

Pharma *News* 2016-2

Vážení zákazníci,

přicházíme za Vámi s dalším číslem ze série našich e-mailových občasníků. Tentokrát je věnováno následujícím tématům:

- Novinkám z firmy RMI
- Přístroji **Apo-Ident** pro kontrolu shody vstupních surovin v lékárenské výrobě, u malých farmaceutických firem a v kosmetickém průmyslu. Tento přístroj přichází z Německa, kde zcela změnil přístup ke kontrole vstupních surovin, zejména v lékárenské výrobě. V současné době je jen v Německu nainstalováno již více jak 1 000 těchto spektrometrů.
- **Přístroje pro On-Line monitorování procesů ve farmaceutickém výzkumu i výrobě.** V naší nabídce jsou řešení založená jak na NIR spektrometrii tak i revoluční Ramanovy procesní spektrometry.

Co připravujeme do nového čísla:

- ✓ TruTools – revoluční novinka pro ruční Ramanovy spektrometry TruScan RM od firmy Thermo Scientific. Plnohodnotná kvantitativní analýza postavená na moderních algoritmech – využití při kontrole vstupních surovin, mezioperační kontrole ve výrobě a kontrole degradace léčiv.

Novinky z firmy RMI.

- 1) Firma Thermo Scientific uvolnila nový software TS RM v. 2.6 pro ruční Ramanovy spektrometry TruScan RM. V tomto případě jde o zásadní změnu a významný upgrade. Jedná se o novou platformu, připravenou pro využití nového software pro kvantitativní analýzu TruTools. Software přináší řadu nových vlastností, jako například možnost používání první a druhé derivace při zpracování spekter v identifikačních modelech nebo rozšířené možnosti při tisku dávkových reportů.
- 2) Firma RMI se stala výhradním zastoupením firmy VIAVI Solutions pro Českou republiku, Slovensko, Slovinsko a Chorvatsko. Americká firma VIAVI Solutions je leader ve výrobě miniaturizovaných NIR spektrometrů, firma sídlí v centru vývoje nových mikrotechnologií, v městě Santa Barbara v Kalifornii. Využívá vlastní patentovanou technologii pro výrobu VLF (Variable Linear Filter) spektrometrů. Miniaturizované NIR spektrometry této firmy dnes nalezneme u mnoha světových farmaceutických výrobců, zejména verze pro On-Line monitorování otvírají zcela nové možnosti.
- 3) Firma RMI se stala výhradním zastoupením Německé firmy Hiperscan pro Českou republiku, Slovensko, Maďarsko, Slovinsko a Chorvatsko. Firma Hiperscan disponuje unikátní výrobní technologií pro výrobu skenujících NIR spektrometrů s vysokým rozlišením založených na technologiích MOEMS. Jejich první výrobek spektrometr **Apo-Ident** způsobil doslova revoluci v kontrole shody surovin v lékárenské výrobě, během krátké doby bylo v Německu nainstalováno více jak 1000 těchto spektrometrů.

Apo-Ident - kontrola shody vstupních surovin pro lékárenskou výrobu a menší farmaceutické výrobce.

Kontrola shody vstupních surovin u malých farmaceutických firem, u lékárenské výroby, při distribuci surovin pro lékárenskou výrobu a nyní nově i u kosmetické výroby by měla probíhat dle správné laboratorní praxe (cGMP) a také v soulase s požadavky českého lékopisu, respektive European Pharmacopeia (týká se farmaceutické výroby). To klade výše zmíněné subjekty značné požadavky a přináší také významné finanční zatížení (klasické metody dle lékopisu jsou pracné a provozně drahé, běžně používané instrumentální metody pak náročné jak na pořizovací náklady, tak i z hlediska vývoje a zejména validace identifikačních modelů).

Jednou z často používaných technik pro kontrolu shody vstupních surovin je NIR spektrometrie (European Pharmacopeia kapitola 2.2.40), ta byla ale doposud využívána převážně velkými farmaceutickými výrobci. Hlavním důvodem byly vyšší pořizovací náklady vlastních přístrojů a zejména pak velmi vysoké náklady na vývoj a udržování identifikačních modelů.

Tuto situaci nyní zásadně mění přístroje **Apo-Ident**, německé firmy Hiperscan, ty přináší skutečně revoluční řešení, které funguje systémem „plug and play“ včetně plné validace ve shodě s požadavky cGMP. Přístroj Apo-Ident je schopen provádět široký sortiment analýz potvrzení shody vstupních surovin prakticky ihned po instalaci, dodávka zahrnuje i komplexní validaci všech použitých identifikačních modelů.



