

Применение спектрометрии в ближней инфракрасной области (NIR) в режиме реального времени для контроля качества при производстве таблеток

Federica Giatti, Lorenzo Menarini, Fabrizio S. Consoli, Caterina Funaro
IMA S.p.A., Active Division, via I Maggio 14, 40064 Ozzano dell'Emilia, Bologna, Italy.

Введение

Твердые лекарственные формы (ТЛФ) остаются наиболее популярными как среди производителей, так и пациентов. Удобство и легкость их производства и применения пациентами, лучшая стабильность, простота упаковки и транспортировки – только некоторые из причин столь длительной популярности ТЛФ по сравнению с другими лекарственными формами [1]. Поскольку в фармацевтической отрасли таблетки составляют значительную часть ТЛФ, важное значение имеют методы обеспечения эффективности разработки их рецептур и производства.

Одним из таких методов является спектрометрия в ближней инфракрасной области (с использованием NIR-спектрометра) в разработке и производстве таблеток. NIR-спектроскопия может быть использована на каждом из этапов процессов разработки и производства. В фармацевтической отрасли технология NIR предназначена, например, для анализа сырья, гомогенности смеси, свойств таблеток и определения конечных точек процесса.

Согласно концепции «качество на этапе разработки» (QbD/PAT) использование таких специальных датчиков, как MicroNIR, установленных в доступной области таблетпресса, предоставляет данные в режиме реального времени о химических и физических характеристиках сырья, промежуточных или готовых продуктов.

Цель данного исследования мониторинга таблеточного производ-



Таблетпресс Prexima 300 (IMA, Италия)

ства – определить возможные сложности на примере трех различных смесей с использованием датчиков MicroNIR, расположенных на системе подачи (рис. 1) промышленного роторного таблетпресса.

Материалы и методы

В исследовании изучены три смеси с содержанием лактозы моногидрата (Tabletose 80, Meggle) в качестве наполнителя, талька (Imerys), который играет роль АФИ, и магния стеарата как лубриканта (Baerlocher). Содержание талька было переменным и составляло 1% (смесь 1), 3% (смесь 2) и 5% (смесь 3) (таблица).

Смесь 2 является теоретически/идеально показательной,

свойства которой уже знакомы производителю, в то время как другие представляют собой возможные варианты отклонений от идеальной смеси (например, вследствие сегрегирования или расслоения): если тальк распределен в смеси неравномерно, то датчик MicroNIR определит концентрацию ниже 1% или выше 5%.

В исследовании был использован таблетпресс PREXIMA 300 (IMA, Италия), оснащенный 27 станциями с Euro-D турелями и Euro-D круглыми пуансонами диаметром 9 мм. Благодаря оптимальной системе подачи и наличию дозирующего механизма обеспечивается высокая точность дозирования в каждую матрицу. Исполь-



Рис. 1. MicroNIR на системе подачи Prexima 300 (IMA, Италия)

Таблица. Количественный и качественный состав исследуемых смесей			
Составляющие смеси	Смесь 1, %	Смесь 2, %	Смесь 3, %
Лактозы моногидрат	98	96	94
Тальк	1	3	5
Магния стеарат	1	1	1

зубый датчик MicroNIR PAT-W® (VIAVI) расположен на системе подачи. Все исследования выполнены при одинаковых параметрах процессов, непрерывной подаче порошка и спектральном анализе в режиме реального времени с использованием датчика.

Для лучшей интерпретации полученные данные были предвари-

тельно обработаны, а затем проанализированы согласно наиболее популярным хемометрическим алгоритмам – методу движущегося блока (MB) и методу главных компонент (PCA).

Предварительная обработка результатов NIR позволяет исключить физические явления в спектре для улучшения качества

данных и уменьшения случайных шумов.

В качестве первого метода анализа после предварительной обработки применяли алгоритм движущегося блока (MB), который помогает выявить любые явные изменения и позволяет оператору определить, выходит ли процесс за допустимые пределы. В частности, он заключается в суммировании отклонений блоков спектров, собранных во время рабочего процесса.

