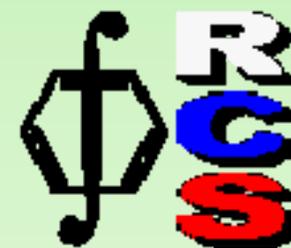


# Аналитический контроль процессов

Алексей Померанцев



*Институт  
химической  
физики РАН*



*Российское  
хеометрическое  
общество*

# Что такое PAT?

**Process Analytical Technology (PAT) =**  
Аналитический контроль процессов

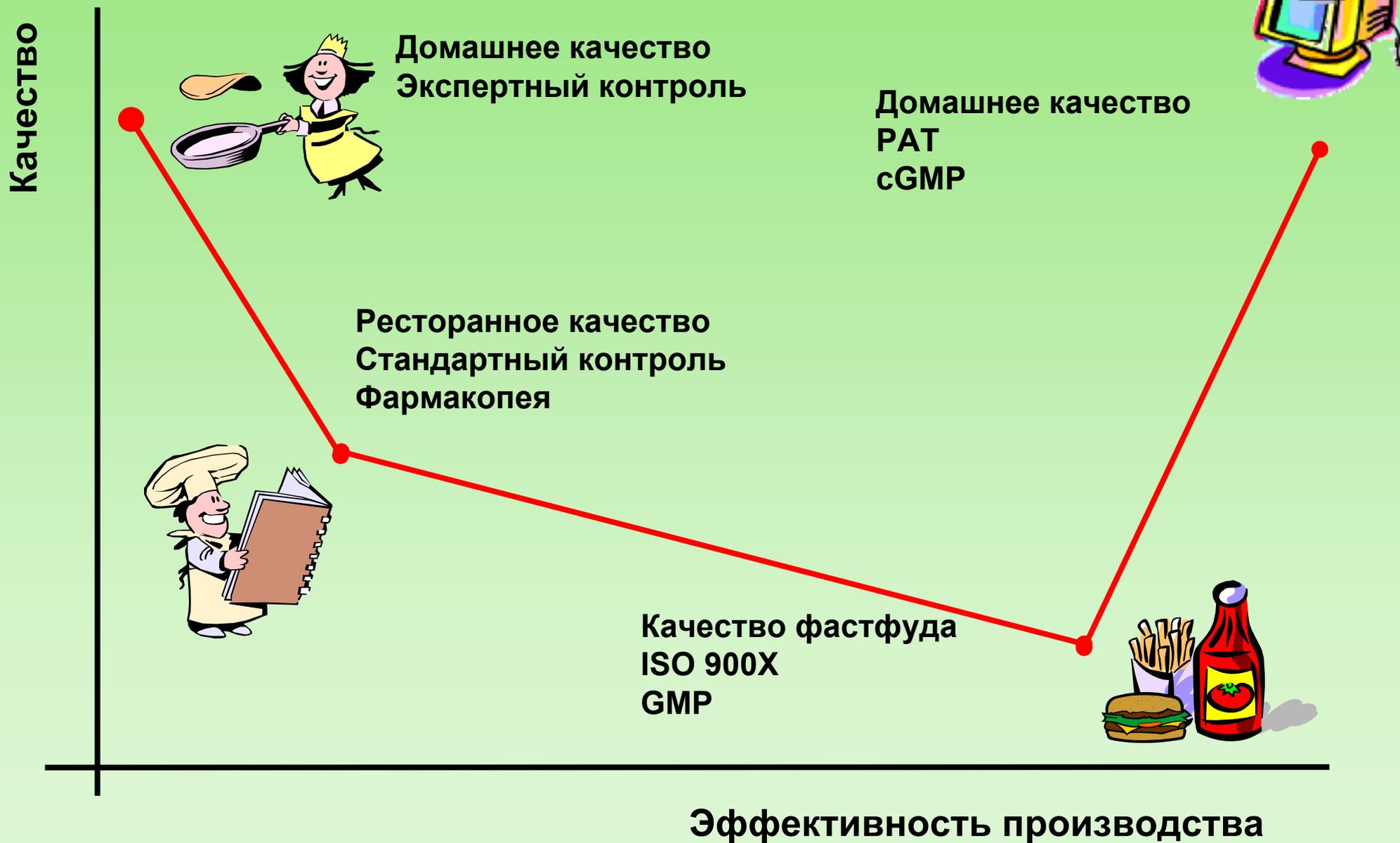
**PAT** — это система планирования, анализа и контроля критических переменных, характеризующих состояние производственных материалов и процессов в реальном времени (т.е. по ходу производства), с целью под-тверждения качества производимого продукта.

Guidance for Industry PAT — A Framework  
for Innovative Pharmaceutical Development,  
Manufacturing, and Quality Assurance.  
Pharmaceutical CGMPs, September 2004

# Основные положения РАТ

- Акцент на понимании процесса, как основы для подтверждения **качества**
- **Контроль** качества в реальном времени: приоритет тестирования процесса перед тестированием продукта
- Использование косвенных методов **анализа** для *in-*, *at-* и *on-line* методов контроля (вместо прямых *off-line* методов)
- Активное использование **хеометрики**

