



Application Note AN-NIR-063

Prüfung der Gleichmäßigkeit des Gehalts pharmazeutischer fester Darreichungsformen mittels NIR-Spektroskopie

Pharmazeutische Qualitätskontrolle in Sekundenschnelle

Die Qualitätskontrolle ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Arzneimittelherstellung. Ein wichtiger Qualitätsparameter im Rahmen der Prüfanforderungen ist die Gleichmäßigkeit der Dosierungseinheiten. Nach der United States Pharmacopeia USP<905> müssen mindestens 30 Proben einer bestimmten Charge geprüft werden. Dieses Verfahren umfasst in der Regel die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Vor der HPLC-Analyse muss jede Dosierungseinheit aufgelöst werden. Die Hauptnachteile dieses

Verfahrens sind der damit verbundene Zeitaufwand und die hohen Betriebskosten (aufgrund der Verwendung von Lösungsmitteln). Die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIR) ermöglicht eine erhebliche Kosten- und Zeitersparnis im Vergleich zur Standard-HPLC-Methode. Die NIRS liefert Ergebnisse in kurzer Zeit und erfordert keine Chemikalien. Außerdem ist die gleichzeitige Quantifizierung von Wirkstoffen und Hilfsstoffen möglich, wenn die NIR-Spektroskopie zur Analyse verwendet wird.

Diese Machbarkeitsstudie zur Gleichmäßigkeit des Wirkstoffgehalts basierte auf 38 vom Kunden zur Verfügung gestellten Proben. Der Fehler der Referenzmethode lag im Bereich von 1-2%. Die

Spektren wurden im diffusen Reflexionsmodus mit einem NIRS-Analyser für feste Proben von Metrohm aufgenommen.

ERGEBNIS

Von den insgesamt 38 Proben (**Abbildung 1**) wurden 33 Proben für die Methodenentwicklung verwendet, während 5 Proben zur Validierung der Quantifizierungsmodelle für Ceftazidim, Stärke und Natriumkarbonat verwendet wurden. Die Qualität der Kalibrierungsmodelle wurde anhand von Korrelationsdiagrammen bewertet, die für alle

Parameter eine gute Korrelation ($R^2 > 0,94$) zwischen der NIRS-Vorhersage und dem gemessenen HPLC-Gehalt zeigen. Die jeweiligen Leistungszahlen (FOM) zeigen, dass sich die NIRS hervorragend für die Analyse der Gleichmäßigkeit des Gehalts von Ceftazidim in festen Darreichungsformen eignet.

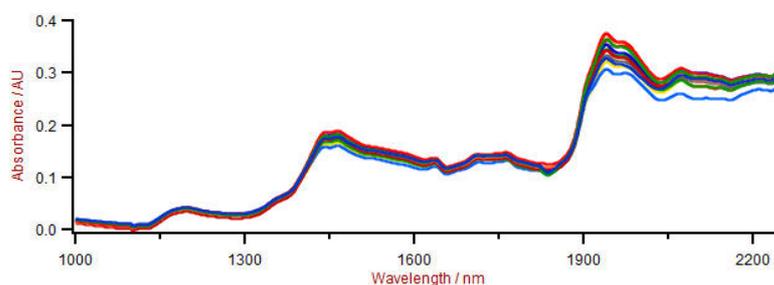


Abbildung 1. Auswahl von Vis-NIR-Spektren von Ceftazidim-Proben, die zur Erstellung des Kalibrierungsmodells verwendet wurden.

ERGEBNIS CEFTAZIDIM-GEHALT

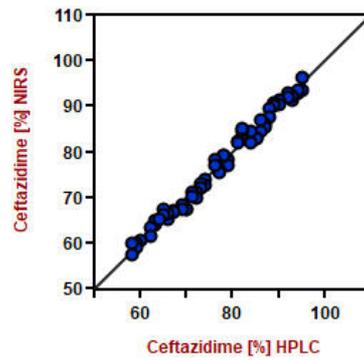


Abbildung 2. Korrelationsdiagramm und die jeweiligen Gütezahlen für die Vorhersage des Cefazidim-Gehalts mit NIRS. Die Laborwerte wurden mittels HPLC-Analyse bestimmt.

Leistungszahlen	Wert
R2	0,984
Standardfehler der Kalibrierung	1,5 (%)
Standardfehler der Kreuzvalidierung	1,9 (%)
Standardfehler der Validierung	2,1 (%)

ERGEBNIS STÄRKEGEHALT

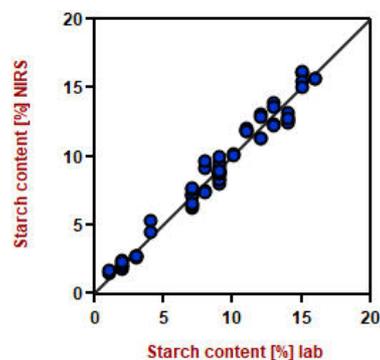


Abbildung 3. Korrelationsdiagramm und die jeweiligen Leistungszahlen für die Vorhersage des Stärkegehalts mit NIRS.

Leistungszahlen	Wert
-----------------	------

R2	0,944
Standardfehler der Kalibrierung	1,0 (%)
Standardfehler der Kreuzvalidierung	1,1 (%)
Standardfehler der Validierung	1,7 (%)

ERGEBNIS NATRIUMCARBONAT

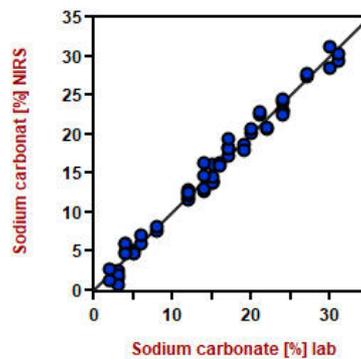


Abbildung 4. Korrelationsdiagramm und die jeweiligen Leistungszahlen für die Vorhersage des Natriumcarbonatgehalts mit NIRS.

Leistungszahlen	Wert
R2	0,966
Standardfehler der Kalibrierung	1,7 (%)
Standardfehler der Kreuzvalidierung	1,8 (%)
Standardfehler der Validierung	2,4 (%)

FAZIT

Diese Application Note demonstriert die Möglichkeiten der NIR-Spektroskopie für die Qualitätskontrolle von pharmazeutischen Zwischen- und Endprodukten. Im Vergleich zur Standard-HPLC-Analyse (Tabelle 1) sind die NIRS-Messungen

reagenzienfrei und dauern nur wenige Sekunden. Darüber hinaus ist anzumerken, dass ähnliche NIR-Methoden für andere feste oder flüssige pharmazeutische Darreichungsformen entwickelt werden können.

Tabelle 1. Analysezeit für die Bestimmung des Cefprozidim-Gehalts mit der Standard-HPLC-Methode.

Parameter	Verfahren	Zeit bis zum Ergebnis
Cefprozidim-Gehalt	HPLC	60 Minuten pro Probe

CONTACT

Metrohm Schweiz AG
Industriestrasse 13
4800 Zofingen

info@metrohm.ch