

Измерение толщины пленочного покрытия в режиме реального времени

<http://www.pharmtech.com/real-time-measurement-coating-film-thickness?pageID=1>

Матиас Вольфганг, Патрик Валь, Стефан Сахер, Элен Гартшайн, Йоханнес Г. Хинаст

Pharmaceutical Technology, 43 (3) 2019.

Перевод – Алексей Федоренко

Оптическая когерентная томография (Optical Coherent Tomography – ОКТ) улучшает контроль качества и разработку лекарственных форм с покрытием, позволяя измерять толщину пленки в режиме реального времени.

Процесс нанесения фармацевтических покрытий – это хорошо обоснованная технологическая операция, но точное измерение конечной точки процесса нанесения покрытия остается сложной задачей. Знание конечной точки имеет решающее значение, особенно для нанесения функциональных покрытий, поскольку такой качественный показатель, как толщина слоя покрытия, оказывает непосредственное влияние на характеристики продукта и, в частности, на скорость его растворения.

В данной статье обобщены результаты исследования, посвященного использованию оптической когерентной томографии (ОКТ) в качестве способа мониторинга фармацевтических процессов напыления покрытий в потоке для таблеток и гранул. В исследовании измеряли толщину покрытия как функцию времени для таблеток в барабанной установке для нанесения покрытия и для гранул в установке для нанесения покрытия в псевдооживленном слое. Также изучено возможное влияние красителя, который, как было установлено, не оказывает влияния на измерения. Толщину покрытия определяли автоматически на основе ОКТ-изображений, а не с помощью калибровочных хемометрических моделей. Поточные данные и автономное трехмерное картирование выявили дополнительные грани каче-



ства покрытия таблеток и гранул (то есть внутри- и межчастичную вариабельность покрытия).

Результаты исследования показали, что используемая в промышленности ОКТ-система способствует улучшению понимания процесса и обеспечивает качество продукции при нанесении фармацевтических функциональных покрытий, помогая ученым в области фармацевтики в вопросах разработки, масштабирования и транспортировки, а также при выявлении и устранении проблем. В будущем ОКТ может стать новым инструментом для обеспечения контроля качества, заменив ненадежные и отнимающие много времени процедуры тестирования. Одним из ключевых преимуществ новой технологии является то, что она позволяет детально понять источник и обнаружить наличие дефектов, а также выявить низкое качество покрытия как в одной, так и в нескольких партиях продукции.

Функциональное покрытие – распространенный способ повы-

шения соблюдения пациентом врачебных предписаний, предотвращения подделок и повышения биодоступности, а также определения общей функциональности твердых лекарственных форм для перорального применения. В некоторых случаях наносят «активное покрытие», содержащее один или несколько АФИ, для смягчения взаимодействия разных препаратов или учета различного поведения при высвобождении из одной лекарственной формы. Кишечно-растворимые покрытия обычно наносят на таблетки в дражировочных котлах, предназначенных для нанесения покрытия с перфорированным или неперфорированным барабаном, тогда как для драже, мини-таблеток и гранул с этой целью используют коатеры с псевдооживленным слоем (например, для маскировки вкуса в лекарственных средствах для детей). Процесс нанесения покрытия необходимо контролировать в зависимости от толщины и вариабельности покрытия (как между раз-

личными технологическими линиями, так и в пределах одной линии для нанесения покрытия), а также для обнаружения дефектов покрытия (например, дефектов окраски или поверхностных пятен и трещин).

Проблемы при нанесении покрытия часто возникают в ходе разработки и изготовления, особенно при масштабировании процесса либо его переносе из одной лаборатории или производственной площадки на другую. Таким образом, наличие технологии, способной в режиме реального времени контролировать основные качественные характеристики покрытий (включая толщину, ее изменчивость, морфологию, пористость, дефекты и трещины), способствует сокращению общего времени разработки и ускорению масштабирования производства, а также позволяет более точно определять первичную причину слабости покрытия.

В настоящее время для изучения качества покрытия пероральных твердых лекарственных форм используется ряд методик, включая оптический контроль поперечных надрезов и измерение увеличения диаметра или массы таблеток.

Однако реализация этих подходов требует много времени, к тому же существует риск ошибок, а полученные результаты могут быть приблизительными. Кроме того, данные методы не могут быть применены в процессе производства для обеспечения контроля или управления технологическим процессом.

В целях преодоления этих недостатков были разработаны поточные технологические анализаторы для неразрушающего мониторинга и оценки качества покрытия, каждый из которых имеет свои сильные и слабые стороны.

Эти методы включают в себя:

- ближнюю инфракрасную (БИК) [1, 2] и Рамановскую [3, 4] спектроскопии;
- терагерц (ТГц)-зондирование [5, 6] – эффективный подход, но

сложный для реализации в режиме реального времени;

- пространственную фильтрующую велосиметрию [7];
- динамический анализ изображений [8].

