

Oszczędzaj z refraktometrem

introl
automatyka

Monika Wolańczyk

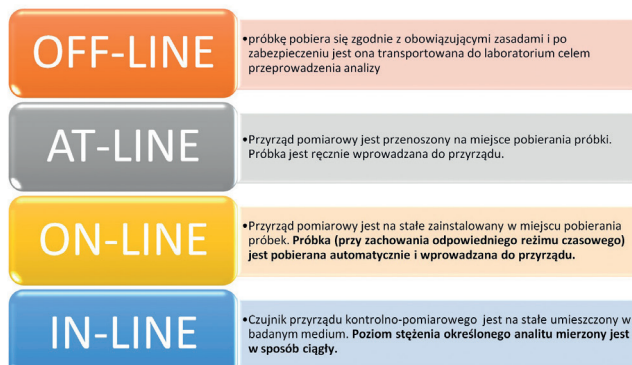
Starszy specjalista ds. walidacji

Zwiększ pewność w procesach projektowania, transferu technologii oraz zwiększania skali i monitorowania jakości procesu produkcji płynnych postaci produktów leczniczych przez zastosowanie refraktometru on-line/in-line.

Przeniesienie badań refraktometrem z laboratorium kontroli jakości na produkcję i wykonywanie pomiarów on-line/in-line **skraca czas analizy i uzyskania wyników oraz wiedzy na temat przebiegu procesu** np. etapu rozpuszczania substancji, przez **co usprawnia monitorowanie jakości wytwarzania płynnych postaci leków**, dostarcza dowodów na prawidłowy przebieg etapów procesów produkcji związanych z rozpuszczaniem lub ekstrakcją substancji. **Dostarcza także danych wskazujących na odporność procesów na zmiany** w dostawach tych samych materiałów wyjściowych, **zapobiega kosztom błędów na produkcji** skutkującym odrzuceniem serii i stratami z tego wynikającymi (roboczo godzin, materiałów, utylizacji). Pozwala na sterowanie procesem w czasie rzeczywistym. **Warto przeanalizować, jak duże korzyści może przynieść taka zmiana** na przykładzie wyników projektu pilotażowego przeprowadzonego w jednej z firm farmaceutycznych.

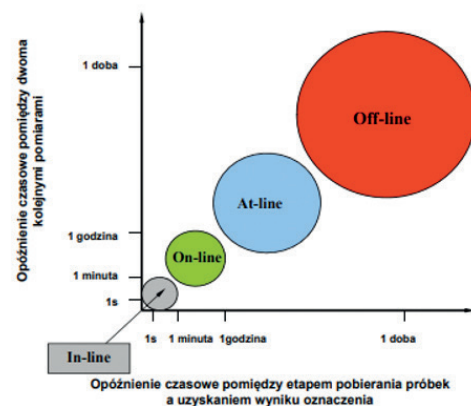
Badanie współczynnika refrakcji na produkcji czy w laboratorium?

W zależności, gdzie i kiedy wykonujemy badanie ze względu na usytuowanie przyrządu pomiarowego, w odniesieniu do badanego przedmiotu badania, mamy do czynienia z różnicowaniem nazewnictwa tak przeprowadzanych badań. Wyróżniamy 4 typy: out-off-line, at-line, on-line/in-line, których definicje warto dokładnie poznać, zgodnie ze schematem 1.



Schemat 1. Typy badań w zależności od odległości sprzętu pomiarowego a przedmiotu badania.

Badanie przeprowadzane przy lub na linii produkcyjnej bardzo przyspiesza uzyskanie wiedzy na temat parametrów półproduktów lub produktów i pozwala na sterowanie procesami w czasie rzeczywistym.



Wykres 1. Zależność opóźnienia czasowego uzyskiwania danych o procesie od umiejscowienia sprzętu pomiarowego

Pozwala na uniknięcie błędów w procesie próbkowania, które potrafią wpłynąć niekorzystnie na ocenę jakości. Badania in-line i on-line eliminują etap pobierania prób, który statystycznie jest oceniany jako najczęstsza przyczyna uzyskiwania wyników OOS – poza specyfikacją. Badania te również dzięki automatyzacji pomiaru, obniżają niepewność całkowitą pomiaru poprzez ograniczenie wpływu na nią dokładności i powtarzalności pracy analityka.

