

**OPTYCZNO-ELEKTRONICZNE METODY POMIAROWE GRANUCLACJI
SUCHEJ FORMY LEKU.**

STANISŁAW KAMIŃSKI

KAMIKA INSTRUMENTS, 01-473 WARSZAWA, UL. STRAWCZYŃSKA 16 – SK@KAMIKA.PL

PIOTR WOJTUŚ

GLAXOSMITHKLINE PHARMACEUTICALS S.A, 60-322 POZNAŃ, UL. GRUNWALDZKA 189 –

PIOTR.P.WOJTUS@GSK.COM

1. Abstrakt

W przemyśle farmaceutycznym wykonuje się wiele badań w oparciu o analizę sitową suchej formy leku. Nowoczesne optyczno-elektroniczne metody pomiarowe dają możliwość zastąpienia długich oraz trudnych analiz sitowych dla surowców farmaceutycznych w postaci substancji sproszkowanych.

Dzięki zastosowaniu diod na podczerwień, które mają jednorodną charakterystykę natężenia strumienia promieniowania, analizator IPS firmy KAMIKA spełnia te wymagania i pozwala na pomiar zbiorów cząstek wielomodalnych nawet o bardzo dużej dyspersji.

Zaprezentowano zasadę działania analizatora IPS, układy dozowania dla substancji sypkich o sklejących się i nie sklejących się ziarnach, sposób wykonania pomiaru, podstawową charakterystykę techniczną oraz sposób opracowania wyników pomiarów.

Przedstawiono kolejne etapy wdrażania analizatora IPS do rutynowych badań laboratorium kontroli jakości, od weryfikacji przyrządu z wzorcami *Particle Size Standards -NIST Traceable Mean Diameter* oraz *NIST Sand for Sieve Analysis* po tworzenie kalibracji analizatora dla konkretnego surowca. Kalibracja taka pozwala w pełni symulować analizę sitową na przyrządzie IPS i przeprowadzać rutynowe oceny surowca wyłącznie w sposób elektroniczny. Otrzymuje się wówczas łatwo i szybko pełną analizę statystyczną wraz w wykresami na ekranie komputera bądź w postaci wydruków.

Zaznaczono również dalsze możliwe drogi rozwoju badań przy pomocy analizatora IPS.

2. Wstęp

Obecnie bardzo popularne są optyczno-elektroniczne urządzenia laboratoryjne do pomiaru granulacji substancji. W optycznych sposobach pomiaru granulacji cząstek stosuje się następujące metody, które wykorzystują:

- dyfrakcję Fraunhofera
- pomiar w ognisku układu optycznego
- pomiar w równoległej wiązce promieniowania.

Do powyższych metod można stosować promieniowanie laserowe i podczerwone. Długość fali promieniowania z diod laserowych i emitujących bliską podczerwień są zbliżone do siebie i wynoszą od 600 do 900 nm.

Dla układów pomiarowych wykorzystujących optykę geometryczną wymagana jest jednorodność natężenia strumienia promieniowania, ponieważ to zapewnia jednorodną czułość w danym obszarze pomiarowym.

Promieniowanie z diod na podczerwień jest bardziej równomierne niż z diod laserowych. Przy podobnych gabarytach i mocy zasilania diody na podczerwień są bardziej wydajne, ponieważ emitują większą moc optyczną.

Pomiar granulacji substancji proszkowych w równoległej wiązce promieniowania daje możliwość pomiaru zbiorów cząstek wielomodalnych o bardzo dużej dyspersji.