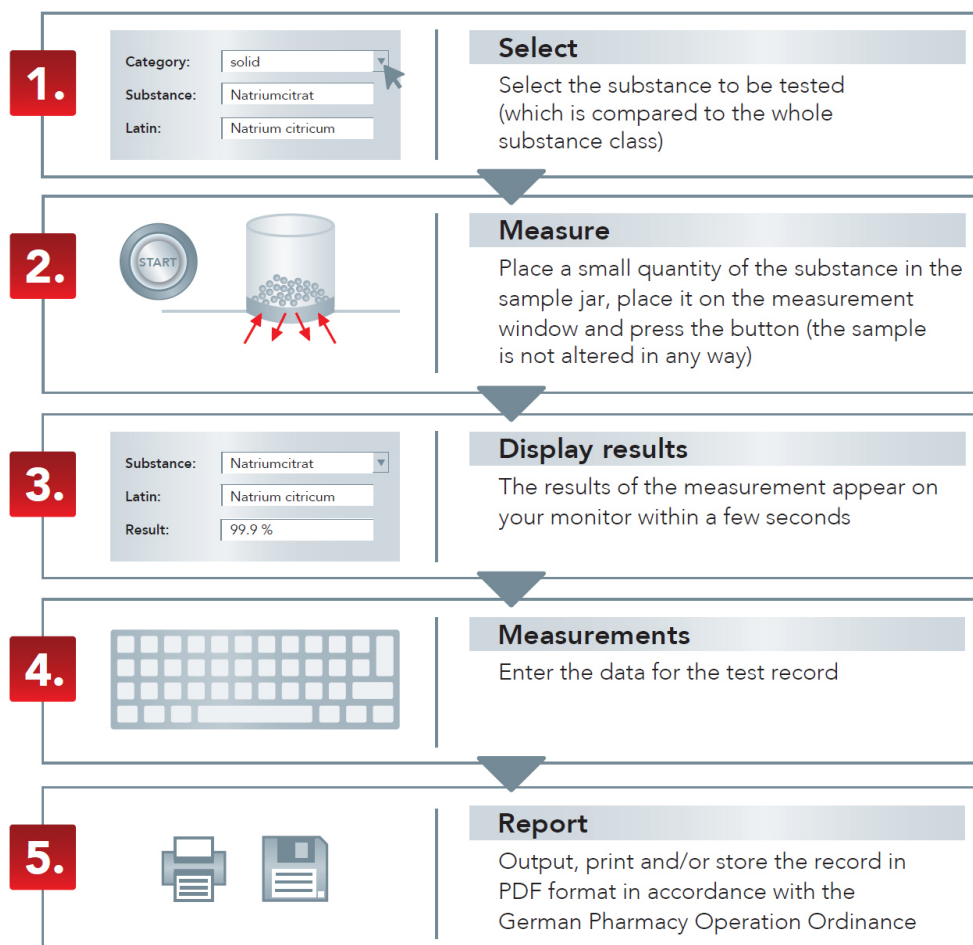
Firma Hiperscan přišla před několika lety s novou technologií výroby NIR spektrometrů (spektrometrie v blízké infračervené oblasti) založenou na **MOEMS** (Micro Optical Electro Mechanic Systems). Tato technologie umožňuje výrobu unikátních spektrometrů **Apo-Ident**, které jsou schopny rychle skenovat NIR spektrum v rozsahu od 1000 do 1900 nm. Výhodou technologie MOEMS je nejen výsledná nižší cena vlastního spektrometru, ale zejména naprostá unifikace produkce a tím snadné přenášení kalibračních modelů mezi spektrometry. To je klíčová vlastnost, která otevřela cestu k efektivnímu vývoji specializované a plně validované databáze pro farmaceutickou a kosmetickou výrobu. Tuto databázi je možné snadno přenášet mezi všemi spektrometry firmy Hiperscan a udržovat ji tak neustále aktuální na všech spektrometrech, včetně plné validace. Spektrometry Apo-Ident jsou určeny zejména pro lékárenskou výrobu a s ní spojenou distribuci surovin pro lékárenskou výrobu, menší farmaceutické výrobce a kosmetický průmysl. Aktuální plně validovaná databáze pokrývá více jak 1000 vstupních surovin (více jak 300 000 unikátních spekter) a její součástí je více jak 4000 stran validační dokumentace. Uživatel si tak kupuje vlastní spektrometr a roční licenci na udržování databáze. Dostává pak řešení, které je okamžitě připraveno k použití a nemusí se zabývat vývojem a validací metod. Vzhledem k použité technologii se zároveň dosahuje velmi příznivé ceny jak u hardware tak i licenčního poplatku, kde se náklady na kontinuální vývoj a validaci identifikačního modelu rozdělují mezi velký počet spektrometrů. Spektrometry **Apo-Ident** jsou cenově dostupné i pro lékárenskou výrobu a menší farmaceutické a kosmetické výrobce.