Для сравнения: ОКТ позволяет быстро, в режиме реального времени, определять качество полупрозрачных функциональных покрытий без необходимости калибровки. Это также устраняет потребность в разработке и обслуживании хемометрических моделей для интерпретации данных. Эти модели необходимы как для БИК, так и для Рамановской спектроскопии [1]. В сравнении с другими подходами, использующими технологию анализа процессов (PAT), ОКТ обеспечивает гораздо более высокую скорость сканирования (до 250 000 измерений в 1 с в отличие от приблизительно 30 для ТГц и менее чем одно для Рамановской спектроскопии). Кроме того, ОКТ гарантирует очень высокое осевое и боковое разрешение (более чем на порядок выше, чем при использовании всех других подходов).

Как работает ОКТ для измерения покрытий?

ОКТ является неинвазивной методикой, которую используют для получения изображений поперечных срезов глубинных слоев покрытия. Установка и функционирование ОКТ-систем описаны в литературе [9 – 11]. При получении изображений источник света с высокой пространственной и низкой временной когерентностью фокусируется на поверхности покрытия. Большая часть света отражается или преломляется, но значительная его часть проникает через поверхность и отражается от стыков различных материалов с характерными изменениями индекса преломления. Отражаемый свет обнаруживается спектрометром (для спектрально-доменной ОКТ). Измеряя длину оптического пути между отражениями, можно определить расстояние

между границами раздела с учетом индекса преломления материала.

Результаты нескольких исследований уже продемонстрировали высокую эффективность ОКТ-систем для измерения толщины покрытия фармацевтических твердых лекарственных форм [12 – 14]. ОКТ можно также использовать для анализа изменений толщины покрытия в пределах отдельных частиц (внутричастичная вариабельность) и между ними (межчастичная вариабельность) во время процесса нанесения покрытия [15]. В последнее время ОКТ была промышленно реализована в качестве технологии мониторинга для применения в Надлежащей производственной практике (GMP). Также модель доступна во взрывобезопасном исполнении и предназначена для промышленного использования. Исследования, рассмотренные в данной статье, проводились на соответствующем требованиям GMP приборе для коммерческого использования.

Материалы и методы

Зонд для ОКТ. На протяжении всей экспериментальной работы для измерений и регистрации данных использовали промышленную спектрально-доменную ОКТ-систему (OSeeT, Phyllon, Австрия). Система OSeeT работает на центральной длине волны 832 нм со спектральной полосой пропускания 75 нм, что создает теоретическое осевое разрешение 4 мкм.

Базовый блок может быть размещен с одномерным (1D) сенсором с боковым разрешением 14 мкм для проведения измерений в процессе производства. Этот датчик также является частью дополнительно поставляемого поточного пробоотборника. Трехмерный (3D) датчик с боковым разрешением 10 мкм доступен для автономных измерений. Датчики и периферийные устройства могут быть легко изменены благодаря использованию стандартных соединений, таких как волоконно-оптический канал/угловой интерфейс физического кон-

такта (Fiber Channel – FC/Angled Physical Contact – APC) для датчиков и оптических периферийных устройств, а также универсальная последовательная шина версии 3.0 (Universal Serial Bus – USB 3.0) для электрического интерфейса.

В данном исследовании для мониторинга и валидации процесса напыления использовали 1D-сенсорную головку (Phyllon), а для мониторинга экспериментов с жидкостным покрытием – изготовленный на заказ 3D-датчик [16] в двухмерном (2D) режиме работы (то есть с одним отключенным гальваническим зеркалом). 3D-датчик также использовали для измерения гранул и таблеток, периодически извлекаемых из процесса, в автономном режиме.

Время выдержки датчика было установлено на 15 мкс для (1D) и 30 мкс для (2D) и автономных измерений таблеток в процессе производства (3D). Время простоя (для считывания и оцифровки) составляло 1,9 мкс для всех измерений. Время выдержки и время простоя привело к скорости сбора данных 59,2 кГц (1D) и 31,3 кГц (2D/3D). Скорость сбора данных соответствует числу сканирований на определенную глубину в 1 с, в результате чего частота кадров составила 57,8 в 1 с (frames per second – fps) для 1D-устройства и 30,6 в 1 с для 2D- и 3D-устройств.

Первый пример: покрытие в дражировочных котлах с перфорированным или неперфорированным барабаном. В качестве модельного варианта использования процесса покрытия в дражировочных котлах был проведен анализ на ядрах таблеток, содержащих ацетилсалициловую кислоту (acetylsalicylic acid – АСК), аналогично промышленному продукту Thrombo ASS. Покрытие было выполнено в лабораторном дражировочном котле для нанесения покрытия (ProSepT, Zelzate, Бельгия) с емкостью резервуара 1 л, а для нанесения суспензионного покрытия использовали распылительную на-

садку Schlick диаметром 0,8 мм. Партия состояла из 350 г таблеточных ядер без покрытия, содержащих 50 мг АСК, лактозы моногидрата, микрокристаллической целлюлозы, высокодисперсного крахмала на основе кремния диоксида (SiO₂), талька и триацетина. Параметры ядер таблеток в форме двуглавой ячейки: диаметр – 7,15 мм, высота – 3,7 мм, кубический радиус – 7,9 мм.

