

Определение толщины покрытия таблеток с использованием портативного спектрометра ближней ИК области

Краткое содержание

Анализ на производственной линии с использованием портативных приборов позволяет провести быструю диагностику процесса. Спектроскопия ближней ИК области является быстрым, неdestructивным, точным и достоверным методом измерения многих параметров при производстве таблеток. Определение толщины оболочки – это вид анализа, для которого конкретно предназначены портативные спектрометры ближней ИК области. Определение толщины может быть проведено независимо на обеих сторонах таблетки. Этот вид информации позволяет проводить быстрый контроль и корректировку нескольких оболочек.

Введение

Основные цели эффективной Технологии Анализа Процесса (РАТ) требуют понимания технологии, оптимизации эффективности производства и воспроизводимости качества продукта в реальном времени. Процесс нанесения оболочки на таблетки является интегральным этапом в разработке и производстве твёрдых дозированных форм. Ключевыми атрибутами РАТ контроля, такие, как определение подлинности продукта, стабильность и функциональность оболочки, необходимы для удостоверения качества и стабильности конечного продукта. Оболочка, нанесённая оптимальным образом, должна выполнять функцию защиты ядра и обеспечивать своевременное высвобождение его компонентов. Чрезмерное нанесение оболочки может стать причиной увеличения себестоимости и времени производства, а также снижения функциональности. Обычно качество оболочек таблеток оценивали по схеме отбора образцов и последующего измерения толщины оболочки с

помощью показателя средней массы, или путём растворения и применения хроматографических методов. Однако, непрерывные процессы создают необходимость точного контроля производства в реальном времени. Этого невозможно достичь, используя традиционные методы. Принцип работы спектрометров ближней ИК области основан на определении поглощений, соответствующих обертонам и комбинациям молекулярных колебаний, и на рассеивании. Интенсивность поглощения может коррелировать с концентрацией молекулярных частиц. В случае анализа оболочки увеличение её толщины приводит к увеличению концентрации частиц на поверхности таблетки.

Метод дробных наименьших квадратов (PLS) часто используют для соотнесения значений со спектральными изменениями спектра. Поскольку это корреляционный метод, итоговая точность зависит от низкого шума на спектре, представительных образцов и точности контрольного метода.

Представленный метод имеет две цели. Он демонстрирует возможность создания NIR метода с использованием PLS, являющегося более специфичным, чем контрольный метод (гравиметрия), с помощью статистического усреднения. Полученные результаты NIR анализа специфичны по отношению к оболочке, и не зависят от колебаний массы ядра таблетки. Используя выборку таблеток, можно быстро оценить оптимальность работы машины, наносящей оболочку, или установить факт того, что получаемая оболочка не является однородной. Более быстрым и точным методом может быть прямое измерение толщины оболочки таблетки с помощью микроскопа. Масса таблетки даёт информацию о толщине оболочки по величине увеличения массы. Вместе с тем, поскольку индивидуальные таблетки не отслеживаются, вариабельность массы ядра таблетки добавляет искажение к результатам измерения.



Экспериментальная часть

Нанесение оболочки таблеток аспирина было проведено компанией FMC Biopolymer с помощью Aquacoat CPD до уровня 6, 9, 10 и 15% ацетатфалата целлюлозы; полученные таблетки были направлены на анализ в том виде, в котором они были направлены компанией FMC Biopolymer. Спектры были собраны с обеих сторон двадцати таблеток с помощью спектрометра Thermo Scientific PHAZIR RX в спектральном диапазоне 1600 – 2400 нм. Спектр коррелировал как с индивидуальной, так и с совокупной массой. Спектральная оценка и PLS модель были выполнены с помощью программного обеспечения Method Generator. Несмотря на то, что анализ был проведён с помощью спектрометра PHAZIR™ RX, принципы применимы также и к спектрометру Thermo Scientific microPHAZIR RX.



Подготовка образцов

Каждую таблетку взвешивали индивидуально с точностью до 0,00002 г, затем снимали спектр. Таблетки, выбранные случайным образом, анализировали в нескольких повторностях, с перемещением и без перемещения. Повторные измерения проводили для определения относительного вклада к погрешности корреляции. Средние показатели массы были зарегистрированы для 20 таблеток. В Таблице 1 указано число доступных образцов каждого уровня оболочки, а также средняя масса 20 таблеток каждого уровня оболочки.

Процент увеличения массы	Общее число таблеток	Средняя масса 20 таблеток (г)	Стандартное отклонение массы 20 таблеток (г)
6	58	0,3755	0,0048
9	45	0,3885	0,0030
10	80	0,3985	0,0054
15	51	0,4080	0,0066

Таблица 1 – Распределение масс для каждого уровня.

Собранные спектры каждого уровня были подразделены на тренировочную и испытываемую группу. Приблизительно 2/3 спектров были подразделены в тренировочную группу, и 1/3 – в испытываемую.

Спектры ближней ИК области

Спектры были сняты с помощью спектрометра PHAZIR RX. Перед сбором спектров была проведена стабилизация спектрометра и калибровка длины волны. Спектр каждого образца – это результат 5 снимков (приблизительно 3 секунды), снятых с обеих сторон каждой таблетки.