Vlastní obsluha spektrometru je extrémně jednoduchá, software je plně přizpůsoben této aplikaci, spravuje také databázi výsledků, tištění protokolů a štítků na jednotlivá balení. O úspěšnosti konceptu svědčí počet instalací, který jen v Německu již překročil číslo 1000, největší část je pak v lékárenské výrobě a u distributorů surovin pro lékárenskou výrobu. Software bude během 2 měsíců k dispozici také v českém jazyce.

Jak jednoduché – pět kroků k úspěšné analýze, včetně uložení výsledků do databáze, vytištění protokolu a etikety na balení.

Prohlédněte si ilustrativní video ke shlédnutí zde: <https://www.apo-ident.de/de/video.html>



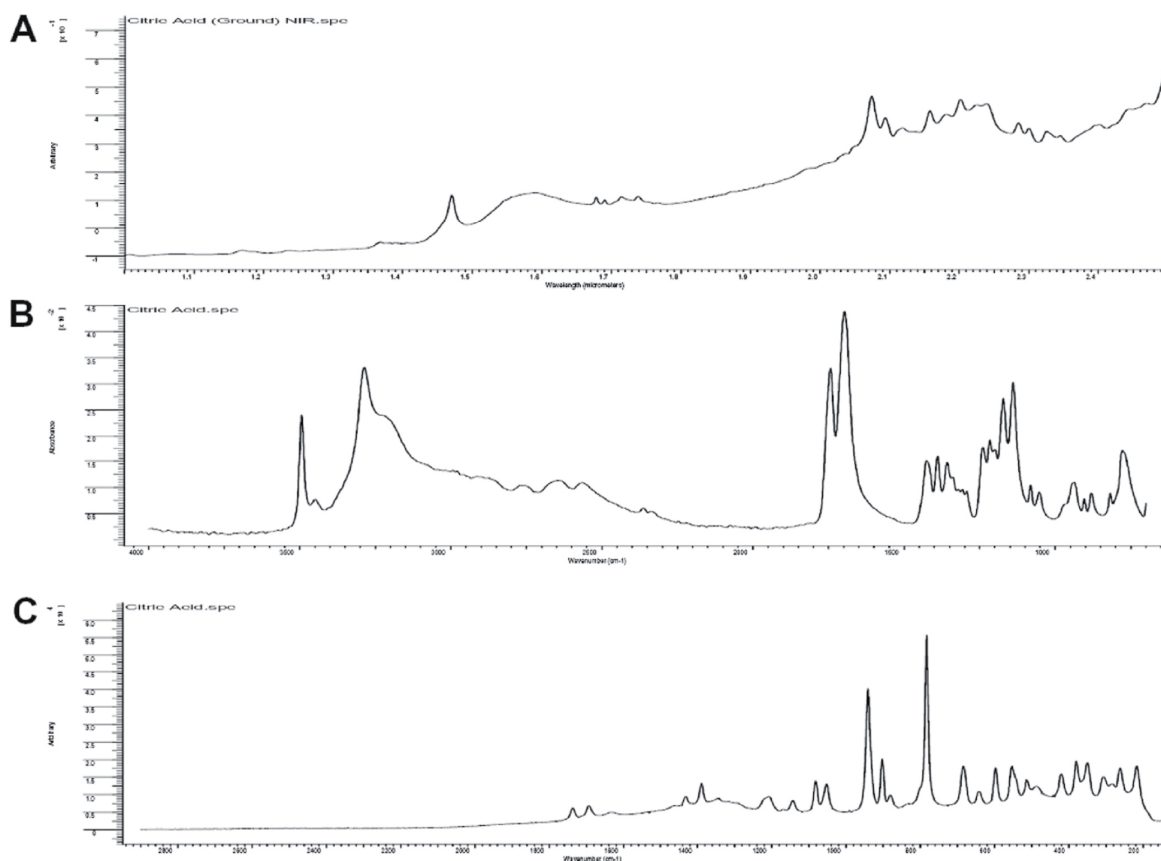
**Chcete získat více informací, chcete si vyzkoušet přístroj Apo-Ident?
Neváhejte a kontaktujte nás.**

On-Line monitorování procesů ve farmaceutickém výzkumu i výrobě.