Использовали обычное кишечнорастворимое покрытие (Eudragit L30 D-55, Evonik Industries AG, Дармштадт, Германия), а для визуального индикатора однородности нанесенного покрытия в раствор добавляли синий краситель Liquitint Blue HP (Milliken & Company, Gent, Бельгия). В соответствии с инструкциями производителя покрытия [17] было приготовлено 504,9 г раствора для покрытия, а количество добавленного аэрозольного раствора рассчитывали [18] для достижения заданной толщины покрытия на уровне приблизительно 70 мкм.

В общей сложности на ядра было нанесено 150 г суспензионного покрытия, в результате чего на таблетки дополнительно нанесли 30 г сухой массы. Параметры покрытия и его целевая толщина были рекомендованы компанией GL-Pharma, которая производит промышленный вариант продукта. Скорость вращения барабана была установлена на 40 об/мин, а нанесение покрытия осуществлялось при расходе 3,2 г/мин при скорости потока воздуха на входе 0,4 м³/мин и температуре 50 °С.

Мониторинг таблеток [19] осуществляли через отверстия перфорированного барабана котла, а ОКТ-изображения непрерывно снимали и сохраняли для постобработки в течение всего процесса нанесения покрытия. Алгоритм автоматической оценки [19] применяли ко всем сохраненным изображениям, в том числе:

- автоматическое обнаружение таблеток;

- определение границ «воздух – покрытие» и «покрытие – ядро»;
- коррекция искажений, вызванных скоростью таблетки, наклонной ориентацией и кривизной;
- расчет толщины покрытия.

Индекс преломления был принят равным 1,48, что подтверждалось для того же материала покрытия [20]. В связи с небольшим влиянием изменяющих внешний вид красителей на показатель преломления незначительное влияние на результаты измерений было ожидаемым.

Каждые 8 мин отбирали дополнительные образцы по 10 – 15 таблеток, которые затем анализировали с использованием конфигурации 3D-сенсорной головки ОКТ. Результаты измерений в процессе производства и автономно, а также массу наносимого покрытия сравнивали с помощью программного обеспечения Matlab.

Второй пример: покрытие в псевдооживленном слое. Этот вариант использовали для полного покрытия относительно больших гранул и контроля толщины покрытия. Гранулы покрывали в лабораторном коатере для нанесения покрытия по технологии воздушного потока (Romaco Innojet VENTILUS V-2,5, Pharmatechnik GmbH, Карлсруэ, Германия) на прессованные гранулы кальция стеарата, которые состоят из матричного носителя 75% (весовые проценты) кальция стеарата, 20% (весовые проценты) парацетамола (АФИ) и 5% (весовые проценты) глицерина моностеарата в качестве пластификатора [21].

Средний размер этих гранул составлял 400 – 2000 мкм. В трех воспроизводимых экспериментах (B01–B03), каждый из которых проводили в одних и тех же производственных условиях, 450 г гранул покрывали жидким Динасаном 118 глицерилтристеаратом (Cremer Oleo, Германия).

Температура жидкого покрытия во время всех экспериментов составляла около 90 °С, а индекс

преломления предполагался равным 1,438 [22]. Предварительные испытания показали, что толщины покрытия 100 мкм было достаточно для получения гладкой и целостной пленки. Процесс нанесения покрытия продолжался 32 мин до тех пор, пока на гранулы не было напылено 218 г массы покрытия для достижения теоретической толщины покрытия 100 мкм. Условия процесса: скорость распыления – 7 г/мин, давление распыления – 1,5 бар, расход воздуха – 60 м³/ч и температура воздуха на входе – 35 °С.

Покрытие гранул контролировалось с помощью 3D-датчика в 2D-режиме работы [13]. В смотровом окне датчик был защищен тонким листом полиэтиленовой пленки во время всех прогонов. Поточные измерения гранул записывались каждые 2 мин в течение 60 с.

Затем в ходе исследования сравнивали данные автоматического отбора проб с результатами ручного отбора, которые проверяли в автономном режиме и оценивали на основе 3D ОКТ-измерений и анализа размера частиц с использованием анализатора частиц (Qicpic, Sympatec GmbH, Германия). После этого с помощью программного обеспечения Matlab сравнивали результаты потоковых измерений, трехмерных измерений и измерений размера частиц.