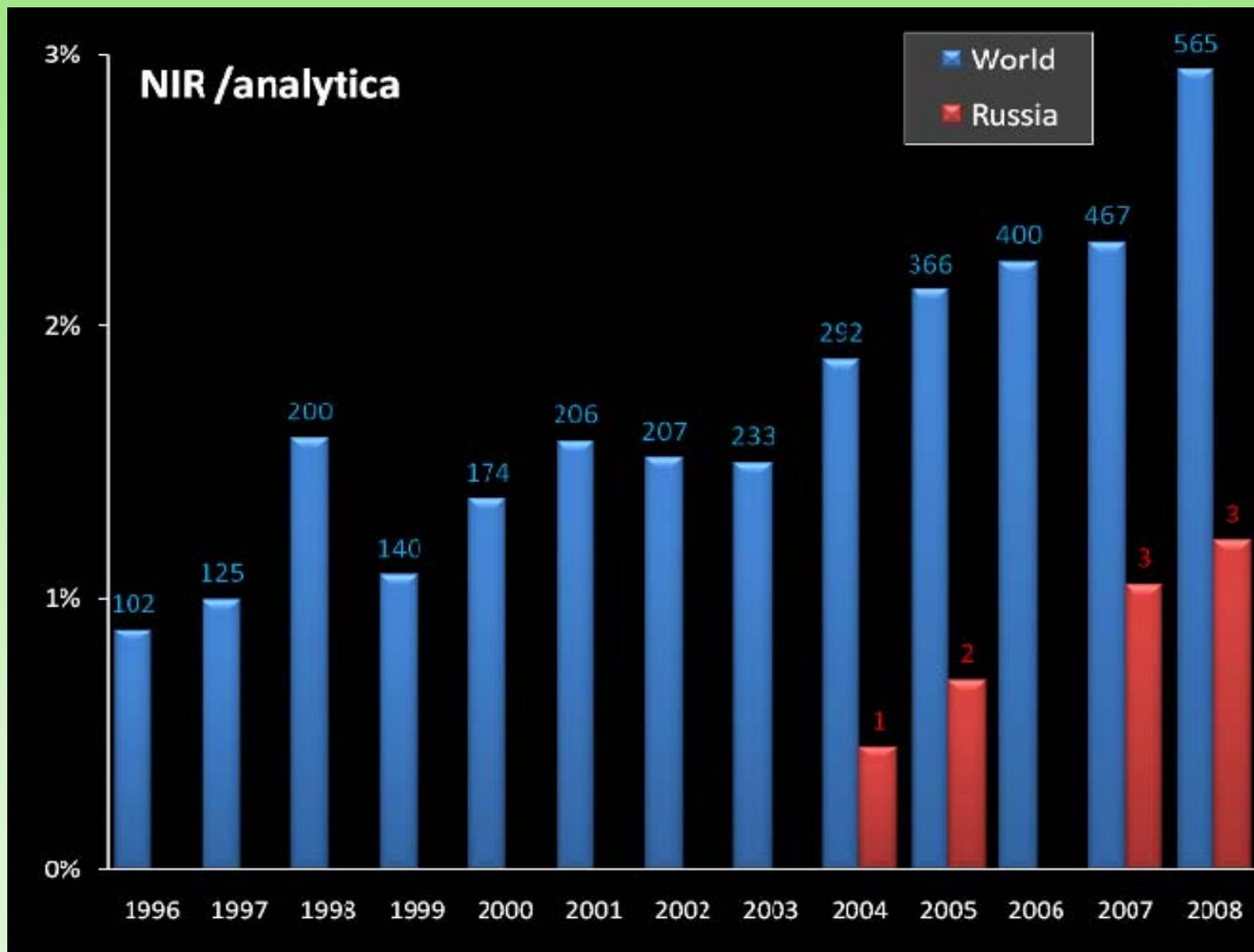
# Наивный пример РАТ



# Инструменты для контроля

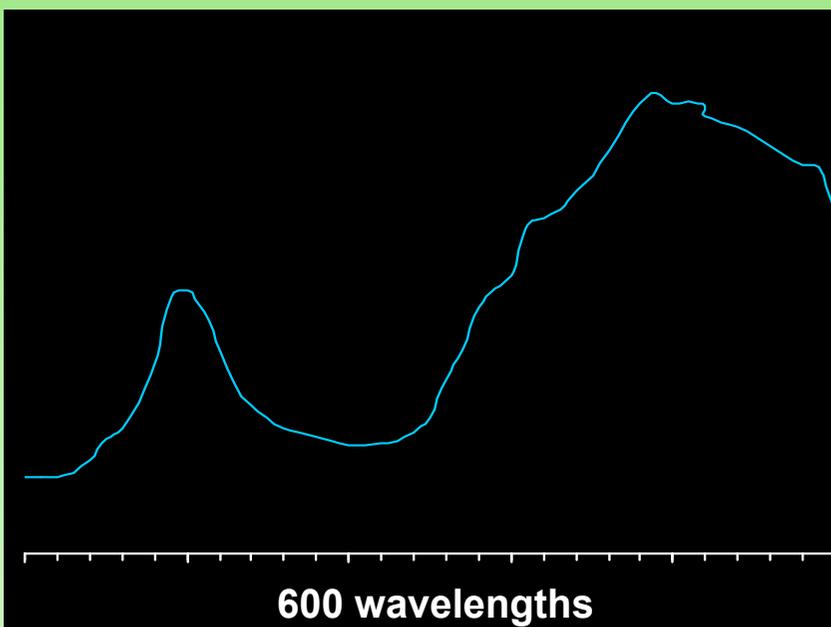


# Доля статей про БИК в периодике

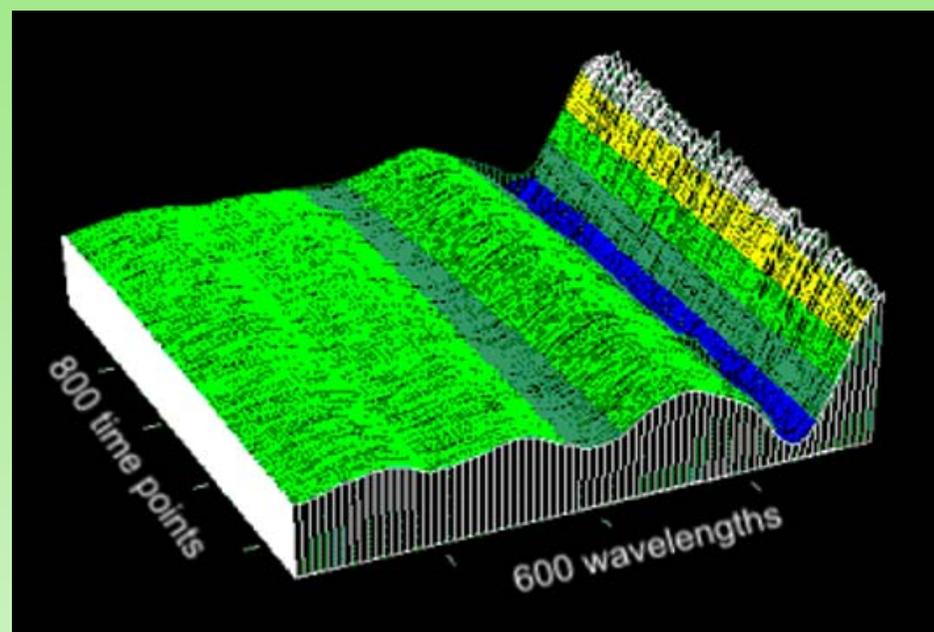


# Много переменных и много измерений

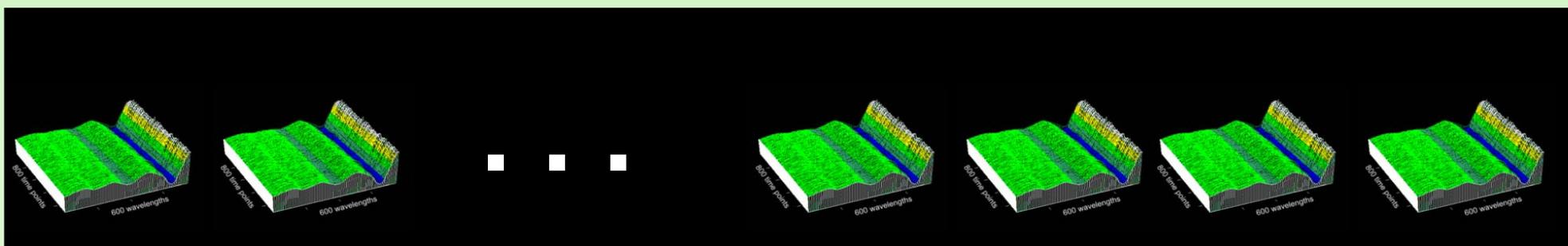
Одно измерение – спектр (600 точек)



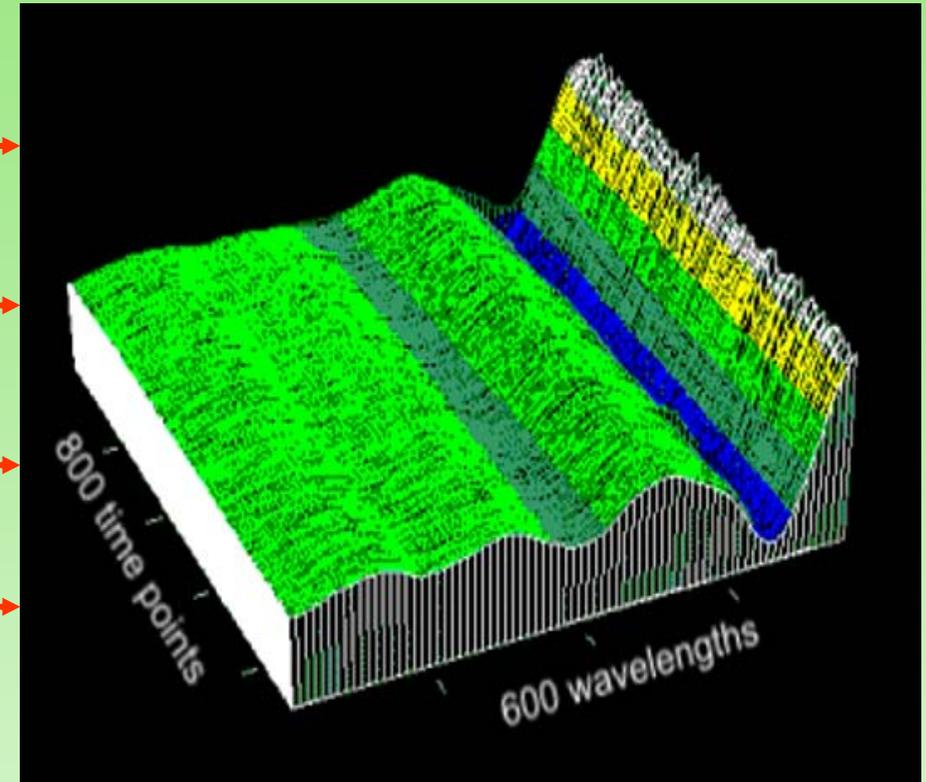
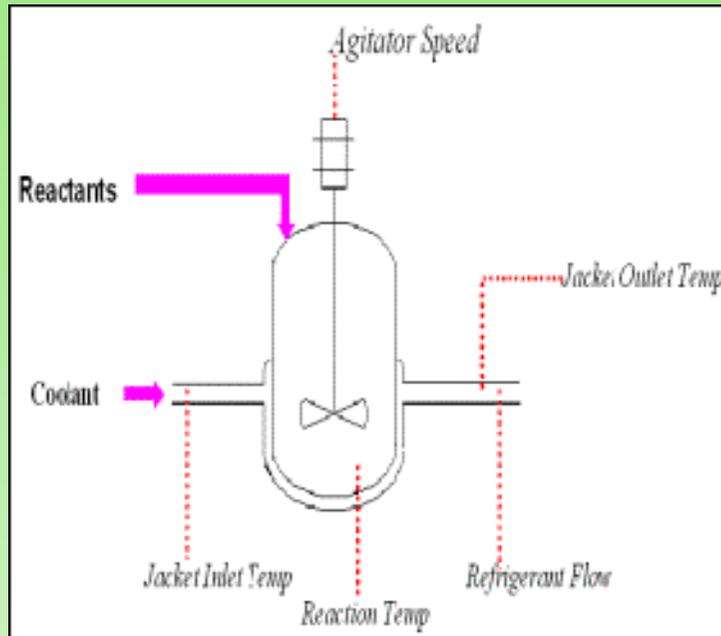
Один цикл – 800 спектров (времен)