Stabilność próbek musi zostać określona w trakcie walidacji metody na co najmniej 48 godzin, co oznacza, że sygnał po 48 godzinach nie może zmieniać się o $\leq 2\%$ w stosunku do próbki świeżo przygotowanej w laboratorium. Próbkę musi być stabilna podczas transportu do laboratorium czy oczekiwania na analizę. Różne czynniki mogą negatywnie oddziaływać na substancje bardziej wrażliwe i ich zawartość w próbce, a na podstawie takich danych uzyskamy zafałszowany obraz przebiegu procesu.

Możemy się uwolnić o szeregu rozważań, co może się stać z substancją w próbce oraz od żmudnej walidacji stabilności próbek w transporcie i podczas analizy poprzez wykonywanie pomiarów in-line i on-line.

Warto dodać, że wdrożenie badania współczynnika refrakcji (IoR) wraz z systemem nie tylko wykonującym pomiary, ale zbierającym i przysyłającym dane z pomiarów, usprawniającym dopasowywanie krzywych kalibracyjnych do zmieniających się roztworów substancji na produkcji i raportującym, jest zgodne z obecnym trendem automatyzacji i Lean Manufacturing.

W fazie badawczo-rozwojowej możemy uzyskać bardzo dobry parametr, który przy transferze z fazy technologicznej do fazy produkcyjnej ułatwi ustalenie czasów trwania etapów rozpuszczania substancji, a przy zwiększaniu skali poprawi powtarzalność procesów wytwarzania.

W zwiększaniu skali oraz transferze technologii z fazy badawczo-rozwojowej do fazy produkcyjnej, czy pomiędzy różnymi miejscami wytwarzania kontraktowego, dzięki wprowadzeniu pomiaru refrakcji możemy odpowiednio regulować w tzw. space design parametrami związanymi, jak np. prędkość mieszania, czas mieszania itp. Możemy śledzić, czy i jak zmienność w ramach danego rozpuszczanego składnika wpływa na przebieg rozpuszczania i inne parametry procesowe.



Schemat 2. Procesy wpływające na stabilność próbki

Praktyczne wykorzystanie współczynnika refrakcji w projekcie pilotażowym

O tym, że warto rozważyć takie zastosowanie badania IoR – współczynnika refrakcji do kontroli jakości roztworów buforowych

i składników pożywek do hodowli komórkowych a rozpuszczonych w wodzie, potwierdzono w ramach projektu pilotażowego w jednym z zakładów w Stanach Zjednoczonych.

Wykonano pomiary pH, przewodności on-line i współczynnika IoR in-line na linii produkcyjnej podczas procesu w czasie rzeczywistym oraz pomiarów osmolarności w Laboratorium off-line.

Pomiary IoR dostarczyły lepszych danych pod względem dokładności, liniowości, precyzji, granicy oznaczalności (LOD) i granicy detekcji (LOQ). W badaniu LOD odpowiada najniższemu stężeniu substancji, które można zmierzyć w porównaniu z wartością tzw. ślepej próbki.

Pomiary przewodności, współczynnika pH i stężenia osmotycznego są powszechnie stosowane i posłużyły jako punkty odniesienia dla analizatora IoR.

Parametry te mają różne techniki pomiaru. **Przewodność** jest pomiarem przewodności elektrycznej na jednostkę odległości w elektrolicie lub wodzie. Możliwość tych pomiarów jest ograniczona dla cieczy nieprzewodzącej lub o niskiej przewodności.

Pomiary współczynnika pH są miarą aktywnego, solwowanego jonu wodorowego H^+ .

Pomiar osmolarności, czyli stężenia osmotycznego opiera się na „obniżeniu temperatury zamarzania”. Wartość stężenia roztworu jest funkcją różnicy temperatur zamarzania substancji rozpuszczonych dodawanych do rozpuszczalnika. Stężenie osmotyczne obniżenia punktu zamarzania jest techniką laboratoryjną off-line o stosunkowo długim czasie oczekiwania na wyniki niepozwalające na sterowanie procesem w czasie rzeczywistym.