Результаты

Пример: покрытие в дражировочных котлах с перфорированным или неперфорированным барабаном. Как показано на рис. 1а, в течение всего процесса измеренная толщина покрытия таблеток стабильно увеличивается. Благодаря пределу осевого разрешения 1D-датчика [23] на уровне 4,5 мкм достоверные измерения толщины доступны только через 7 мин. Для каждой анализируемой таблетки было выполнено не менее 50 измерений. Таблетки с меньшими значениями автоматически отбраковывались, чтобы гарантировать точность. В ходе технологического процесса в течение 48 мин

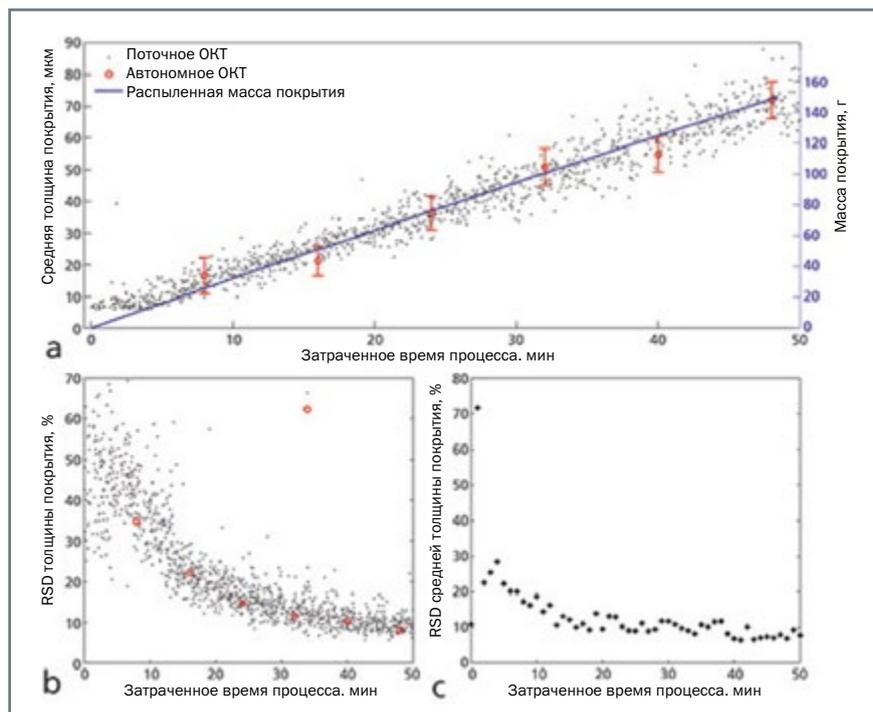


Рис. 1. Мониторинг процесса нанесения покрытия в дражировочных котлах с перфорированным или неперфорированным барабаном как функция от времени. Относительное стандартное отклонение обозначено как RSD (relative standard deviations – RSD). а) Средняя толщина и масса наносимого покрытия. Каждая из точек данных представляет собой среднее значение не менее 50 измерений толщины покрытия на таблетку. б) RSD измерений толщины покрытия на таблетку. Значения соответствуют внутритаблеточной вариабельности покрытия. в) RSD средней толщины покрытия, соответствующей межтаблеточной вариабельности покрытия. RSD средней толщины покрытия рассчитано на основе измерений средней толщины покрытия (одно среднее значение на анализируемую таблетку) в течение 60 с технологического времени [РИСУНКИ ЛЮБЕЗНО ПРЕДОСТАВЛЕНЫ АВТОРАМИ]

было проанализировано в общей сложности 1385 таблеток. Толщина покрытия приближалась к окончательному значению $69,1 \pm 4,9$ мкм, что является хорошим результатом по сравнению с целевой толщиной покрытия 70 мкм.

Вариации толщины покрытия. Собранные данные также позволяют проводить зависящий от времени анализ изменений толщины покрытия на отдельных таблетках (то есть внутритаблеточной, а также межтаблеточной вариабельности покрытия). Этот анализ был проведен на основе RSD толщины покрытия, как показано на рис. 1b и 1c.

Высокое значение RSD в начале процесса было обусловлено неоднородным распределением массы

покрытия по общему количеству таблеток и по отдельным таблеткам. Как видно, RSD снижается в течение процесса, и, таким образом, по мере приближения к завершению процесса равномерность покрытия повышается. Окончательный прирост массы в 150 г и среднее квадратическое значение толщины покрытия (вариабельность покрытия между таблетками) составило 7,2%.

Вручную отобранные образцы на различных этапах процесса позволили провести анализ целостности и однородности полимерной пленки на таблетке с использованием оценки в автономном режиме с помощью 3D-датчика. Результаты согласованы с измерениями в процессе нанесения покрытия, ко-

торые показаны красными кружками на рис. 1а и 1б. Толщина покрытия таблеток, нанесенных на 3D-карту, имеет такую же величину, как и величина RSD, измеренных в процессе данных. Это показывает, что отклонения в данных, измеренных в процессе производства, происходят в основном из-за различий в покрытии, в то время как другие эффекты, такие как случайное перемещение таблеток или их различных частей, обращенных к датчику, оказывают незначительное влияние.

Пример: покрытие в псевдооживленном слое. Качество изображений ОКТ в режиме реального времени во время нанесения покрытия в псевдооживленном слое было не таким хорошим, как для изображений в автономном режиме, из-за быстрого перемещения гранул и ослабления сигнала, поступающего от сканирования через защитную пленку. На результаты также повлияла систематическая ошибка [13] из-за изогнутой поверхности гранул, которую необходимо учитывать. Чтобы минимизировать ошибки, в алгоритме, используемом для автоматической оценки толщины покрытия гранул, необходимо учесть эти эффекты. Для их исправления для всех гранул была принята сферическая форма, а эллипсоидная подгонка полученных ОКТ-изображений была преобразована в эквивалентный радиус окружности. После этой поправки можно было оценить границы раздела «воздух – покрытие» и «покрытие – ядро» так же, как и в случае с измерениями в таблетках. Поскольку гранулы имеют более изогнутую поверхность, чем обычные таблетки, с помощью алгоритма оценивали только верхнюю часть гранул, которые обращены к головке датчика под углом $\pm 30^\circ$ вокруг высшей точки на изображении.