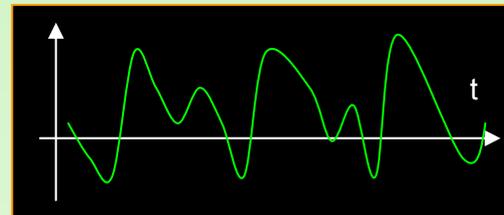
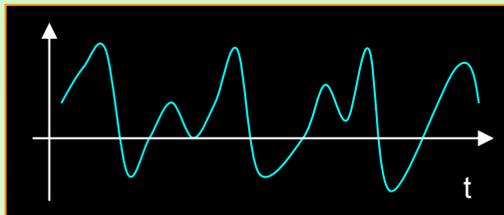
Один массив данных – 200 образцов (циклов)



# Традиционный контроль процесса

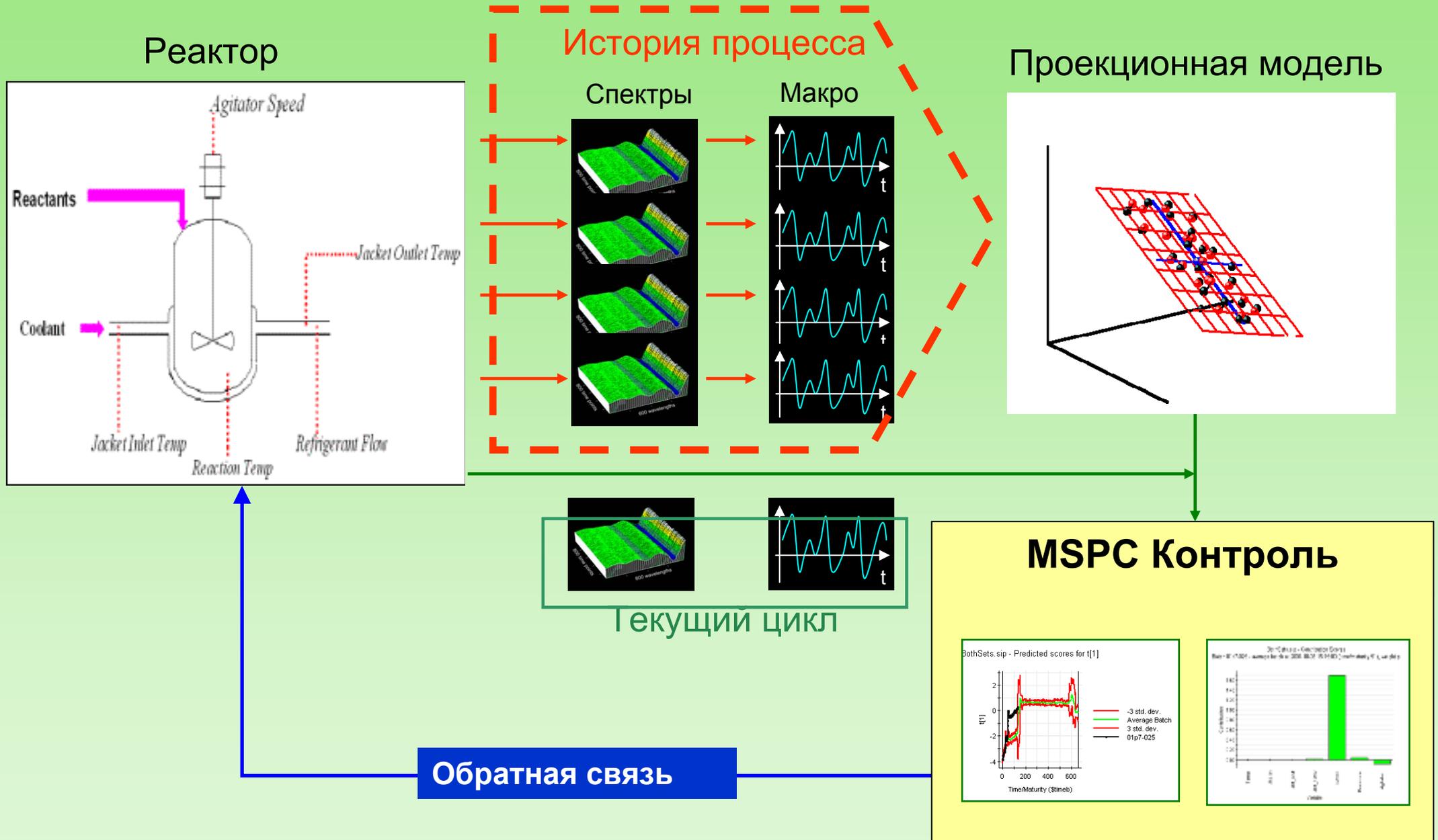


Макропараметры: температура, давление

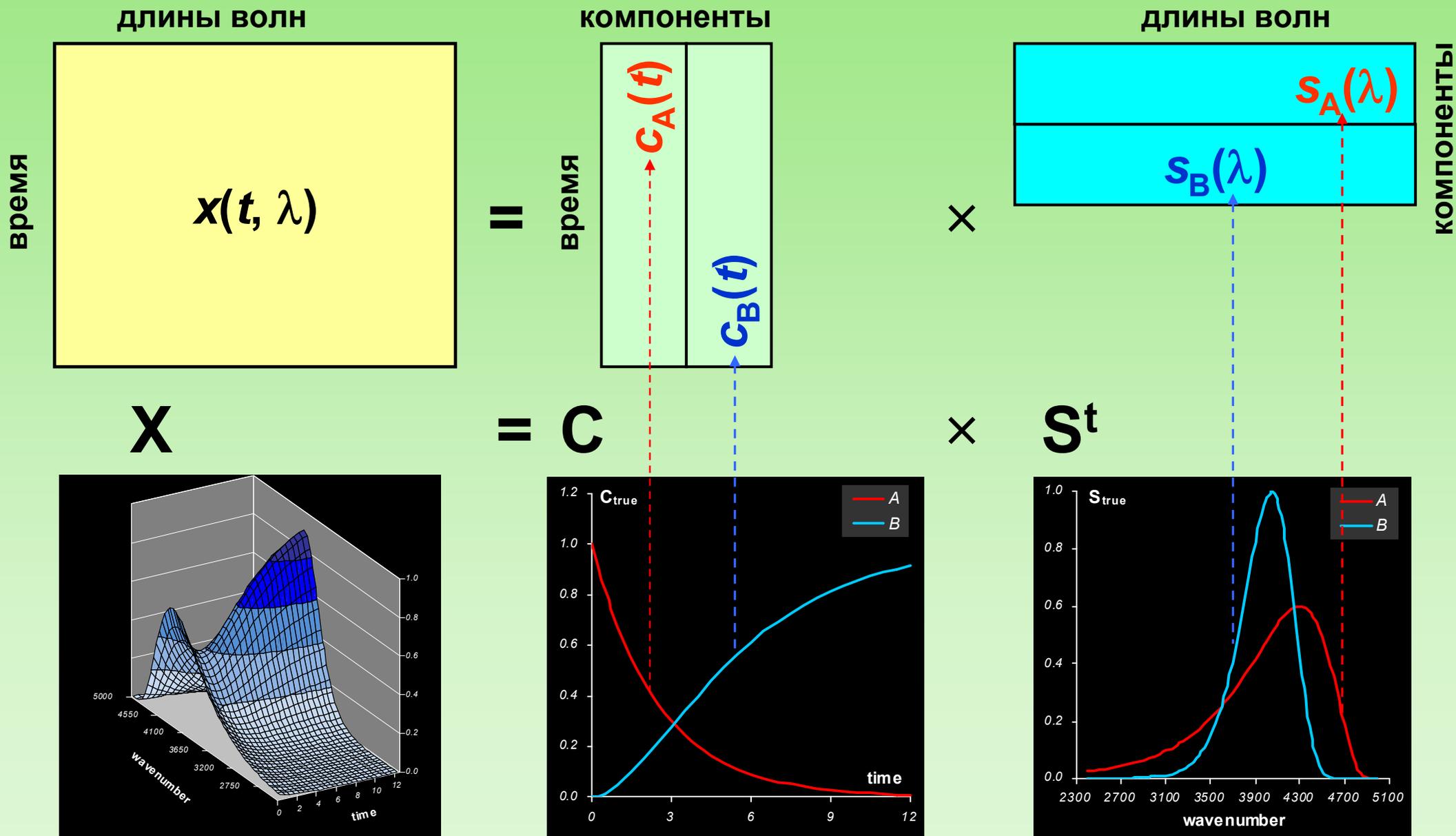


$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} &= -k_1 A; & A(0) &= A_0 \\ \frac{dB}{dt} &= k_1 A - k_2 B; & B(0) &= B_0 \\ \frac{dC}{dt} &= k_2 B; & C(0) &= C_0 \end{aligned}$$