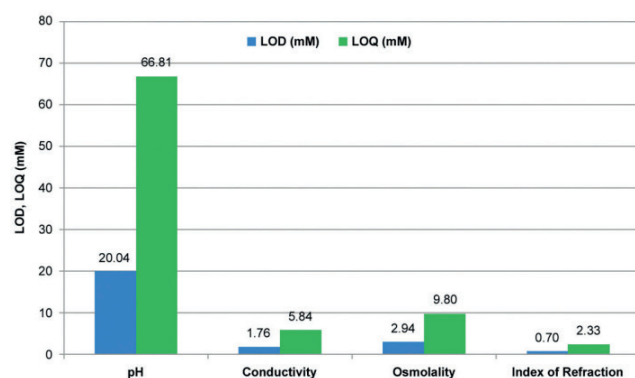
IoR – współczynnik załamania światła – jest oznaczany techniką optyczną, która potrafi bezpośrednio wskazać stężenie roztworów, zgodnie z prawem Snella i krytycznym kątem całkowitego odbicia. Odpowiednio do stężenia cząstek w cieczy określone promienie są odbijane z powrotem pod kątem tworząc obraz interfejsu światła i cienia w aparacie cyfrowym. Interfejs pikseli aktywowanych światłem jest konwertowany na jednostki współczynnika załamania światła RIU. Refraktometr monitoruje w ten sposób gęstość elektronową roztworu bez zakłóceń, powodowanych przez inne efekty optyczne – m.in. zmętnienie, dyfrakcję, absorpcję. Należy zwrócić też uwagę, że refraktometr posiada sondę mierzącą równocześnie temperaturę roztworu i współczynnik refrakcji, stąd w jednym czasie otrzymujemy te dwa parametry roztworu.



Do eksperymentów wybrano kilka różnych roztworów buforowych. Podsumowanie pomiarów przewodności i współczynnika załamania światła wykazało wysoką liniowość współczynnika IoR i pomiar w całym zakresie dynamicznym dla wszystkich testowanych roztworów. Przewodności nie zmierzono dla pięciu z siedmiu roztworów. Ponadto IoR wskazał stężenia z dokładnością ± 10 ppm. Natomiast stężenia wykazane na podstawie pomiaru przewodności miały dokładność ± 100 ppm.

Na wykresie nr 2 zaprezentowano granice wykrywalności (LOD) i granice oznaczalności LOQ dla każdej ocenianej techniki pomiarowej.

Wyniki te przedstawiają dużą przewagę współczynnika refrakcji (IoR) nad przewodnością, pH – miarą jonów wodorowych i stężeniem osmotycznym.



Wykres 2. Granice wykrywalności (LOD) i granica oznaczalności (LOQ) dla pomiarów pH, przewodności, współczynnika załamania i stężenia osmolarności

Doświadczenia wykazały, że pomiar współczynnika załamania światła jest lepszym sposobem kontroli jakości roztworów, np. pożywek pomiarów roztworów buforowych przy seryjnym kontrolowanym dodawaniu drugiej substancji (np. Na_3PO_4) do roztworu o ustalonym stężeniu substancji (np. NaCl).

Pomiary refraktometrem on-line lepiej sprawdzają się ze względu na znacznie większą liniowość i precyzję, a także niższe poziomy wykrywalności i ilościowej oceny niż pomiary obecnie dostępnymi urządzeniami pomiarowymi, które mierzą przewodność, stężenie osmotyczne i pH.

Współczynnik refrakcji wykazuje większą specyficzność i znaczenie przy pomiarach stężenia anionowych substancji rozpuszczonych w dowolnym buforze lub pożywce w porównaniu z przewodnością i pH.

Dla roztworów zawierających jony dipolarne, pomiar pH i przewodności nie dostarczy oczekiwanych wyników, gdyż rozpuszczone substancje niejonowe nie zareagują odpowiednio na zwiększenie wzrostu ilości substancji rozpuszczonej.