Результаты автоматической оценки данных и эталонных измерений показаны на рис. 2. В то время как ОКТ-данные были полу-

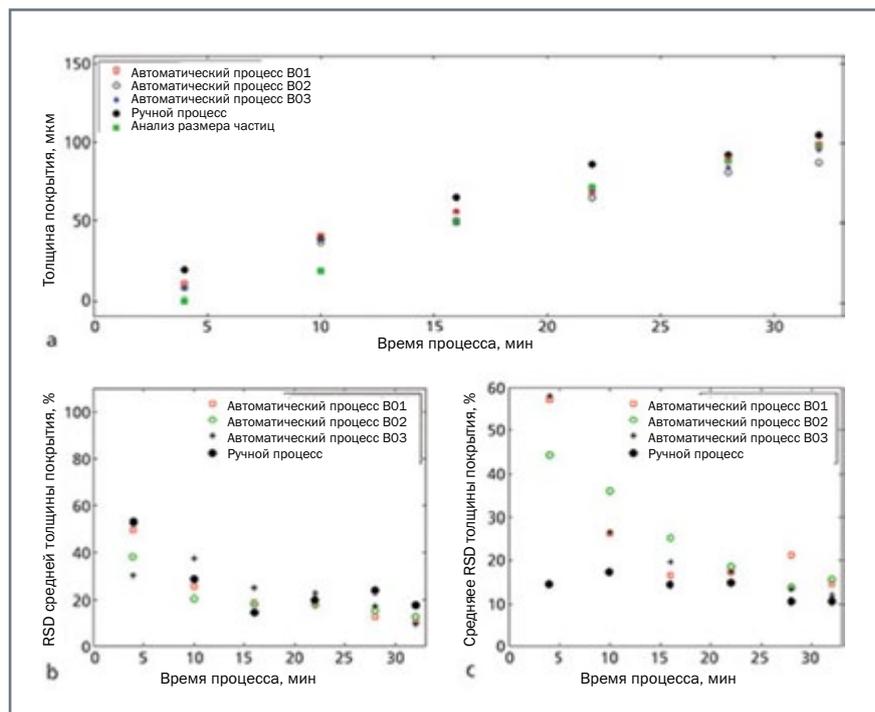


Рис. 2. Мониторинг процесса нанесения покрытия в псевдооживленном слое как функция времени. Относительное стандартное отклонение обозначено как RSD (relative standard deviations – RSD). (a) Результаты всех трех прогонов и эталонные методы. (b) Результаты межгранульной (c) и внутригранульной (c) изменчивости покрытия как функция времени процесса

чены за все время процесса, для большей ясности показан только фрагмент полученных данных. В общем было автоматически оценено 15 685 гранул с дополнительными 1395 гранулами, проанализированными с помощью метода гранулометрического анализа (показано на рисунке в виде заполненных зеленым цветом квадратов), для получения независимой оценки. ОКТ-измерения в процессе нанесения покрытия принимали только в том случае, если можно было провести не менее 30 измерений на одну гранулу.

Что касается средней толщины покрытия (рис. 2а), то показатели по всем прогонам покрытия согласовывали с данными ручной оценки и демонстрировали еще лучшую взаимосвязь с результатами анализа размера частиц. Графики вариальности межчастичных покрытий показали хорошую корреляцию для всех прогонов (рис. 2б). Все показатели конечной толщины

покрытия были близки к целевой толщине покрытия 100 мкм и хорошо коррелировали между применяемыми методами. Как и ожидалось, RSD толщины покрытия между частицами уменьшается во время процесса, следуя функции $\sqrt{1/t}$, описанной Тёртоном [24]. В целом, вариальность между прогонами вначале была более выраженной из-за большей неопределенности измерений, вытекающей из пределов разрешающей способности датчика и настроек спектрометра.

Графики вариальности внутричастичных покрытий (рис. 2с) также показывают уменьшение времени процесса для всех автоматически оцененных прогонов в отличие от результатов ручной оценки, которые не следовали данной тенденции. Это можно объяснить тем, что при ручной оценке нет необходимости компенсировать экспериментальную настройку и неизвестную скорость гранул. Кроме того, меньшее количество образцов мо-

Пробег	Автоматический	Ручной	Размер частиц	Автоматический	Ручной	Автоматический	Ручной
801	98.1 ± 10.5	104.0 ± 22.2	99.3 ± 16.8	14.4	9.1	10.7	21.4
802	87.3 ± 11.2	104.5 ± 19.0	98.3 ± 11.4	15.5	10.4	12.9	18.1
803	95.5 ± 9.4	105.6 ± 23.0	74.2 ± 14.2	11.8	11.7	9.8	21.7

Таблица 1. Результаты оценки прогонов покрытий для гранул

жет быть оценено вручную по сравнению с автоматическими оценками. Поэтому эти значения следует рассматривать с высокой вероятностью ошибки в сравнении с автоматическими оценками. Результаты экспериментов по нанесению покрытий для различных методов оценки и эталонных методов кратко изложены в табл. 1.