On-Line monitorování procesů ve výzkumu a ve výrobě je velmi efektivním prostředkem pro jejich řízení, ale i nástrojem pro jejich optimalizaci na základě naměřených dat. V posledních letech se pro tento účel začaly využívat také metody vibrační molekulové spektrometrie, které nám umožňují nejen přímo monitorovat reakční procesy (sledovat chemickou podstatu probíhající reakce), mohou ale také přinášet informace o procesech jako je krystalizace, homogenizace směsí nebo sušení produktů. Pokud se zaměříme na monitorování reakčních procesů, pak se jako první začala používat metoda infračervené spektrometrie ve střední infračervené oblasti (MIR spektrometrie), zejména pak přístroje s Fourierovou transformací (FT-IR spektrometrie). Ta má ale v případě On-Line aplikací řadu nevýhod. Prvním problémem je složitost vlastního hardware a jeho nižší stabilita v náročných procesních podmínkách, zejména pokud se zde vyskytují vibrace nebo velké teplotní změny.

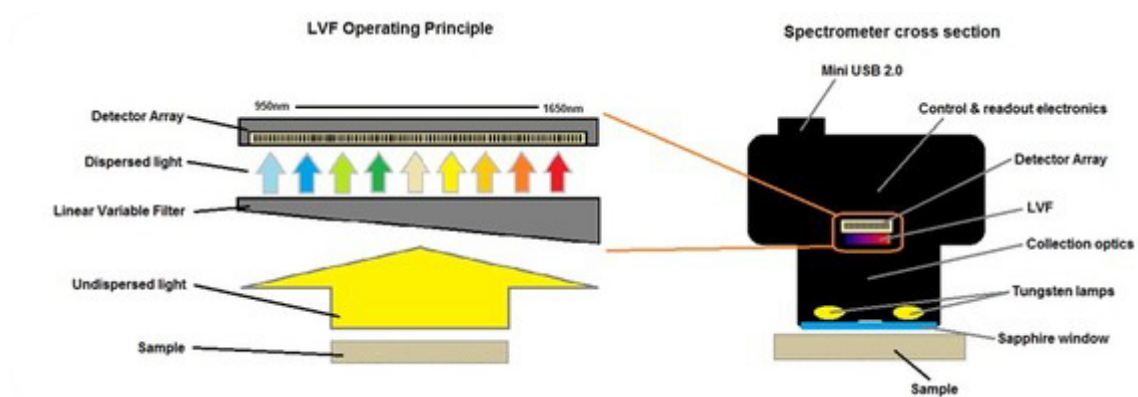
Vzhledem k nutnosti měření v přímém kontaktu s měřenou látkou, musí být zařízení umístěno přímo na reaktoru nebo ve sledovaném uzlu technologického procesu. Metodu také nelze použít pro vodné prostředí (vysoká absorpce pásu vody v infračerveném spektru). Vzhledem k vysoké ceně zařízení a výše uvedeným problémům se tato technika prosadila zejména pro monitorování procesů ve vývoji a výzkumu a také v petrochemickém průmyslu. S rozvojem nových technologií výroby NIR spektrometrů (spektrometrie v blízké infračervené oblasti) se tato technika začala také velmi úspěšně prosazovat v oblasti On-Line monitorování. Zejména s nástupem AOTF (Acousto-Optic Tunable Filter) spektrometrů a následně pak spektrometrů založených na MOEMS (Micro-Opto-Electro-Mechanical Systems) a jiných mikrotechnologiích se otevřela cesta k mechanicky velmi robustním zařízením, které je možné umístit i do náročného prostředí. NIR spektrometrie přitom přináší některé výhody ale i nevýhody ve srovnání s klasickou MIR spektrometrií. Píky v MIR spektru mají zpravidla velkou intenzitu, přímo odpovídají vibraci konkrétní vazby, spektrum je tedy bohaté na intenzivní a rozlišené absorpční pásy a dosahuje se vysoké specifičnosti (obr. 1B). V případě NIR spektrometrie se jedná o absorpci záření spojenou s kombinačními a overtonovými vibracemi, pásy mají nižší intenzitu a pro získání specifické informace je často nutná chemometrická analýza (obr. 1A). Mezi velké výhody NIR spektrometrie patří nižší absorpce záření, tudíž schopnost kvantitativní analýzy i vysokých obsahů látek (častý požadavek pro monitorování výrobních procesů, kde se sledují hlavní komponenty), nižší vliv obsahu vody (je možné snadno monitorovat obsah vody v produktu), vysoká hloubka penetrace záření do vzorku a možnost bezkontaktního měření (s malou distancí mezi vzorkem a optickým členem pro sběr záření). NIR spektrometrie je navíc schopna přinášet i informace o procesech jako je granulování nebo homogenizace. Je možné také použít optické kabely a optické přepínače, jeden spektrometr tak může „vzdáleně“ sledovat více monitorovacích bodů. Je také relativně snadné vyrobit spektrometr, který splňuje požadavky na použití ve výbušném prostředí (splnění normy ATEX). Mezi hlavní nevýhody NIR spektrometrie patří nízká specifičnost a tudíž nutnost používání náročných chemometrických modelů, pro řadu aplikací v oblasti monitorování reakčních procesů technika není vhodná vůbec. Jsou ale také případy, kdy poskytuje nejlepší výsledky (některé složité směsi, velké molekuly). Metoda není vhodná na sledování nízkých obsahů látek.