3. Zasada pomiaru.

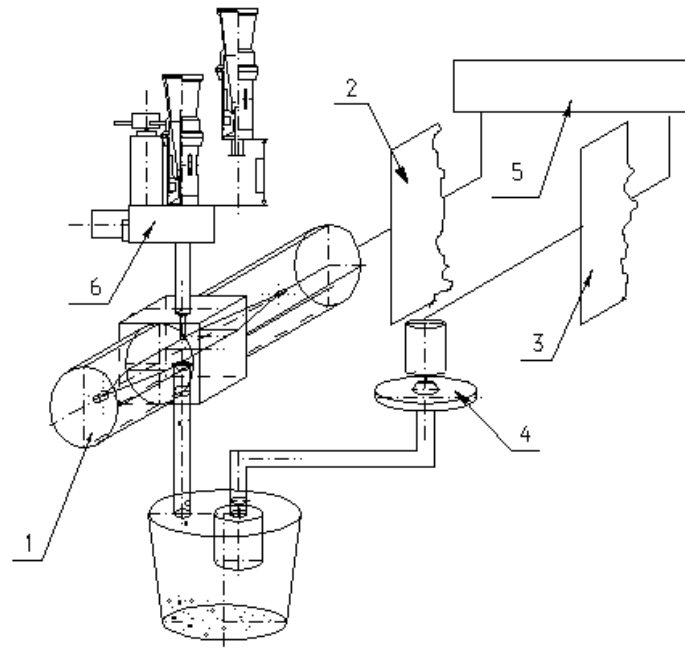
Zasada działania analizatora IPS polega na pomiarze zmian strumienia promieniowania podczerwonego, który jest rozpraszany przez poruszające się w strefie pomiaru cząstki. Zmiany strumienia promieniowania po obróbce elektronicznej zamieniane są na impulsy elektryczne rejestrowane przez komputer. Po zakończeniu pomiaru danej próbki wyniki przedstawiane są za pomocą statystycznych parametrów zbioru, jak również rozkładów różnych właściwości cząstek.

Schemat systemu pomiarowego z wykorzystaniem analizatora IPS jest zamieszczony na

Rys. 1. Analizator składa się z czujnika pomiarowego [1] i układu pomiarowego [2], z którym zintegrowany jest elektroniczny układ automatycznego dozowania cząstek [3], zapewniający ciągłość pomiaru i kontrolę koncentracji cząstek w przestrzeni pomiarowej. Całością steruje komputer [5].

Elementem wykonawczym w układzie automatycznego dozowania jest miniaturowa sprężarka [4] o specjalnej charakterystyce dopasowanej do płynnej regulacji przepływu

powietrza.

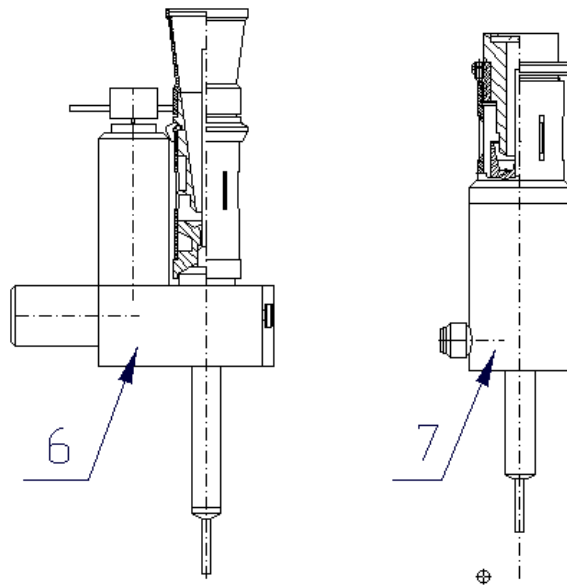


Rysunek 1. Schemat systemu pomiarowego z wykorzystaniem analizatora IPS.

W skład układu dozowania wchodzi różnej konstrukcji dozowniki, których zadaniem jest rozdzielanie skupionej substancji na poszczególne cząstki i doprowadzenie ich do przestrzeni pomiarowej czujnika. Dozowniki przedstawione są na Rys. 2.:

- Dozownik automatyczny [6] do pomiaru sypkich substancji o niesklejających się ziarnach;
- Dozownik ultradźwiękowy [7] do pomiaru drobnych cząstek o sklejących się ziarnach.

W analizatorze wykorzystuje się transport pneumatyczny do przesypania cząstek przez czujnik pomiarowy. Przy przejściu przez czujnik każda cząstka w sposób optyczny zostaje zmierzona i przy pomocy układów elektronicznych jest zliczana, Wyniki pomiaru zapamiętane są w pamięci komputera.