Обсуждение

Покрытие в дражировочных котлах с перфорированным или неперфорированным барабаном. Результаты автоматической оценки потоковых данных ОКТ при нанесении покрытия на таблетки показали линейное увеличение толщины покрытия в течение процесса, что отлично согласуется с результатом при использовании эталонного метода (напыление раствора для нанесения покрытия) и трехмерного 3D-картографирования в режиме «off-line». Как и ожидалось, меж- и внутритаблеточные вариации покрытия в ходе процесса уменьшаются. Минимум 50 измерений толщины для каждой таблетки гарантирует надежную основу для всех автоматизированных оценок и дополнительных статистических результатов. Следует отметить, что ненулевая толщина покрытия в течение первых 10 мин происходит из-за высокой неопределенности измерений, вызванной пределом разрешения системы (< 10 мкм). Кроме того, только несколько таблеток были покрыты в течение первых нескольких минут, что привело к значительно большему разбросу показаний толщины.

Краситель не оказал никакого влияния на измерения. Добавле-

ние 1 жидкого красителя в суспензию спрея не оказало никакого негативного влияния ни на качество показаний, ни на результаты потоковых ОКТ-измерений, хотя при визуальном осмотре цвет таблеток значительно изменился, став темно-синим. Следует обратить внимание, что использованный синий краситель не был предназначен для фармацевтических целей, и, следовательно, не подходит для приема внутрь, а применяется только для визуального контроля, а также для демонстрации того, что ОКТ также подходит для анализа цветных покрытий.

Более детальный анализ записанных 3D-карт показал, что слой покрытия частично компенсировал небольшие неровности поверхности ядра таблетки, в то время как более крупные пустоты на поверхности таблетки сохранялись на протяжении всего процесса нанесения покрытия (рис. 3). Таким образом, при необходимости ОКТ можно использовать для разработки формул покрытия, предназначенных для выравнивания ядер таблеток. Дефекты в покрытии и наличие плохо покрытых участков (например, по краям) могут быть легко обнаружены, что позволяет более точно спроектировать и контролировать процесс нанесения покрытия (например, за счет повышения рабочей температуры коатера).

Пример второй: покрытие в псевдооживленном слое. Все три прогона показали хорошую корреляцию с результатами, полученными с использованием эталонного метода (динамический анализ изображений). Они еще больше соот-

ветствуют данным ручной оценки, где измеряли и оценивали только три точки на гранулу. Это подчеркивает тот факт, что представленная ОКТ-система способна извлекать нужные поверхности гранул с покрытием и интерпретировать данные воспроизводимым способом.

Усовершенствованный алгоритм, подогнанный под эллипсоид, хорошо зарекомендовал себя в проведенных экспериментах, что было продемонстрировано постоянными измерениями в сравнении с эталонными методами. Как указано в табл. 1, сравнение результатов автоматической и ручной оценки свидетельствует о преимуществе большого количества измеренных значений, при этом для автоматической оценки требуется не менее 30 измерений толщины на гранулу, так как значения стандартного отклонения (standard deviation – SD) составляют лишь половину от значений ручной оценки. Это подчеркивает преимущества ОКТ с точки зрения точности автоматических измерений толщины в связи с более высокой значимостью в сравнении с результатами, основанными только на трех ручных измерениях на гранулу. Во всех прогонах достигнута целевая толщина покрытия примерно 100 мкм, что составляет 32,6% (массы) и является типичным для вкусовой маскировки многокомпонентности [25] для аналогичных систем покрытия.

В отличие от данных, оцененных вручную, результаты ОКТ позволили получить статистическую информацию о внутри- и межгранулярной изменчивости покрытия, а также о затухании вариабельности в ходе процесса. В данном исследовании все три эксперимента показали в целом одинаковое поведение с уменьшением RSD для вариабельности межгранулярного покрытия с течением времени. Вариабельность внутригранулярного покрытия при ручной оценке отклонялась от автоматизированных данных только в начале прогона из-за малого количества образцов, использованных для ручной оценки.

Заключение

Данное исследование показало, что различные процессы нанесения покрытий можно легко анализировать с помощью промышленной ОКТ-системы в режиме реального времени как для таблеток, так и для гранул при толщине покрытия от 10 до 100 мкм. ОКТ можно применять для измерений в процессе нанесения покрытия в диапазоне от лабораторных до производственных масштабов. Она может точно определять конечную точку покрытия в зависимости от толщины покрытия независимо от эффективности распыления, технологических параметров и масштаба. Для долговременных потоковых измерений хорошо зарекомендовала себя прокладка оптического поля 1D-датчика. Все поточное оборудование доступно в гигиеническом исполнении для использования в условиях, соответствующих требованиям GMP.