Jako poslední se v On-Line monitorování začala používat Ramanova spektrometrie. První aplikace se objevily ve výzkumu (sledování reakčních procesů), aktuální vývoj technologií umožňuje nasazení této metody prakticky do všech oblastí. Ramanova spektrometrie v sobě spojuje řadu výhod obou výše zmíněných metod. Píky v Ramanově spektru odpovídají přímo vibracím jednotlivých vazeb v molekule, dosahuje se tak vysoké specifičnosti (píky jsou často lépe rozlišeny než v případě MIR spektra, obr. 1C). Zároveň je ale možné také monitorovat reakce ve vodném prostředí, protože Ramanův pík vody má velmi nízkou intenzitu. Velkou výhodou Ramanovy spektrometrie je flexibilita z hlediska vlastního uspořádání, Ramanova sonda při měření nemusí být v kontaktu s měřeným vzorkem. Jde snadno měřit přes různé materiály okének (sklo, křemen, safír), sondy je možné vyrobit s různou pracovní vzdáleností a mohou být se spektrometrem spojeny optickým kabelem o délce až několika desítek metrů. Běžná je i bezkontaktní analýza, včetně měření s větší vzdáleností mezi vzorkem a sondou, což umožňuje například monitorování procesů u fluidních reaktorů. Vlastní hardware moderních disperzních spektrometrů neobsahuje žádné pohyblivé díly a může pracovat i v náročném prostředí včetně ATEX. Ramanova spektrometrie je tak ideální technikou pro přímé monitorování reakčních procesů, je ale možné například monitorovat i krystalizační procesy nebo změny vnitřního napětí v materiálech.



Obr. 1: Srovnání NIR spektra (A), MIR spektra (B) a Ramanova spektra (C) kyseliny citrónové zaznamenaného na spektrometrech s vysokým spektrálním rozlišením.

Vzhledem k velmi rychlému rozvoji nových technologií jsou momentálně k dispozici nová řešení, která otevírají také nové možnosti v oblasti On-Line monitorování procesů. První trend se týká NIR spektrometrie, nové výrobní postupy umožňují efektivní výrobu cenově dostupných mikrospektrometrů s velmi dobrými technickými parametry, extrémní stabilitou a robustností, malými rozměry a velmi malou spotřebou elektrické energie. Díky nízké ceně se otevírají zcela nové možnosti nasazení, které dříve nebyly efektivní kvůli vysoké ceně zařízení. NIR spektrometry jsou malé, mohou být napájeny interní baterií, běžný je také bezdrátový přenos dat. Zařízení je tak možné umístit na pohyblivé se zařízení (nebo přímo do zařízení) a sledovat například procesy mixování a homogenizace směsí, a to včetně velmi malých laboratorních nebo poloprovozních zařízení. Typickým představitelem této kategorie jsou procesní MicroNIR spektrometry americké firmy VIAVI Solutions Inc., které používají technologii LVF (linear variable filter) a jejíž základní princip vyplývá z obr. 2. Jedná se o čistě pasivní technologii bez pohyblivých součástí s velmi malými rozměry a výbornou teplotní stabilitou. Typický spektrální rozsah je 950-1650 nm. Výhodou tohoto řešení je extrémní kompaktnost a robustnost při dosažení nízké ceny. MicroNIR spektrometry umožňují měření i přes některé obaly, používají vysoké vzorkovací frekvence a nacházejí uplatnění jak ve výzkumu, tak i v průmyslu. Přestože jsou tyto spektrometry k dispozici poměrně krátkou dobu, najdeme je již ve farmaceutickém, chemickém, kosmetickém i potravinářském průmyslu.



Obr. 2: Funkční schéma LVF NIR mikrospektrometru (převzato z materiálů firmy VIAVI Solutions Inc.).

Na obrázku 3 a 4 jsou dvě ukázky typických spektrometrů založených na této technologii. Spektrometr MicroNIR PAT-W je baterií napájený odolný NIR spektrometr vybavený WiFi, ethernetovou datovou komunikací a čidlem polohy. Díky tomu je vhodný například pro rotující mixéry, včetně malých laboratorních typů, čidlo polohy automaticky spustí měření při každé otočce mixéru. Druhým představitelem je spektrometr MicroNIR PAT-U, jedná se o odolný miniaturizovaný NIR spektrometr napájený pomocí USB připojení, který může být snadno integrován do výrobních zařízení nebo může být použit v laboratorních výzkumných zařízeních.