Rysunek 2. Dozowniki analizatora IPS.

4. Sposób wykonania pomiaru.

Specjalnym nabierakiem wsypuje się do górnego pojemnika dozownika odmierzoną porcję substancji sproszkowanej, która za pomocą przepływającego powietrza zostaje przetransportowana przez czujnik pomiarowy do dolnego pojemnika.

Po przesypaniu się wszystkich cząstek wynik pomiaru w postaci rozkładu wielkości cząstek odczytuje się na ekranie komputera lub na wydruku.

5. Charakterystyka techniczna analizatora IPS.

1. Zakres pomiarowy 0,5 do 2.000 μm ; przełączany w 4 zakresach;
indywidualnie dopasowany do potrzeb użytkownika
2. Maksymalny wymiar powierzchni pomiarowej sondy $3*6=18 \text{ mm}^2$;

- | | |
|---|--|
| 3. Nierównomierność czułości powierzchni pomiarowej | 2,5%; |
| 4. Prędkość zliczania cząstek | teoretyczna powyżej 10.000 cząstek na sekundę;
praktyczna narzucona przez automatykę dozowania; |
| 5. Liczba klas wymiarowych | do 64 (krotność liczby 8) lub 256 |
| 6. Wymiary przyrządu | 530*140*450 mm; |
| 7. Ciężar przyrządu | 12 kg; |
| 8. Zasilanie | 220 V AC, 50 Hz; |
| 9. Komputer | Kompatybilny z IBM PC |

6. Wprowadzenie IPS do rutynowych badań laboratoryjnych

Wprowadzenie nowej metody do laboratorium kontroli jakości wiąże ze sobą szereg istotnych elementów, które muszą być spełnione przed wykonaniem pierwszej rutynowej analizy.

Należy zdefiniować podstawowe wymagania stawiane urządzeniu.

Dla aparatu IPS z firmy KAMIKA podstawowym wymaganiem jest możliwość zastąpienia długich oraz trudnych analiz sitowych dla surowców farmaceutycznych w postaci substancji sproszkowanych.

Ustalenie wartości maksymalnej różnicy pomiędzy wynikami tradycyjnej analizy sitowej a rozkładem objętościowym (masowym) uzyskiwanym za pomocą IPS przedstawiło pewną trudność. Przyjęto maksymalną wartość różnicy pomiędzy dwoma metodami równą sumie względnych odchyleń standardowych dla sześciu niezależnych analiz sitowych i IPS na poziomie ufności 95%.

Następnym bardzo ważnym elementem jest ustalenie dokładności i precyzji pomiaru wielkości średnic cząsteczek. Uzgodniono, że wystarczającą dokładnością pomiaru wielkości średnic będzie wartość $\pm 5\%$ dla zakresu od 50 do 2000 μm oraz $\pm 10\%$ dla zakresu od 5 do 50 μm dla kalibracji podstawowej.

Innymi bardzo ważnymi elementami specyfikacji użytkownika są: łatwość obsługi IPS-a, przejrzyste i łatwe oprogramowanie sterujące pracą urządzenia, możliwość wydruku danych pomiarowych.

Wszystkie wymagania stawiane przez przyszłego użytkownika muszą być zweryfikowane na drodze doświadczalnej.