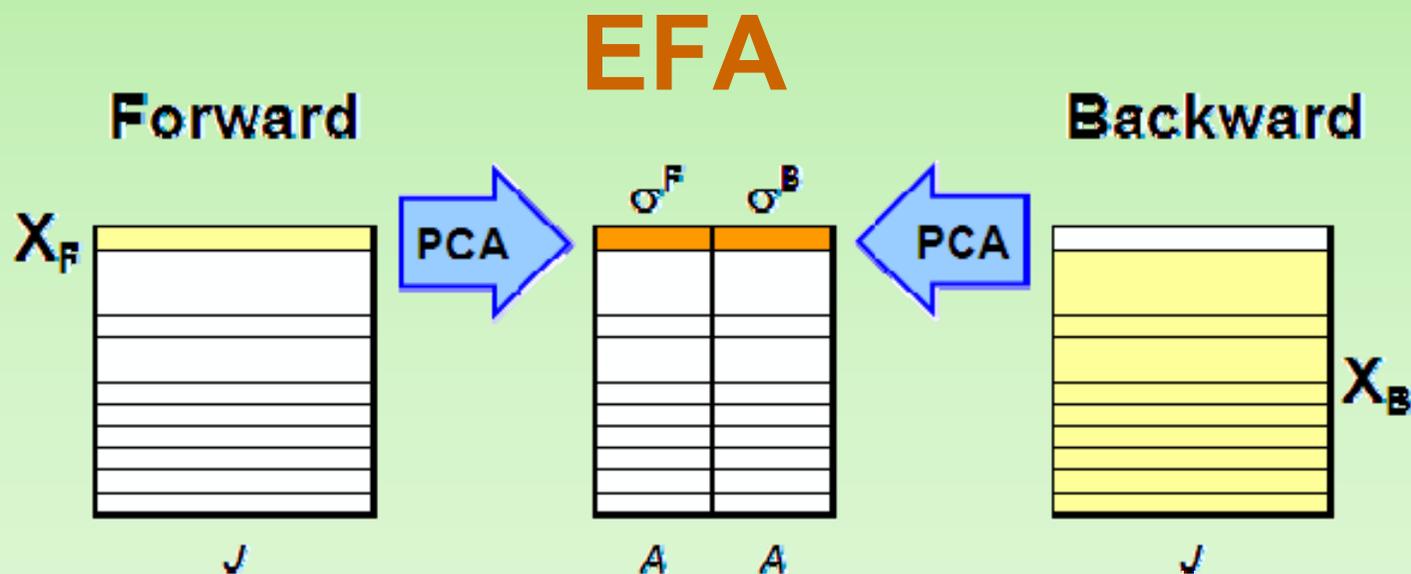
# Аналитический контроль процесса



# Структура кинетических данных



# Многомерное разрешение кривых



<http://rcs.chph.ras.ru/Tutorials/mcr.htm>

# Примеры РАТ-решений

**Сырье**



**Входной  
контроль**

**Процесс**



**Контроль  
процесса**

**Продукт**



**Выходной  
контроль**

# Входной контроль



**Цель:** сплошная проверка  
качества субстанций

**Контроль:** at-line

**Инструмент:** PerkinElmer

**Метод:** БИК + МГК

**Разработка:** Россия

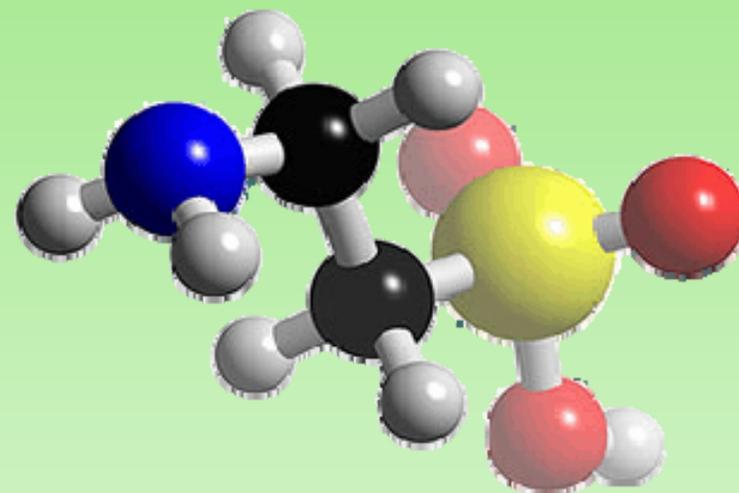
**Внедрение:** Украина

# Постановка задачи

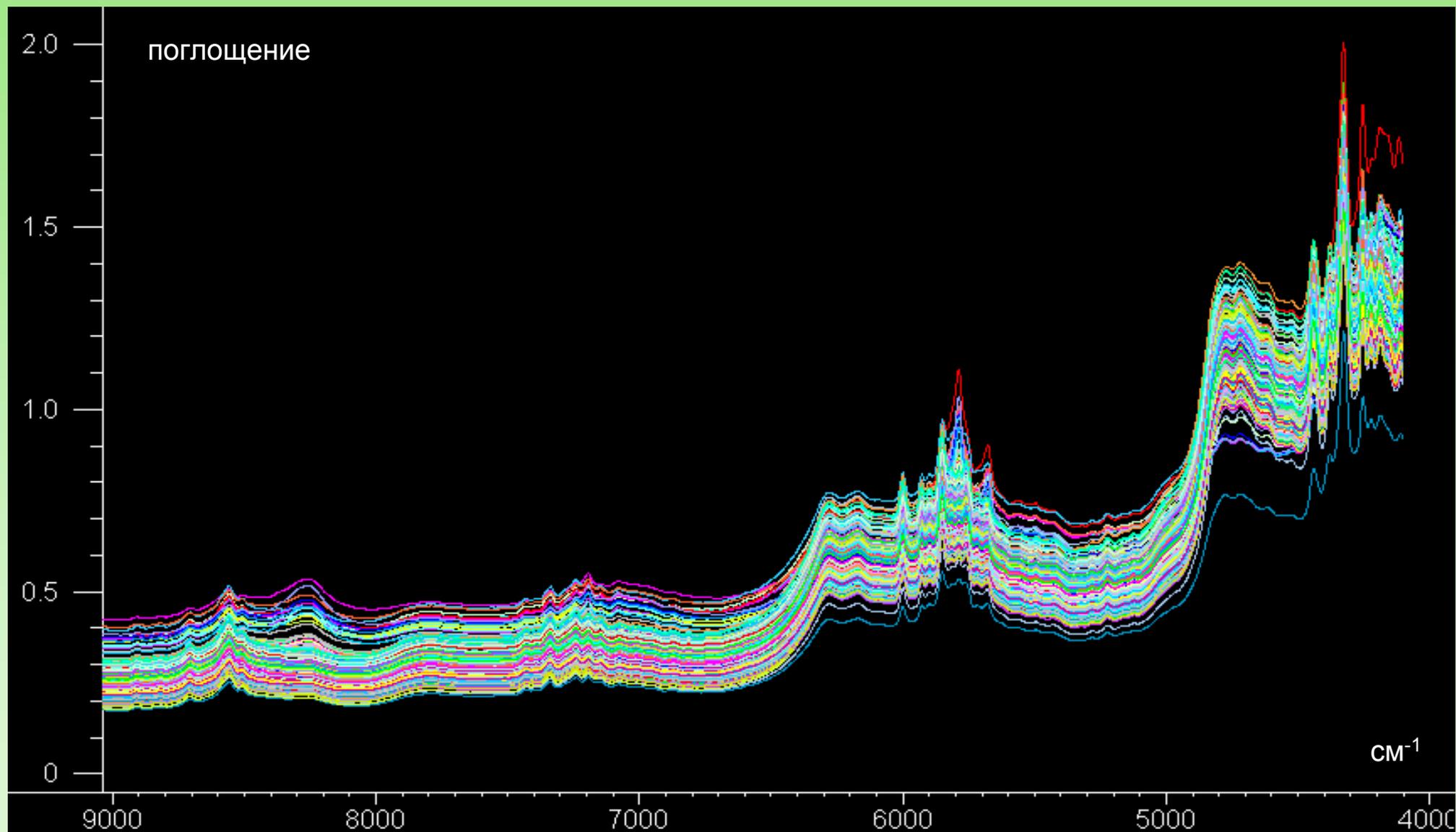
**Вещество:** Таурин, 2-Аминоэтан-сульфоновая кислота