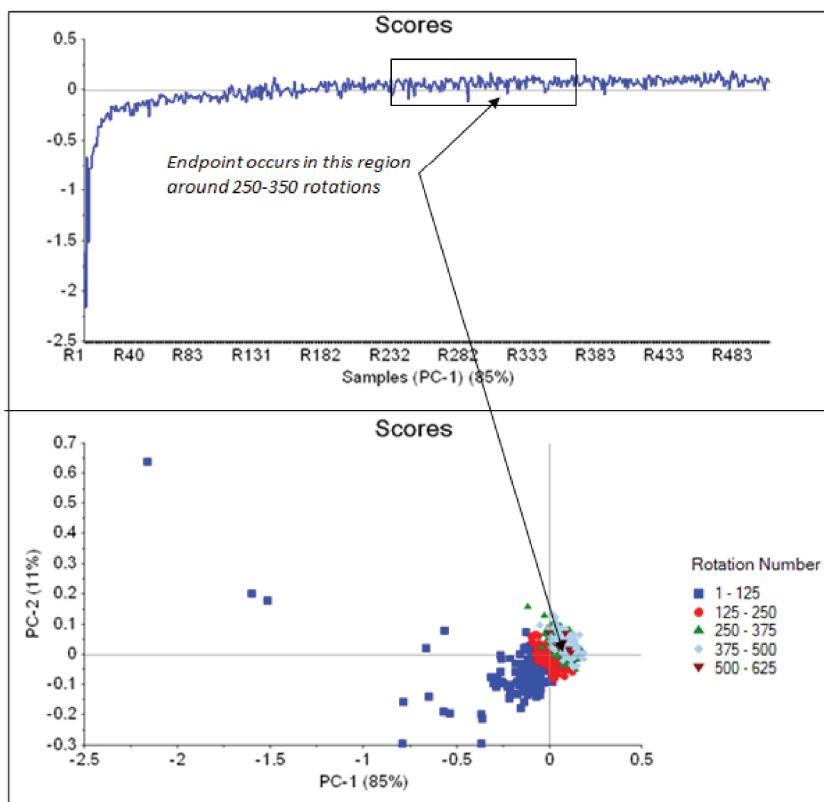


Obr. 3: Miniaturizovaný spektrometr MicroNIR PAT-U výrobce VIAVI Solutions Inc.

Počet aplikací NIR spektrometrie v On-Line monitorování neustále vzrůstá, zde bychom chtěli ukázat jednu typickou aplikaci z farmaceutického průmyslu. Nové požadavky americké agentury US FDA na procesní validaci vedou ke snaze o validaci každé dávky produktu, včetně validace mixování produktu. Mixování produktu je kritická operace, která závisí na mnoha faktorech a je nutné ji periodicky ověřovat pro každou dávku surovin. K této validaci je možné použít malé laboratorní rotační mixery s monitorováním průběhu procesu mixování a určení konce procesu na základě kontinuálního měření NIR spekter a jejich chemometrické analýzy v reálném čase. Na obr. 4 je ukázka laboratorního rotačního mixeru s instalovaným MicroNIR spektrometrem. Byl sledován proces mixování produktu s cílem dosažení homogenní koncentrace aktivní látky (API) 1 %. Je možné použít několik přístupů k analýze dat, často se pro určení konce mixování používá metoda hlavních komponent. Na obr. 5 je ukázka výsledku pro sledování skóre hlavní komponenty PC1 a posun skóre komponenty PC1 vůči komponentě PC2 v závislosti na počtu rotací mixeru. Je možné velmi spolehlivě určit konec mixovacího procesu.



Obr. 4: Spektrometr MicroNIR PAT-W (VIAVI Solutions Inc.) instalovaný na laboratorní rotační mixer.



Obr. 5: Průběh skóre pro komponentu PC1 v závislosti na počtu rotací mixeru a graf průběhu skóre PC1 vs. PC2 v závislosti na počtu otáček mixeru (převzato z materiálů firmy VIAVI Solutions Inc.)