Материалы

Образцы таблеток аспирина, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Нанесение оболочки таблеток было проведено компанией FMC Biopolymer с помощью Aquacoat CPD до уровня 6, 9, 10 и 15%.

Оборудование

- PHAZIR RX
- Method Generator™

Результаты и заключение

Было использовано несколько методов определения толщины оболочек таблеток. Метод NIR часто применяют для технологического контроля с погрешностью калибровки из моделей PLS в районе примерно 2%. Также были использованы методы рамановской спектроскопии, с погрешностью калибровки из моделей PLS в диапазоне 2% - 8%, в зависимости от толщины таблетки. Все методы демонстрируют необходимость усреднения таблеток для достижения достоверного результата.

Спектр NIR гораздо более чувствителен к толщине оболочки, чем к массе таблетки, поскольку отражённый свет не проникает глубоко в ядро таблетки. Свет быстро теряется в результате пропускания и поглощения при прохождении через оболочку и ядро таблетки. В результате, несмотря на то, что калибровку проводят на основании массы таблеток, корреляция происходит с толщиной оболочки. Результаты сбалансированы средней массой ядра.

Спектры были собраны для индивидуальных таблеток, PLS модели были построены с учётом индивидуальных масс. Все спектры были импортированы в программное обеспечение Method Generator для анализа и разработки модели. На рисунке 1 показана спектральная диаграмма, сгенирированная для 4 уровней оболочки таблеток.

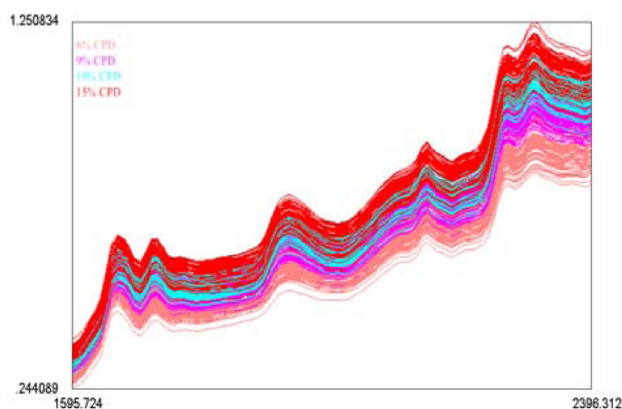


Рис. 1 Индивидуальные спектры таблеток, цветовые обозначения обозначают 4 уровня Aquacoat CPD

Часто спектры обрабатывают для удаления вариаций, не относящихся к целевым параметрам, например, это широкие и перекрывающиеся полосы в ближней ИК области, или размер частиц или различия упаковки. Эти дополнительные предварительные условия были оптимизированы для улучшения разделения между различными количественными уровнями, и для минимизации PLS ошибок прогнозирования. В этом исследовании спектры были предварительно обработаны перед генерацией модели PLS с помощью 2 производной Савицкого-Голая, сглаживания 7 точек с полиномом 2 порядка. Сглаживание и подгонка данных к производной была проведена для снижения шума или помех измерения сигнала. Полином второго порядка был использован для соответствия данным, затем была взята вторая производная.

Модели PLS (3 фактора) были разработаны на основании спектральных данных, основанных как на средних, так и на индивидуальных показателях массы. Модели, основанные на средних показателях массы и перекрёстной валидации с 5 исключениями, с использованием прибора PHAZIR MG, приводили к среднеквадратической погрешности (RMSE) для тренировочной группы данных, равной 0,0031 г, для модели, основанной на индивидуальных показателях массы среднеквадратическая погрешность (RMSE) для тренировочной группы данных составила 0,0037 г. В итоге, это приводит к относительной погрешности, приблизительно равной 0,9% от массы таблетки. Результаты опреде-

ления среднеквадратической погрешности калибровки и перекрёстной валидации резюмированы в Таблице 2.

Модель	Факторы в PLS модели	RMSEC (г)	RMSECV (г)
Индивидуальная	3	0,0036	0,0037
Средняя	3	0,0029	0,0031

Таблица 2 – Результаты калибровки с использованием индивидуальных и совокупных показателей массы для получения контрольных значений.

Результаты для прогнозирования с использованием обеих моделей показаны на Рисунке 2. На графике показаны индивидуальные спрогнозированные результаты, обозначенные цветом согласно проценту оболочки. Наложены спрогнозированные результаты, основанные на показателях средней массы.