Метод PCA является наиболее важной технологией исследования данных среди многомерных анализов (MVA). Эта технология основана на определении направления многомерного пространства и заключается в преобразовании начальных переменных в новые, перпендикулярные каждому максимальному отклонению.

Результаты и обсуждение

Для каждой смеси спектры снимали непрерывно в течение определенного времени при загрузке смеси в воронку (рис. 2).

В данном исследовании применяемые методы предварительной обработки позволили исправить смещение базовой линии и SNV, чтобы уменьшить физическое отклонение между выборками, связанное с разбросом данных. Результаты показали, что пиковое отклонение возникает при абсорбции талька, подтверждая тем самым наличие эксципиентов различной концентрации (рис. 3).

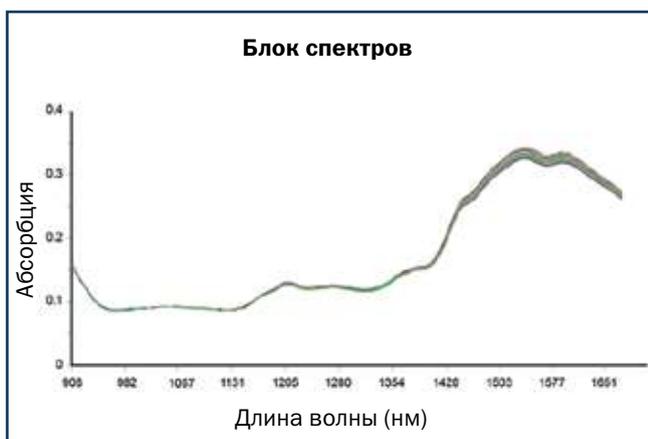


Рис. 2. Спектры сырья трех смесей

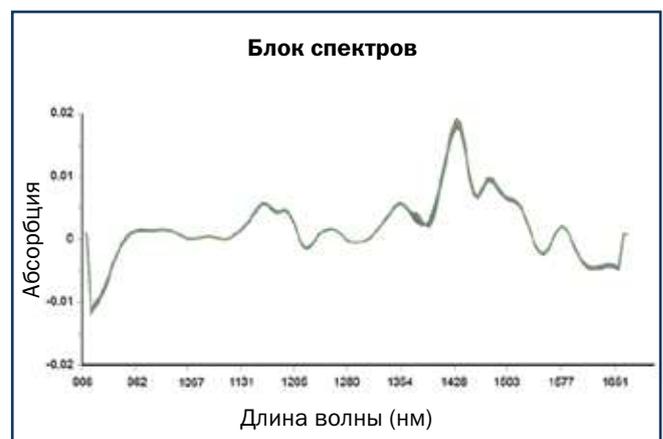


Рис. 3. Результаты предварительной обработки данных

Интерпретацию реальных данных выполняли согласно алгоритмам МВ и РСА.

С помощью первого метода вычисляли площадь под каждым спектром и конечное значение сравнивали с другим внутри того же блока. С использованием программного обеспечения вычисляли среднее и стандартное отклонение для каждого блока. Каждый раз генерировали новый спектр, при этом самый первый исключали из блока, что позволило создать модель поведения в течение времени, типичную для проходящего перед NIR-датчиком материала.

Четко визуализировались три разных пика (рис. 4), которые характеризовали проходящую перед датчиком смесь с различной концентрацией талька (соответственно 1, 3 и 5%). Это обусловлено тем, что форма каждого спектра непосредственно связана с массовой концентрацией эксципиентов. Поэтому при прохождении смеси с характеристиками, отличными от предыдущей, стандартное отклонение было абсолютно другим, поскольку соотношение составляющих в смеси изменилось. Значение стандартного отклонения возвращается в пределы только тогда, когда последний спектр, отвечающий предыдущей концентрации талька, выходил из блока.

Данное явление представлено на рис. 5. В этом случае среднее значение вычисляют исходя из значений площадей под кривыми спектра каждого блока.

Визуализировали три разных плоских участка кривой, которые соответствовали трем различным концентрациям талька. Согласно принятому стандарту известно среднее значение в блоке (тальк 3%). Все, что не соответствует спецификации, свидетельствует о различных соотношениях эксципиентов (в данном случае талька).