**Измерения:** спектр в диапазоне  $4100 - 10000 \text{ cm}^{-1}$  с разрешением  $2 \text{ cm}^{-1}$

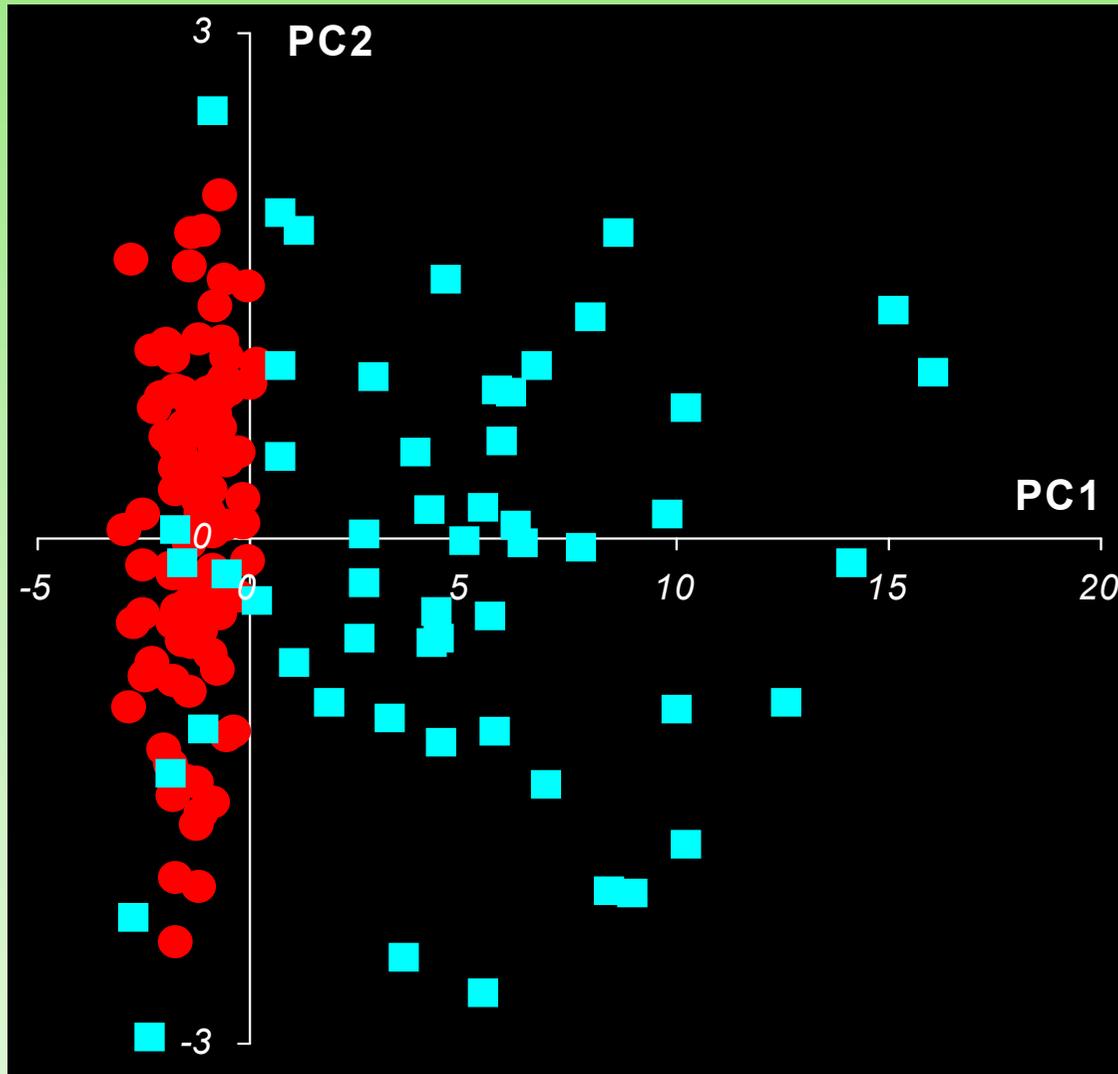
**Объект:** Субстанция в закрытых ПЭ мешках, 82 бочки, каждая измеряется 3 раза, всего 246 спектров



# Спектральные данные



# Анализ данных

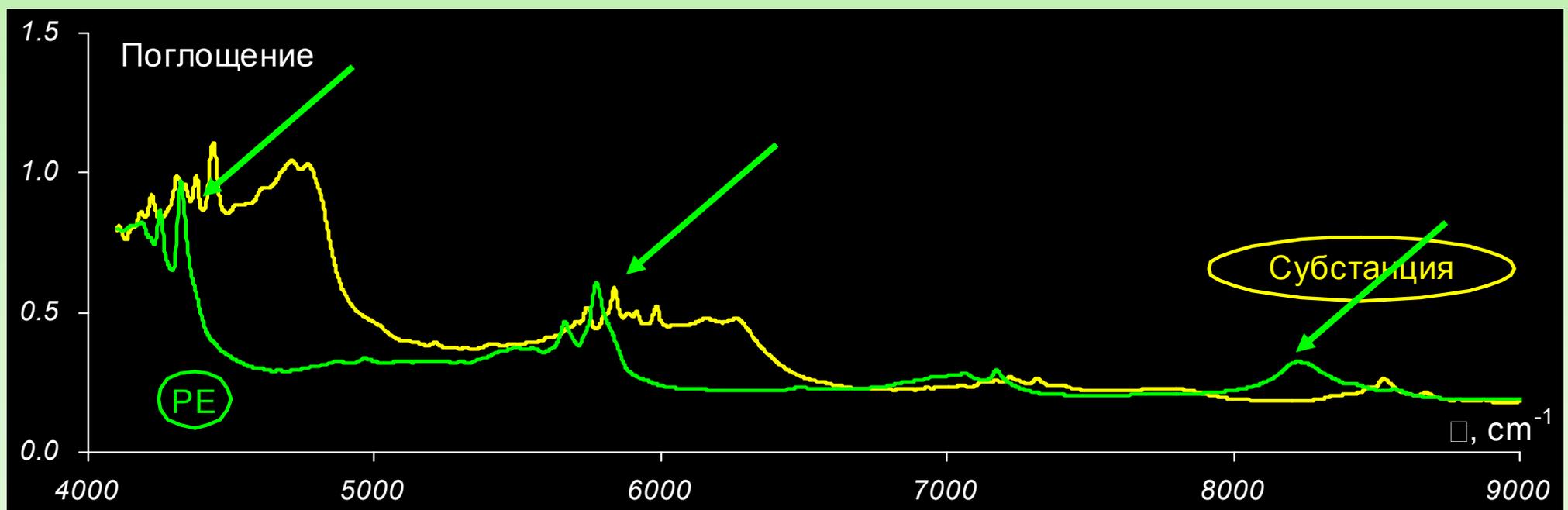
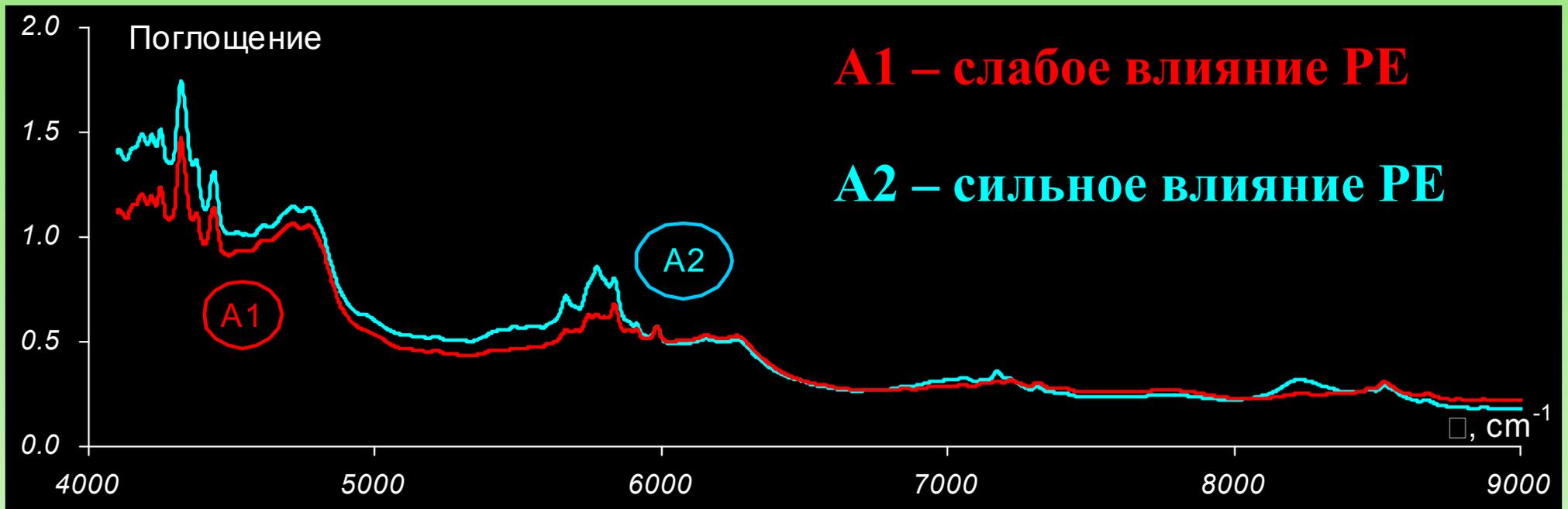