Współczynnik refrakcji sprawdza się natomiast w takim przypadku **bardzo dobrze** ze względu na precyzję, liniowość i swoistość dla niejonowych roztworów zawierających jony dipolarne. W związku z tym nadaje się do kontroli jakości wielu buforów i pożywek do hodowli komórkowych. Dodatkową jego zaletą jest, że odbita od powierzchni płynu procesowego wiązka światła jest mało inwazyjna.

Powyższe cechy pomiarów refrakcji w czasie rzeczywistym w trakcie produkcji mogą mieć zastosowanie do monitorowania fermentacji lub w trakcie oddzielania frakcji do pojemników.

Badania w czasie rzeczywistym na produkcji współczynnika refrakcji mogą znacząco przyspieszyć decyzję o zwolnieniu do następnego etapu produkcji roztworów i do potwierdzania zakończenia procesów rozpuszczania. Z większą pewnością co do prawidłowej jakości półproduktu lub jednoskładnikowego produktu można usprawnić produkcję płynnych postaci leczniczych.

Refraktometr on-line może być wykorzystywany do kontroli rozpuszczania jednoskładnikowych roztworów i zapobiegania tworzeniu roztworów przesyconych.

Wykorzystywanie go jest ograniczone w przypadku wieloskładnikowych mieszanin, ponieważ mierzy średnie stężenie wszystkich substancji i nie ma możliwości określenia stężenia poszczególnych składników w mieszaninie.

IoR jest zależny od temperatury, tu jednak producenci urządzenia wyposażyli nowe refraktometry we wbudowaną kompensację temperatury w czasie rzeczywistym.

Nie należy też sądzić, że urządzenie to wyeliminuje z monitorowania jakości procesów wytwarzania pomiary: pH, przewodności czy osmolarności.

Współczynnik pH, pomimo że jest mniej dokładnym parametrem, stanowi jednak właściwość fizyczną płynów, która sama w sobie bardzo istotnie wpływa na jakość produktu płynnego.

Przewodnictwo, jak i osmolarność mogą bezpośrednio wpływać na jakość i wydajność produktu.

Przy roztworach równomolowych dwóch bardzo różnych substancji zastosowanie tylko pomiaru osmolarności nie wykryje tej różnicy. Dodanie pomiaru współczynnika refrakcji poprawi bezpieczeństwo i utrzymanie jakości oraz wydajność procesu wytwarzania.

Podsumowanie

Warto podczas okresowej lub ciągłej weryfikacji procesu oraz analizy odchyłek procesowych w ramach CAPA, czy w postępowaniu doskonalącym, uwzględnić możliwości, jakie daje zastosowanie pomiarów in-line lub on-line współczynnika refrakcji w roztworach dla zwiększenia pewności, potwierdzenia jakości wytwarzanych produktów przy jednoczesnym zapobieganiu tzw. błędom w trakcie produkcji stanowiącym koszt i stratę dla firmy. Oszczędność czasu przy uzyskiwaniu wiarygodnych danych o przebiegu procesu jest niebagatelna. ■

Bibliografia:

<https://www.entegris.com/content/dam/shared-product-assets/invue-concentration-monitors/article-index-of-refraction-as-qc-metric-in-pharma.pdf>

„**Możemy się uwolnić od żmudnej walidacji stabilności próbek w transporcie i podczas analizy poprzez wykonywanie pomiarów in-line i on-line**”

Kongres Świata Przemysłu KOSMETYCZNEGO

15-17 listopada 2022

Hotel
ARCHE KRAKOWSKA
w Warszawie

Zakres tematyczny:



LEGISLACJA



OPAKOWANIA



SUROWCE



R&D



JAKOŚĆ
I BEZPIECZEŃSTWO



RYNEK
I TRENDY



PRODUKCJA
I MASZYNY

www.kongres-kosmetyczny.pl

FARMACOM

Świat Przemysłu
KOSMETYCZNEGO

Świat Przemysłu
FARMACEUTYCZNEGO