ОКТ как инструмент для PAT

В данной работе авторы сосредоточились на исследовании процесса увеличения слоя покрытия, демонстрируя, что ОКТ является целесообразным инструментом для PAT. Не было получено никаких данных о растворении. Однако, сравнивая таблетки, использованные в этих экспериментах, с результатами для промышленного Thrombo ASS, исследование показало, что толщина покрытия идеально совпадает с разницей менее 1 мкм в толщине покрытия между коммерческим продуктом и нашими демонстрационными таблетками.

В настоящее время ведется работа по сопоставлению данных ОКТ и поведения при растворении, и в дальнейшем это станет основной темой будущих статей. Однако предварительные данные, сравнивающие измеренную с использованием ОКТ толщину покрытия и поведение при растворении, были представлены на Международном форуме по аналитической химии про-

Тип	Название продукта	Производитель	Информация о покрытии	Тип покрытия
Таблетка	Cardura XL	Pfizer	CA, PEG	Замедленное высвобождение
	Glucotrol XL	Pfizer	CA, PEG	Замедленное высвобождение
	Minipress XL	Pfizer	CA, PEG	Замедленное высвобождение
	Procardia XL	Pfizer	CA, PEG	Замедленное высвобождение
	Thrombo ASS	GL Pharma	Eudragit L, Talcum, Triacetin	Кишечнорастворимое покрытие
	Pantoloc / Zucal	Takeda	Eudragit L, HPMC, PVP, PEG, Polysorbat 80	Кишечнорастворимое покрытие
	Glucophage	Merck	HPMC, PVP, PEG	Немедленное высвобождение
	Tromcardin	Trommsdorff	Eudragit L, PEG	Кишечнорастворимое покрытие
	Voltaren retard	Novartis	HPMC, Polysorbat 80, Talcum	Кишечнорастворимое покрытие
	Aerius	MSD	HPMC, LM, PEG, waxes	Немедленное высвобождение
Гранула	Neurofenac	Merck	HPMC, CAP	Замедленное высвобождение
	Effexor	Pfizer	HPMC	Замедленное высвобождение
	Detrol	Pfizer	Multilayered coating	Контролируемое пролонгированное высвобождение

Таблица 2. Коммерческие твердые лекарственные формы, оцениваемые с помощью ОКТ. АЦ (CA) – целлюлозы ацетат; ФАЦ (CAP) – целлюлозы ацетата фталат; ГПМЦ (HPMC) – гидроксипропилметилцеллюлоза; НМ (LM) – низкий метоксилпектин; ПВП (PVP) – поливинилпирролидон

цессов (International Forum on Process Analytical Chemistry – IFPAC) в Вашингтоне, округ Колумбия, в 2018 г. [26].

Некоторые из рассмотренных ограничений

Несмотря на сильные стороны ОКТ, протестированная система OSeeT продемонстрировала некоторые ограничения. Например, покрытия, содержащие пигменты в высокой концентрации, которые часто используются в косметических покрытиях (например, титана диоксид в качестве отбеливателя или железа оксид в качестве красителя), пока не могут быть измерены. Кроме того, невозможно точно определить тонкие слои (< 10 мкм). В настоящее время ведется активная работа по преодолению этих ограничений.

В дополнение к результатам, рассмотренным в этой статье, система 3D-ОКТ была успешно использована для тестирования других промышленных продуктов (табл. 2). Все примеры могут быть изменены и оценены автоматически. Толщина покрытия для приведенных примеров была в диапазоне от 10 до 250 мкм.

Представленные результаты подчеркивают способность OSeeT как первой коммерчески доступной

ОКТ-системы для фармацевтической промышленности генерировать значимые статистические данные о средней толщине покрытия, а также межтаблеточной и внутритаблеточной вариабельности в зависимости от времени покрытия. Кроме того, с помощью OSeeT можно изучать внутреннюю структуру (например, пористость, морфологию) и дефекты, как показано на рис. 3.

Все эти свойства в рамках существующей системы обеспечения качества можно анализировать (и анализируют) ежедневно. Однако количество проверенных лекарственных форм невелико, а тестирование отнимает много времени и является высокочувствительным.

В отличие от текущей ситуации, ОКТ позволяет в режиме реального времени детально определить критически важные качественные характеристики покрытий, включая источник вариабельности и наличие дефектов или плохое качество покрытия, как внутри, так и между партиями. Таким образом, ОКТ-технология может помочь ученым в области фармацевтики в рациональной разработке формул покрытий и связанных с ними процессов, обеспечивая простоту переноса процесса, масштабирования, поиска и устранения неисправностей.

Благодарности

Эта работа финансировалась Австрийской программой Центров компетенции в области передовых технологий (Austrian Competence Centers for Excellent Technologies – COMET) под эгидой Федерального министерства транспорта, инноваций и технологий Австрии (Austrian Federal Ministry of Transport, Innovation and Technology – BMVIT), Федерального министерства экономики, семьи и молодежи Австрии (Austrian Federal Ministry of Economy, Family and Youth – BMWFI) и Федеральной областью Штирия (Штирийское агентство финансирования – SFG). COMET управляется Австрийским агентством содействия исследованиям FFG.