Другим методом анализа данных является РСА, который обеспечивает четкое понимание, где концентрируется вариативность, анализируя как график для про-

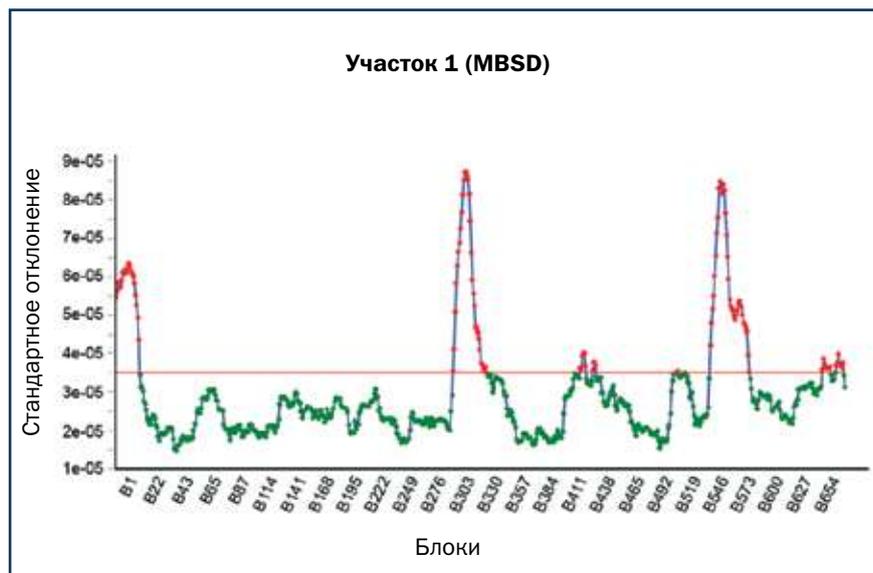


Рис. 4. Стандартное отклонение при использовании метода МВ

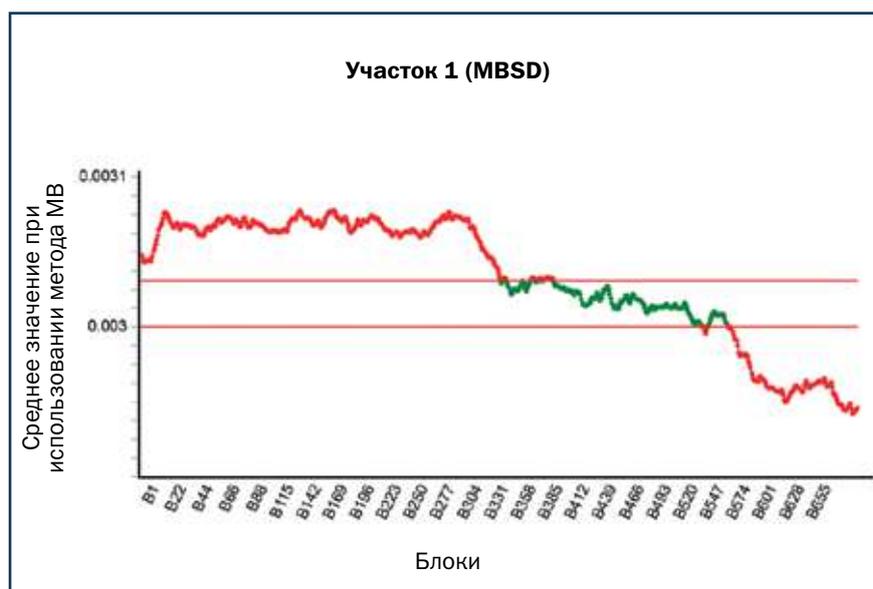


Рис. 5. Среднее значение при использовании метода МВ

цесса загрузки, так и результаты. Контроль участка, отвечающего этапу загрузки (рис. 6), подтверждает, что наибольшее отклонение связано с концентрацией талька, поскольку пик соответствует его абсорбции. Более того, на рис. 7 отображены три различных устойчивых состояния, которые соответствуют трем изучаемым смесям. На этом графике можно определить изменение концентрации — каждая смесь загружалась в таблетпресс после одинакового коли-

чества снятых спектров (300). Согласно данным графика изменения происходили после 300 спектров. Это позволяет оператору понимать, когда процесс становится нестабильным.

