto di compresse

farmaceutiche a basso dosaggio.

CONTACT

Metrohm Italiana Srl
Via G. Di Vittorio, 5
21040 Origgio (VA)

info@metrohm.it