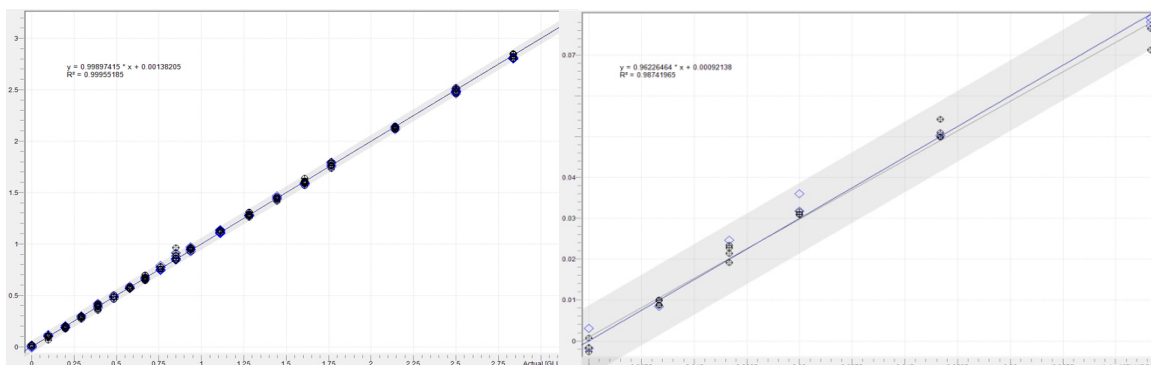
Jak jsme již uvedli výše, Ramanova spektrometrie je takřka ideální metodu pro sledování řady procesů v chemickém, farmaceutickém nebo plastikářském průmyslu. Jejím výraznému rozšíření bránila jak vysoká cena zařízení, tak také řada omezení, které vyplývají z nízké intenzity Ramanových spekter. On-Line Ramanovy spektrometry doposud musely používat delší integrační časy (omezení pro sledování rychlých dějů, problematické měření z více kanálů při použití multiplexorů), vyšší energie budícího laseru (nemožnost použití přístroje ve výbušném prostředí, riziko fotodegradace látek) a zároveň docházelo k velkému kompromisu mezi energetickou prostupností optiky a rozlišením spektrometru. Zvyšování rozlišení vedlo k výrazným ztrátám záření a tím prohlubování výše zmíněných problémů. Na druhou stranu vysoké rozlišení je nutné pro řadu aplikací, jako je monitorování nízkých koncentrací ve spektrálně složitých systémech nebo sledování procesů jako je rekrystalizace nebo změny vnitřního napětí v materiálech.

Všechny výše zmiňované problémy je možné výrazně omezit, pokud by se podařilo zkonstruovat Ramanův spektrometr s vysokou energetickou prostupností a současně dobrým spektrálním rozlišením. S řešením přišla kanadská firma Tornado Spectral Systems, když vyvinula a v roce 2006 patentovala technologii virtuální štěrbiny „High Throughput Virtual Slit (HTVS)“, která umožňuje mnohonásobně zvýšit optickou propustnost Ramanových spektrometrů bez ztráty spektrálního rozlišení. Technologie HTVS nepoužívá štěrbinu běžnou u klasických disperzních spektrometrů, ale upravuje tvar paprsku v tzv. reformátoru. Tento patentovaný optický člen rozdělí paprsek na vstupu na několik částí a vytvoří z něj paprsek podobného tvaru jako při jeho průchodu štěrbinou, ale bez ztrát záření souvisejících s ořezem kruhového svazku klasickou štěrbinou. Díky této

technologii dochází k zásadnímu zvýšení intenzity prošlého záření, typické ztráty jsou pouze 5 % i při vysokém rozlišení, naopak u klasických spektrometrů dosahují ztráty při vysokém rozlišení 85 až 90 %. Firma Tornado Spectral System vyvinula několik verzí spektrometrů s technologií HTVS, zásadní zlom ale přináší nejnovější spektrometr HyperFlux P.R.O. Plus, který zcela mění možnosti využití Ramanovy spektrometrie nejen pro On-Line monitorování výrobních procesů, ale i při sledování rychlých procesů ve výzkumu (například monitorování krystalizace s milisekundovým časovým rozlišením) nebo při „in-vivo“ experimentech v oblasti medicínského výzkumu, kdy je možné významně snížit expozici tkáně během měření (snížení energie laseru, zkrácení doby měření). Je to také první Ramanův spektrometr, který je možné použít pro reálné On-Line aplikace s požadavky na splnění normy ATEX pro výbušné prostředí (maximální energie laseru do 30 mW). Vysoká hodnota energetické propustnosti technologie HTVS je kombinována s vysokým spektrálním rozlišením přístroje, hodnota skutečného (optického) rozlišení je 4.4 cm^{-1} pro standardní spektrální rozsah 200-3300 cm^{-1} a je konstantní v celém spektrálním intervalu. Pro dosažení maximální prostupnosti záření je ve spektrometru použita transmisní mřížka, také další součásti spektrometru byly důsledně optimalizovány, tak aby se minimalizovaly ztráty měřeného signálu. Přístroj používá sběrné optické vlákno s velkým průměrem na vstupu do spektrometru, měřící sondy jsou vyráběné na míru pro danou aplikaci. Díky všem těmto faktorům poskytuje nejvýkonnější varianta přístroje Hyperflux P.R.O. Plus řádově vyšší citlivost než srovnatelné Ramanovy spektrometry (cca 100x vyšší citlivost v porovnání s běžnými spektrometry, více než 10x vyšší citlivost ve srovnání s doposud nejlepším komerčně dostupným On-Line spektrometrem). Tento poměr se ještě zvyšuje v oblasti kolem 3000 cm^{-1} (důležitá oblast pro měření C-H vazeb) díky použití transmisní mřížky v kolmém uspořádání. Zajímavou informací je jistě i to, že unikátnost přístroje není vykoupena vysokou cenou, jeho cena je srovnatelná s kvalitními spektrometry střední třídy.