## Проблема:

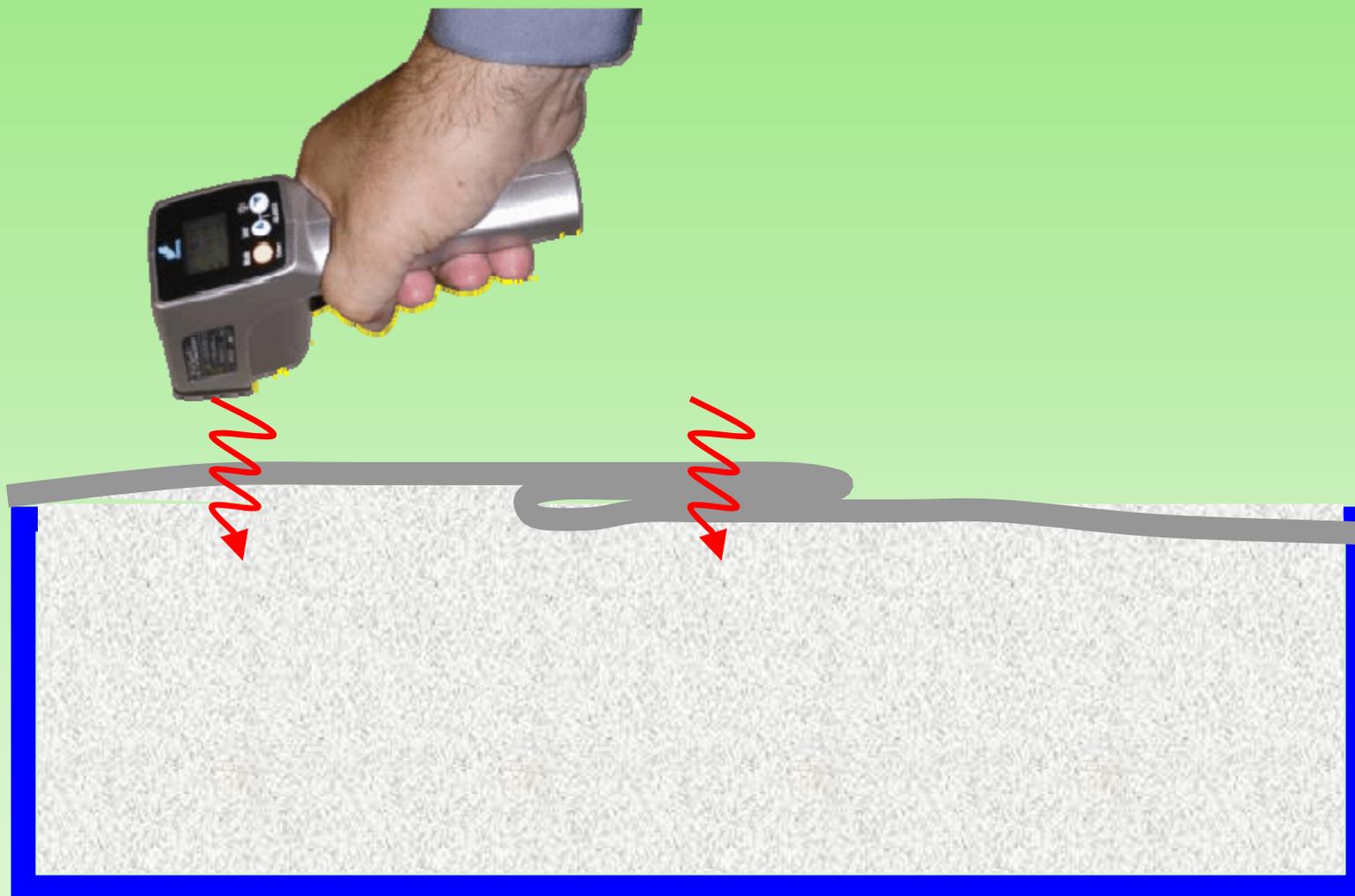
60 измерений из 246  
никуда не годятся.

Неужели это брак?

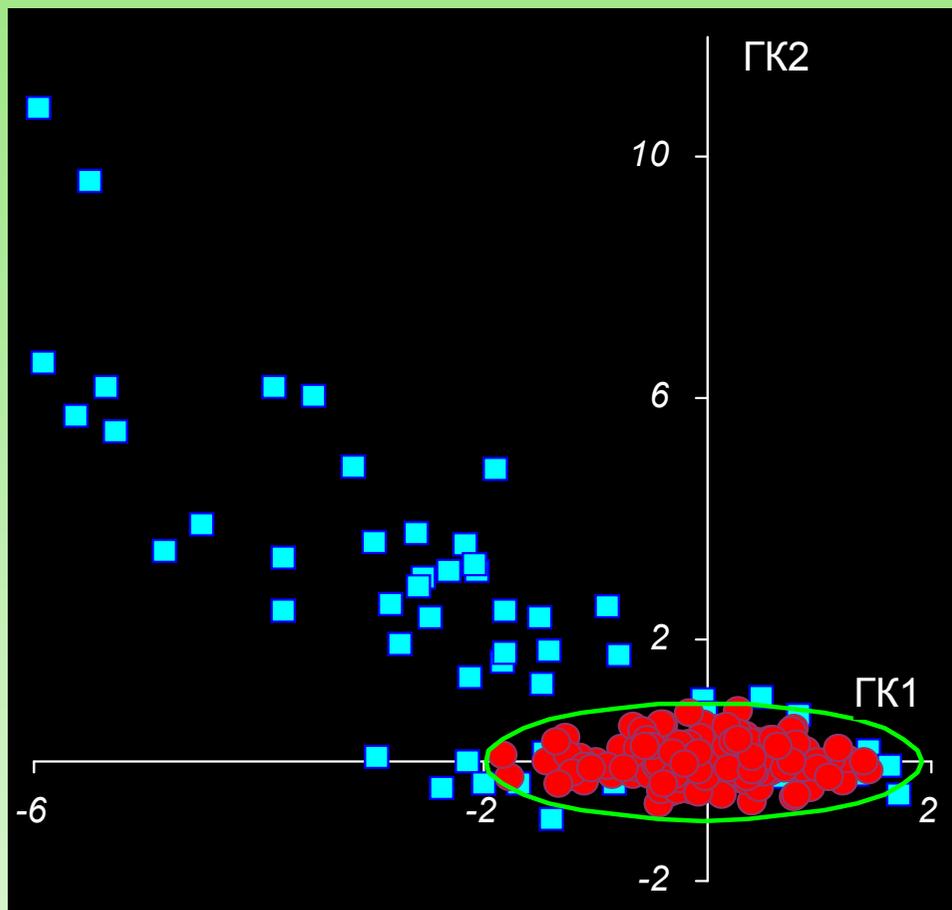
# В чем дело?