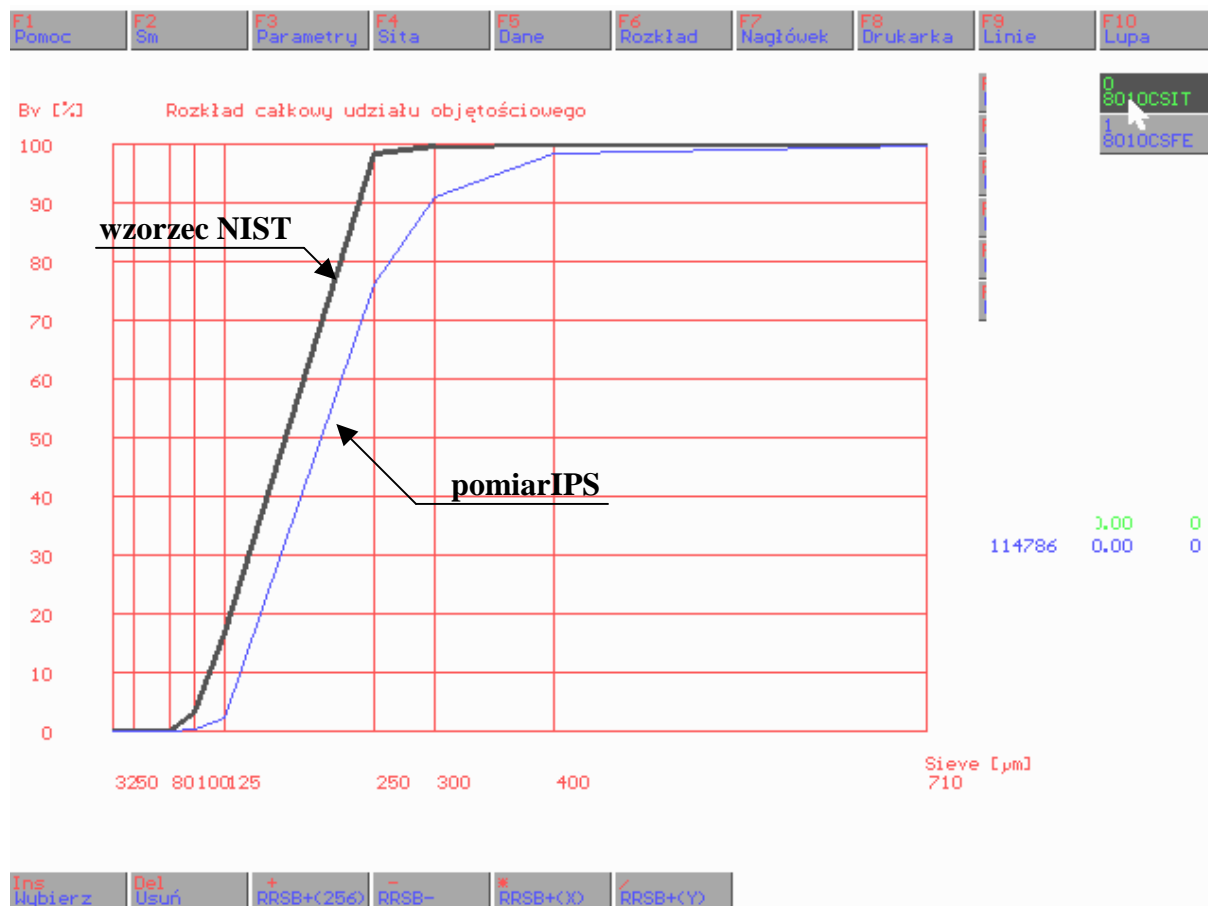
W tym celu przeprowadzono szereg eksperymentów z wzorcami *Particle Size Standards - NIST Traceable Mean Diameter* oraz *NIST Sand for Sieve Analysis*.

Badano dokładność i precyzję pomiaru średnicy dla wzorców *NIST Traceable Mean Diameter* o wymiarach od 5 do 1000 μm . Rezultaty uzyskane dla wszystkich wzorców spełniały postawione wymagania.