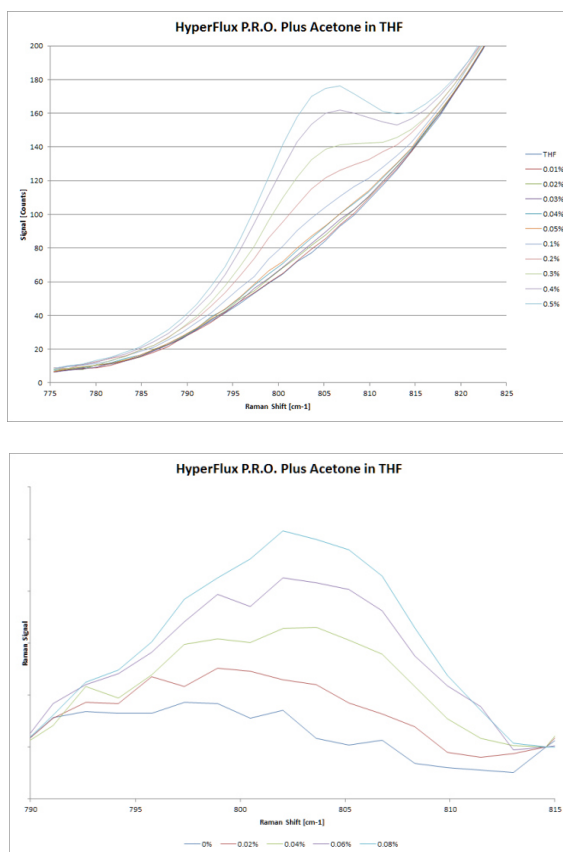
Aplikační možnosti použití spektrometru Hyperflux P.R.O. Plus jsou opravdu široké a díky zásadnímu zvýšení citlivosti vůči stávajícím přístrojům je tento spektrometr vhodný i pro náročné vědecké aplikace. Mezi příklady možných aplikací patří: monitorování průběhu chemických reakcí, monitorování průběhu krystalizačních procesů, sledování procesu extruze polymerů, monitorování průběhu vytvrzování polymerů, monitorování povlakovacích procesů, sledování polymorfismu látek, monitorování složení paliv a další.

Následující dvě ukázky demonstrují možnosti tohoto spektrometru. První je monitorování koncentrace glukózy ve vodném roztoku. Byl použit laser 785 nm s intenzitou 300 mW, měření bylo provedeno na dvou koncentračních řadách s koncentrací glukózy 0.1 až 3.2 % pro demonstraci rychlého měření (doba integrace 0.25 s) a 0.01 až 0.08 % pro měření s vysokou citlivostí (doba integrace 60 s). V případě rychlého měření bylo dosaženo přesnosti měření koncentrace glukózy lepší než 0.02 %, u měření s vysokou citlivostí pak dokonce 0.003 %. Ukázka naměřených koncentračních závislostí je na obr. 6.



Obr. 6: Ukázka naměřených dat pro měření koncentrační závislosti glukózy ve vodě. Na ose x je naměřená koncentrace glukózy (hmotnostní %), na ose y teoretická koncentrace (hm. %).

Další příklad demonstruje měření nízkých obsahů acetonu v THF (Tetrahydrofuranu), obr. 7. Tato aplikace vyžaduje současné dosažení vysokého spektrálního rozlišení a vysoké citlivosti. Spektrometry Hyperflux P.R.O. Plus umožňují On-Line monitorování obsahu acetonu v THF již od obsahů 0.01 %.



Obr. 7: Ramanova spektra acetonu v THF naměřená pro nízké koncentrace acetonu.

Výše uvedené informace ukazují jak nové technologie v posledních dvou až třech letech výrazně změnily možnosti On-Line monitorování procesů. Na jedné straně jsou k dispozici nová cenově dostupná a přitom extrémně robustní řešení, na straně druhé je možné sledovat procesy, pro které dříve neexistovalo technické řešení.

Za kolektiv pracovníků firmy RMI, s.r.o.

Tomáš Černohorský a Martin Munzar

RMI, s.r.o.

Horka 221

533 41 Lázně Bohdaneč

Czech Republic

Tel: +420 466 921 404/ 885

Web: www.rmi.cz

e-mail: sale@rmi.cz