Выводы

Использование датчика MicroNIR обеспечивает возможность мониторинга процесса в режиме реального времени, косвенно контролируя процессы, происходящие перед таблетированием (диспергиро-



Рис. 6. График процесса загрузки

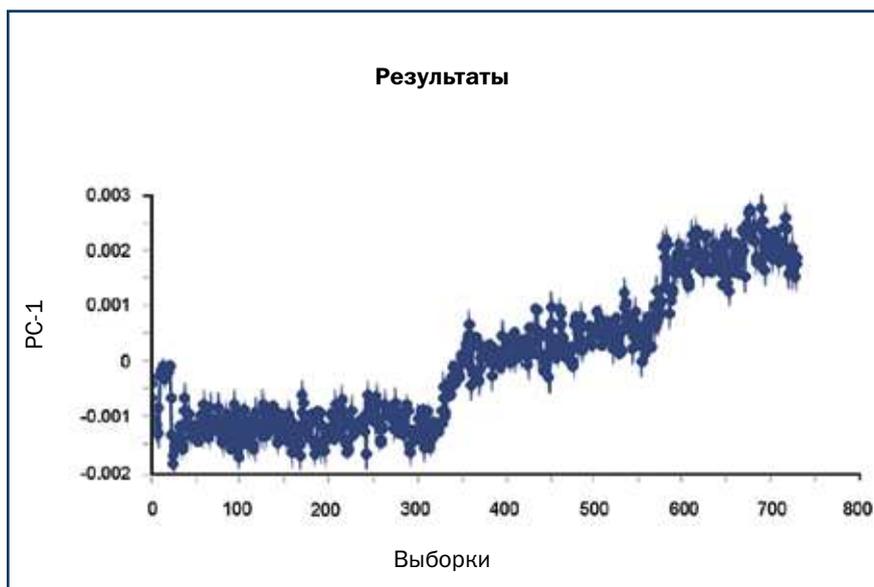


Рис. 7. График результатов

вание, перемешивание, грануляция). Также благодаря применению правильного хемометрического алгоритма можно определить различные исследуемые смеси и установить точный момент, когда они подаются в таблетпресс. Таким образом осуществляют проверку порошка на сегрегацию или выявляют изменение его характеристик. Данный способ является частью мониторинга процессов и подтверждает, что признанные свойства таблетпрессов серии PREXIMA позволяют обеспечивать постоянство процесса. Это важно при непрерывном таблетировании, когда смесь необходимо постоянно мониторить, чтобы гарантировать требуемое качество конечного продукта и исключить его несоответствие спецификации. ■



Контактная информация:

Украина: Зоран Бубало
Zoran@bubalo.rs
+380 (63) 442-56-48

Россия: «ИМА Эст Москва»
РФ, 121248, г. Москва,
Кутузовский просп., 7/4 – 5, офис 20
+7 (495) 287-96-09

Список литературы:

1. Future Market Insights, Oral Solid Dosage Pharmaceutical Formulation Market: Emerging Markets of Latin America, APEJ, and MEA to Collectively Hold over 45% Market Value Share: Global Industry Analysis 2012–2016 and Opportunity Assessment 2017 – 2027, futuremarketinsights.com. Market Report, 18 July 2017.
2. Rinnan A., Van Den Berg F., Engelsen S.B. Review of the most common pre-processing techniques for near-infrared spectra. Trends in Analytical Chemistry (2009), pp. 1201 – 1.
3. Su Q. et al. A prospective on Quality-by-Control (QbC) in pharmaceutical Continuous Manufacturing. Computer and Chemical Engineering, 125 (2019), pp. 216 – 231.
4. Su Q. et al. Variation and Risk Analysis in Tablet Press Control for Continuous Manufacturing of Solid Dosage via Direct Compression. International Symposium on Process Systems Engineering, PSE 2018.
5. Giatti F. Application of NIR spectroscopy for tablets manufacturing control, 2019, <https://ima.it/pharma/application-of-nir-spectroscopy-for-tablets-manufacturing-control/>