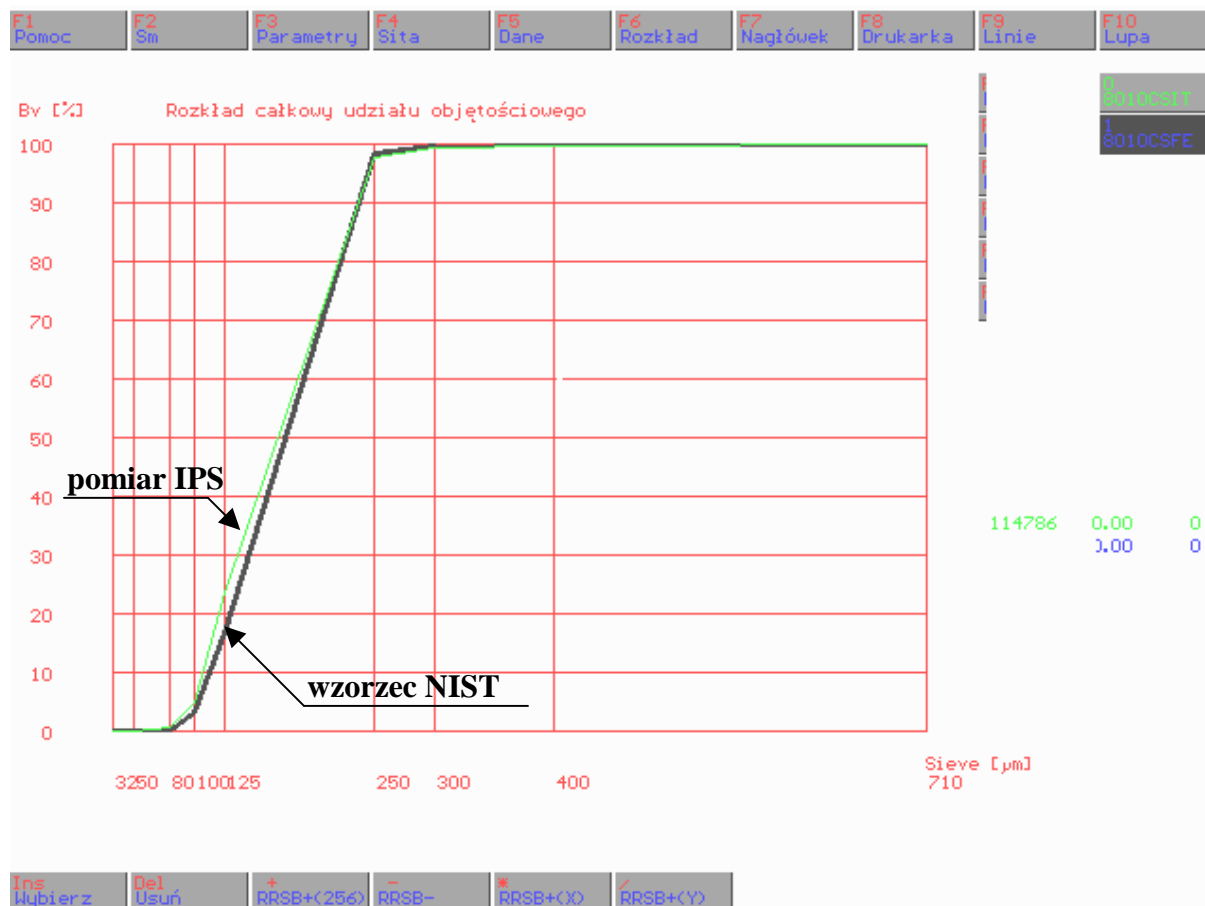
Wzorce *NIST Sand for Sieve Analysis* służyły do zweryfikowania podstawowego wymagania stawianemu aparatowi IPS. Wykonano po 6 analiz dla każdego wzorca, wykorzystując do tego celu dziewięć sit o wymiarach oczka od 45 do 600 μm . Obliczenia dla sit wykonano za pomocą arkusza kalkulacyjnego. Wcześniej wykonano także 6 analiz przy wykorzystaniu IPS, gdzie obliczono średni rozkład dla tych substancji wzorcowych. Porównano średnie wyniki analiz uzyskane na sitach z odpowiednimi średnimi rozkładami uzyskanymi za pomocą programu Compare.

Porównanie dwóch metod tradycyjnej analizy sitowej i IPS wypadło pomyślnie (Rys.3 i Rys. 4).

Do badań wykorzystano trzy różne wzorce *NIST Sand for Sieve Analysis*.



Rysunek 3. Wyniki pomiarów wzorca NIST 8010C dla kalibracji sferycznej analizatora IPS.