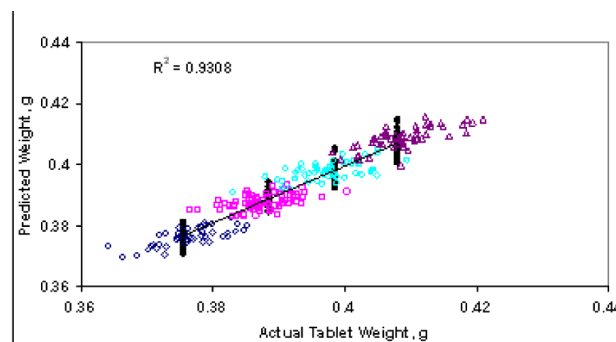
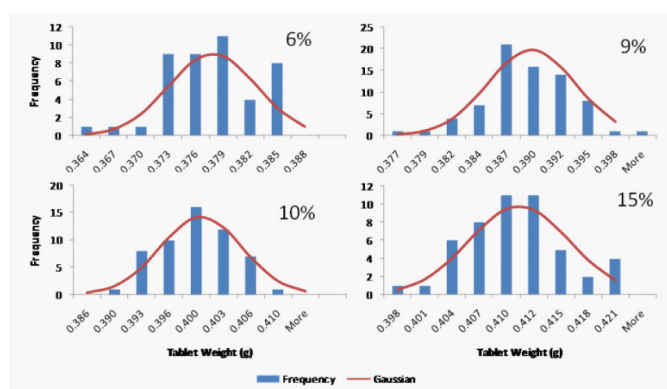


Рисунок 2 – Зависимость спрогнозированной массы оболочки от фактической массы оболочки индивидуальных и совокупных результатов. Относительная погрешность 0,9%.

Проверка модели показывает отсутствие грубых выпадающих значений или отклонений данных. Группировка данных говорит о том, что основным источником вариабельности является масса ядра. На рисунке 2 показано, что NIR отклик даёт более высокую точность, чем контрольный метод. Каждый уровень оболочки сам по себе немного коррелирует с NIR откликом и массой. Можно заметить, что каждая группа имеет гауссово распределение вокруг средней массы и толщины. Использование средней массы для каждого уровня оболочки производит эквивалентную калибровку.

Частотные гистограммы могут показать детали процесса при использовании методик с различной чувствительностью. Гравиметрические данные показаны на Рисунке 3. Здесь данные, по-видимому, имеют приблизительное гауссово распределение, со средним прогрессированием по направлению к высоким значениям с повышенной толщиной обо-

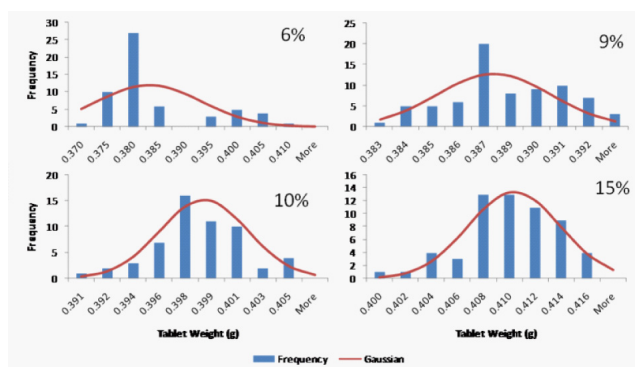
лочки и малой добавленной дисперсией. Результаты NIR анализа, показанные на Рисунке 4, демонстрируют явное бимодальное распределение при самом низком уровне оболочки. Распределение медленно переходит в гауссово по мере продолжения процесса нанесения оболочки. Использование этих данных позволяет инженеру сделать выводы, касающиеся процесса нанесения оболочки, на основании измерения толщины оболочки, например, определить фракцию выборки таблеток с недостаточным покрытием для прохождения теста на растворение.



Масса таблетки (г)

■ - частота — - кривая Гаусса

Рисунок 3 – Распределение масс таблеток для каждого уровня оболочки. Кривая Гаусса соответствует данным.



Масса таблетки (г)

■ - частота — - кривая Гаусса

Рисунок 4 – Распределение показателей толщины оболочки (выражено в общей массе таблетки) для каждого уровня оболочки. Кривая Гаусса соответствует данным.

Заключение

Точная и достоверная калибровка технологического контроля нанесения оболочки таблеток может быть выполнена с помощью спектрометров PHAZIR. Модели PLS могут быть сгенерированы с помощью индивидуальных или усреднённых масс. Показатели RMSE калибровок одинаковые и производят устойчивые PLS калибровки с относительной ошибкой приблизительно 1%. Точность сравнима между единицами, а также сопоставима или даже лучше, по сравнению с другими опубликованными методами. Эти результаты могли быть улучшены в случае прямого измерения толщины оболочки.

Комбинация спектрометра и NIR обладает преимуществом прецизионности и короткого времени анализа для контроля системы, и является эффективным вариантом контроля оболочек таблеток на производственной линии, предоставляя оператору детальную информацию о процессе нанесения оболочки.

В дополнение к указанным офисам, Thermo Fisher Scientific поддерживает сеть представительных организаций по всему миру.

Thermo Fisher Scientific
46 Джонспин роуд
Уилмингтон, Массачусетс 01887
+1978.642.1132
www.thermoscientific.com/truscan

© 2011 Thermo Fisher Scientific Inc. Все права защищены. Все торговые марки являются собственностью компании Thermo Fisher Scientific Inc. и её дочерних организаций.

Спецификации, условия и расценки могут быть изменены. Не все продукты доступны во всех странах. Для получения подробной информации, пожалуйста, обратитесь к локальному торговому представителю.