Об авторах

Матиас Вольфганг – ученый, Патрик Валь и Штефан Захер – стар-

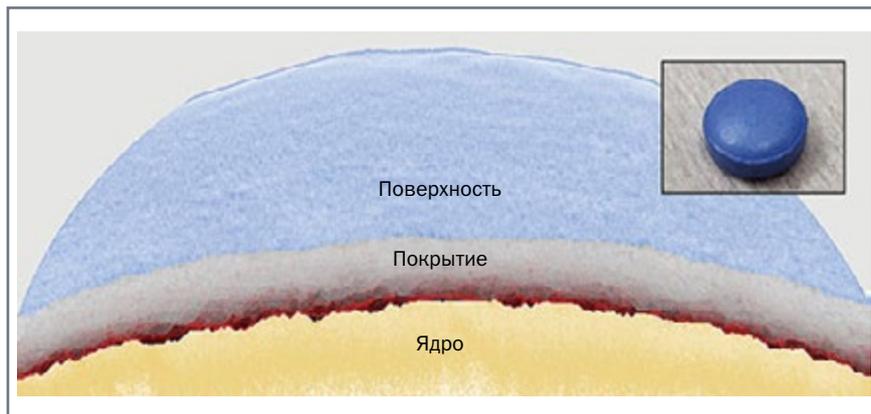


Рис. 3. Реконструкция с помощью метода трехмерной ОКТ для полного сканирования одной из тестируемых таблеток. Покрытие частично компенсирует неровности поверхности раздела «ядро – покрытие»

шие научные сотрудники Научно-исследовательского центра фармацевтической инженерии ГмбХ, Грац, Австрия; Элен Гартшайн – старший менеджер компании Pfizer Global Supply, Пипак,

штат Нью-Джерси, США; Йоханнес Г. Хинаст* – профессор Института процессов и инженерии частиц, Грацкий Технологический Университет, Австрия, khinast@tugraz.at. ■

Список литературы

- Möltgen C., Herdling T., Reich G. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 85, 1056–63 (2013).
- Wahl P., Fruhmann G., et al. *J. Cargo Cult. Sci.*, 87, 271–8 (2014).
- Romero-Torres S., Pérez-Ramos J., et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 41, 811–9 (2006).
- Müller J., Brock D., et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 80, 690–7 (2012).
- May R., Evans M., et al. *J. Pharm. Sci.*, 100, 1535–44 (2011).
- Lin H., Dong Y., et al. *J. Pharm. Sci.*, 106, 1075–84 (2017).
- Wiegel D., Eckardt G., et al. *Powder Technol.*, 301, 261–7 (2016).
- Naidu V., Deshpande R., et al. *Pharm. Dev. Technol.*, 1–6 (2017).
- de Boer J., Leitgeb R., et al. *Biomed. Opt. Express*, 8, 3248 (2017).
- Wojtkowski M. *Appl. Opt.*, 49, D30 (2010).
- Fercher A. *Med. Phys.*, 20, 251–76 (2010).
- Markl D., Hanneschläger G., et al. *Meas. Sci. Technol.*, 26, 1–12 (2015).
- Markl D., Zettl M., et al. *Chem. Eng. Sci.*, 125, 200–8 (2015).
- Dong Y., Lin H., Abolghasemi V., et al. *J. Pharm. Sci.*, 106, 546–53 (2017).
- Markl D., Hanneschläger G., et al. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 55, 58–67 (2014).
- Markl D., Wahl P., et al. *Int. J. Pharm.*, 536, 459–66 (2018).
- Evonik Industries AG, «Technical Information Eudragit L 30 D-55», otomed.co.kr, www.otomed.co.kr/english/img/evonik_im/evonik-quickstart-eudragit-l-30-d-55-enteric-coating-with-gms-as-anti-tacking-agent-q7.pdf, cited 25 January 2018.
- Zettl M. Thesis, Technical University Graz, 2017.
- Markl D., Hanneschläger G., et al. *J. Pharm. Sci.*, 104, 2531–40 (2015).
- Koller D., Hanneschläger G., et al. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 44, 142–8 (2011).
- Roblegg E., Jäger E., et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 79, 635–45 (2011).
- O’Niel M., Smith M. *The Merck Index*, 13th ed., The Royal Society of Chemistry, (2001).
- Markl D., Hanneschläger G. et al. *Opt. Lasers Eng.*, 59, 1–10 (2014).
- Turton R. *Powder Technol.*, 181, 186–94 (2008).
- Becker K., Saurugger E., et al. *Int. J. Pharm.*, 497, 136–49 (2016).
- Gartshein E., Timmermans J. «Optical Coherence Tomography (OCT) to Support the Coating end Point Determination», a presentation given at the International Forum for Process Analytical Chemistry (IFPAC), January 2018.