Rysunek 4. Wyniki pomiarów wzorca NIST 8010C dla kalibracji sitowej analizatora IPS.

Poddano także sprawdzeniu program pod względem łatwości obsługi oraz wydruk danych.

Oczywiście „łatwość obsługi” jest pojęciem względnym. Podczas prac nasunęły się dodatkowe sugestie, co do funkcjonalności programu. Wszystkie sugestie przekazano do firmy Kamika, które zostały uwzględnione w nowej wersji oprogramowania.

Aparat IPS firmy Kamika przeszedł podstawowe testy z wynikiem pozytywnym.

Po tej wstępnej ocenie tworzone są sposoby pomiaru różnych substancji przy wykorzystaniu IPS. Każda substancja farmaceutyczna ma charakterystyczny zbiór i kształt ziaren, które mogą się różnie przesypywać przez sita i mierzyć przy pomocy optyczno-elektronicznych metod i dlatego sposób pomiaru każdej substancji jest poddawany rygorystycznemu

sprawdzeniu pod kątem zgodności otrzymywanych wyników z tradycyjną analizą sitową. Tak należy postąpić dla każdej substancji badanej za pomocą IPS i gdy zajdzie potrzeba to stworzyć nowe kalibracje sitowe dla różnych substancji.

Dla kilku serii (np. trzy kolejne) danego materiału wykonuje się rozszerzone analizy sitowe. Mianowicie, liczba tradycyjnych analiz jest zwiększona do sześciu dla każdej serii. Równoległe wykonuje się sześć analiz za pomocą IPS. Na podstawie takiego porównania jest wykonana nowa kalibracja aparatu IPS, która będzie specyficzna dla danego surowca. Wszystkie wyniki są poddawane obróbce statystycznej. Porównanie wyników pomiędzy IPS a sitami będzie analogiczne jak dla *NIST Sand for Sieve Analysis*.

Maksymalna różnica pomiędzy dwoma metodami nie może być większa niż suma poszczególnych względnych odchyłeń standardowych dla sześciu niezależnych analiz sitowych i IPS na poziomie ufności 95%.

Należy zaznaczyć, że do porównania wykorzystuje się nową, zweryfikowaną kalibracją aparatu IPS dla danego materiału.

Po uzyskaniu na tym etapie zadowalających wyników dla danego surowca można wykonać szczegółowe porównania.

Wystarczy porównywać bieżące wyniki analiz uzyskiwane obydwoma metodami. Różnica pomiędzy nimi musi mieścić się w ustalonych limitach. Po spełnieniu tych wymagań (opisanych w dużym skrócie) można ocenę danego surowca przeprowadzać wyłącznie na podstawie pomiarów wykonanych IPS.

Typowy pomiar IPS będzie można w przyszłości rozszerzyć o drugi (poprzeczny) wymiar cząstek. Przy użyciu IPS pomiaru średniej wartości drugiego wymiaru cząstek już są dostępne informacyjnie, ale brakuje wzorców dla zweryfikowania tego pomiaru i określenia średniego kształtu cząstki.

7. Wnioski

1. Analizatora IPS można używać do pomiaru granulacji substancji sproszkowanych
2. Pomiar przy pomocy IPS może stanowić źródło dodatkowych informacji, np. o kształcie cząstki, które należy wykorzystać w przyszłości

8. Literatura

- Stanisław Kamiński *SAS – system analizy sitowej przy użyciu analizatora IPS*
V Ogólnopolska Konferencja Naukowo – Techniczna 1997,
Politechnika Częstochowska, Katedra Pieców Przemysłowych
- Stanisław Kamiński *Zastosowanie analizatora IPS do sterowania procesami przemysłowymi*
Zeszyt Naukowy N780 Inżynieria Mechaniczna i Procesowa
Politechniki Łódzkiej 1997 r.
- Stanisław Kamiński *Porównanie metod pomiaru ziarnistości gipsu syntetycznego*
Konferencja „Energetyka 2000”; Wrocław 2000, Politechnika
Wrocławska