# Влияние позиции

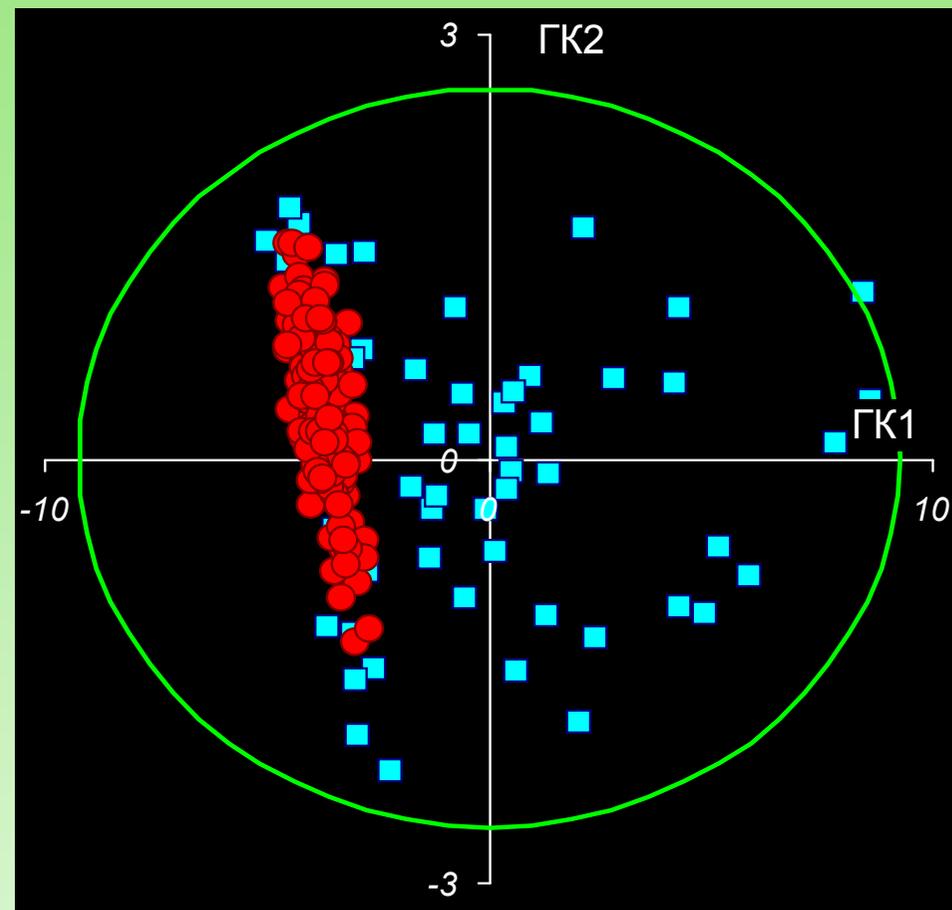


# Две модели



Модель 1

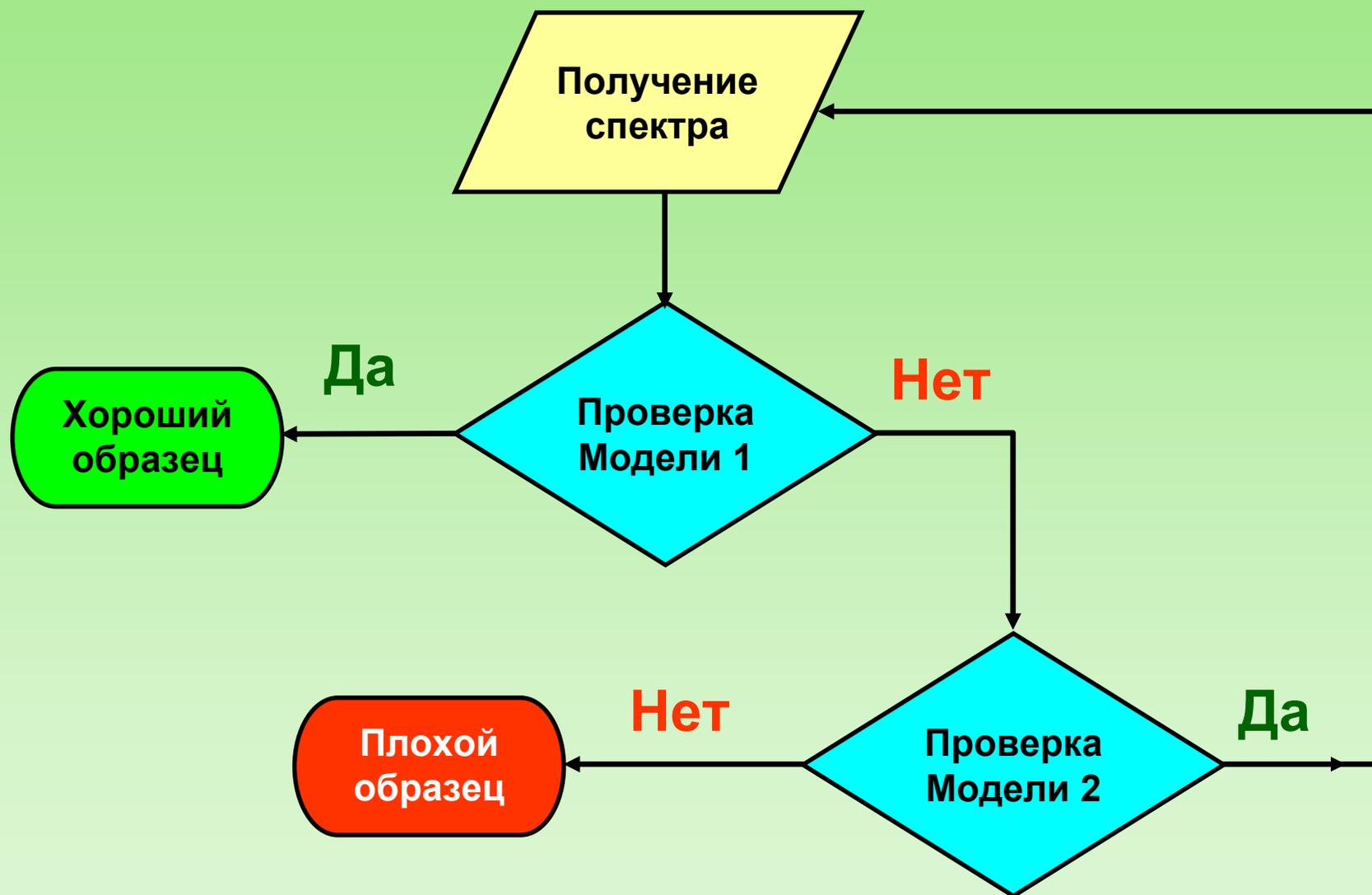
Круг – обучающий набор (группа 1),  
Квадрат – тест (группа 2)



Модель 2

Квадрат – обучающий набор (группа 1),  
Круг – тест (группа 2)

# Блок схема входного контроля



# Выводы из примера

- Метод устойчивый к ошибкам
- Качественный анализ: да / нет / не знаю
- Проверка до окончательного результата

# Подробности

O.Ye. Rodionova, Ya.V. Sokovikov, A.L. Pomerantsev  
Quality control of packed raw materials in pharmaceutical  
industry

*Anal. Chim. Acta* , **642** (1-2), 222-227 (2009)

# Контроль процесса



**Цель:** мониторинг процесса

**Контроль:** in-line

**Инструмент:** J&M

**Метод:** БИК + PLS

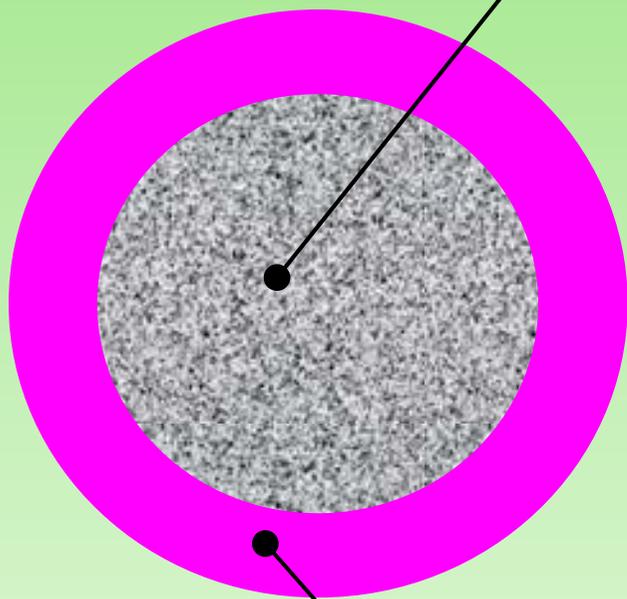
**Разработка:** Россия +  
Германия

**Внедрение:** в процессе



# Пелетки

Начинка: Сахар + API

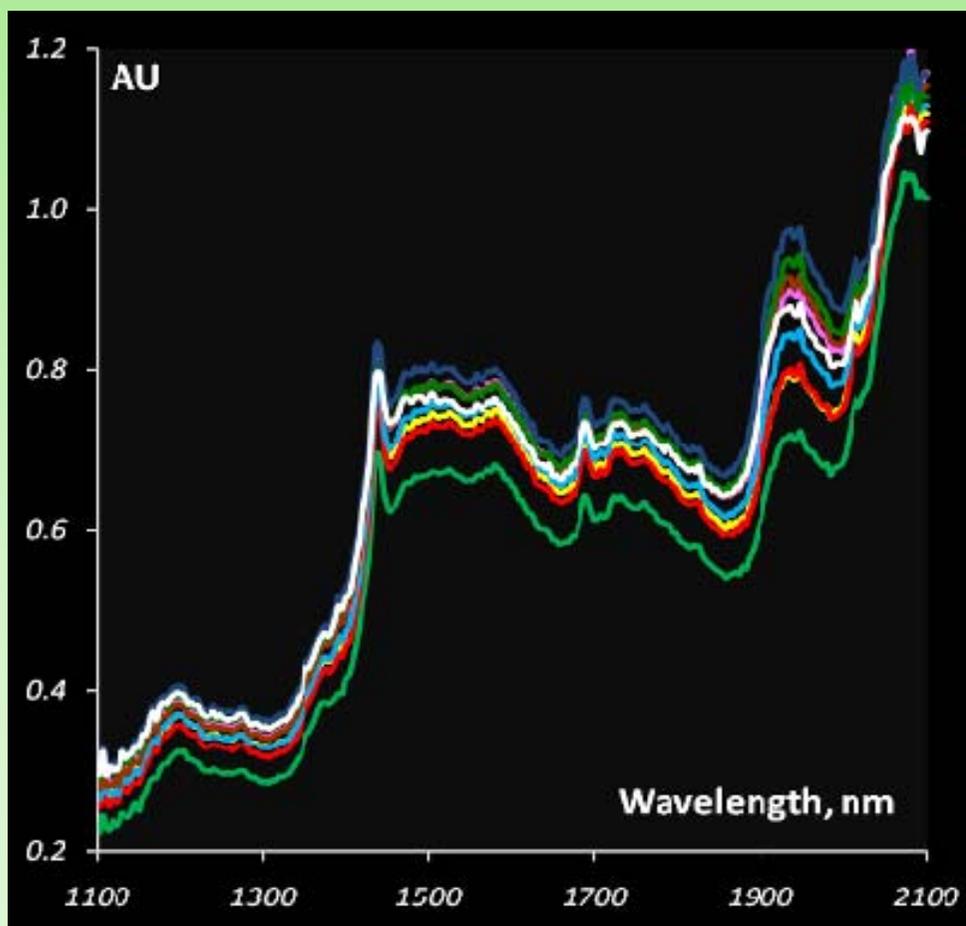


Покрытие: Acryl EZE

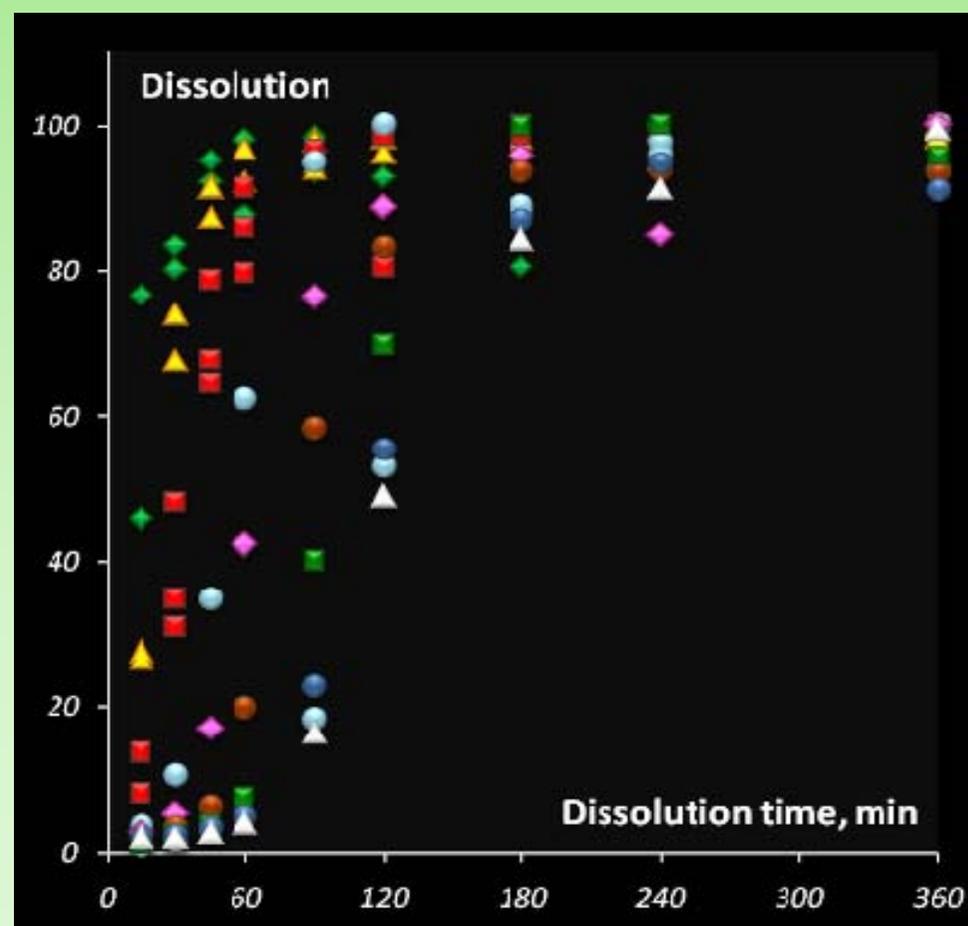
# Эксперимент

## NIR Spectra

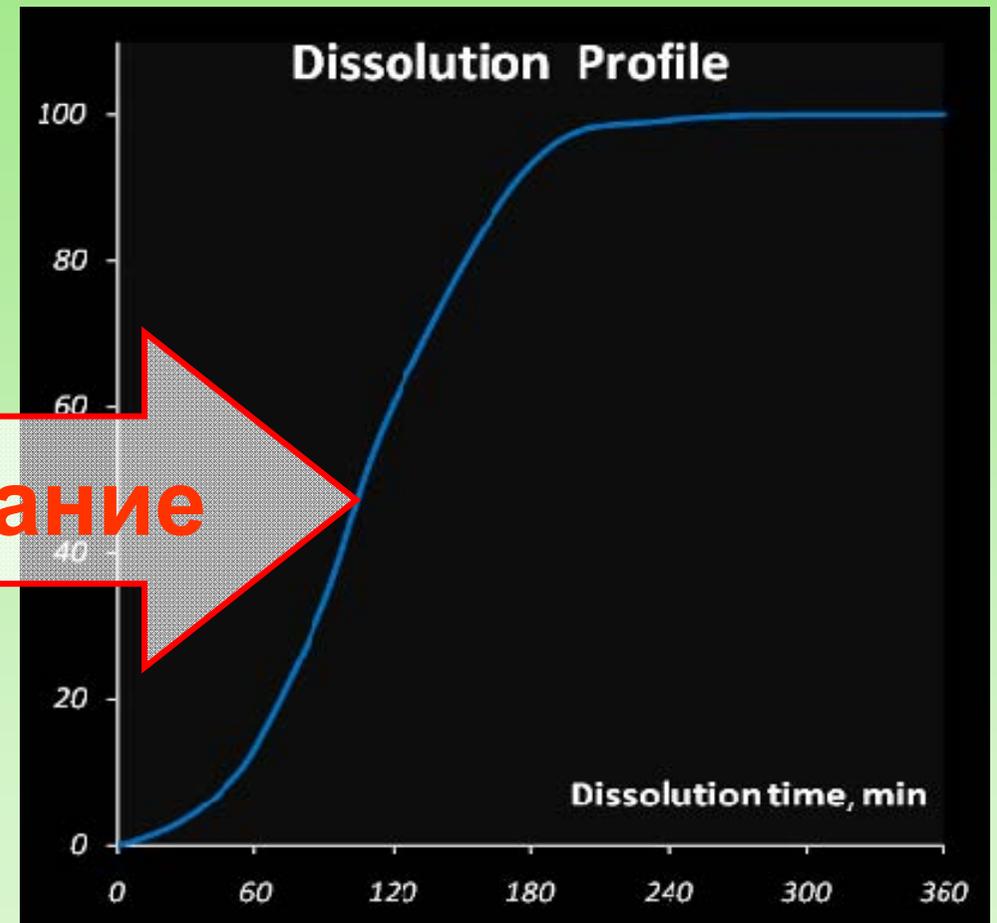
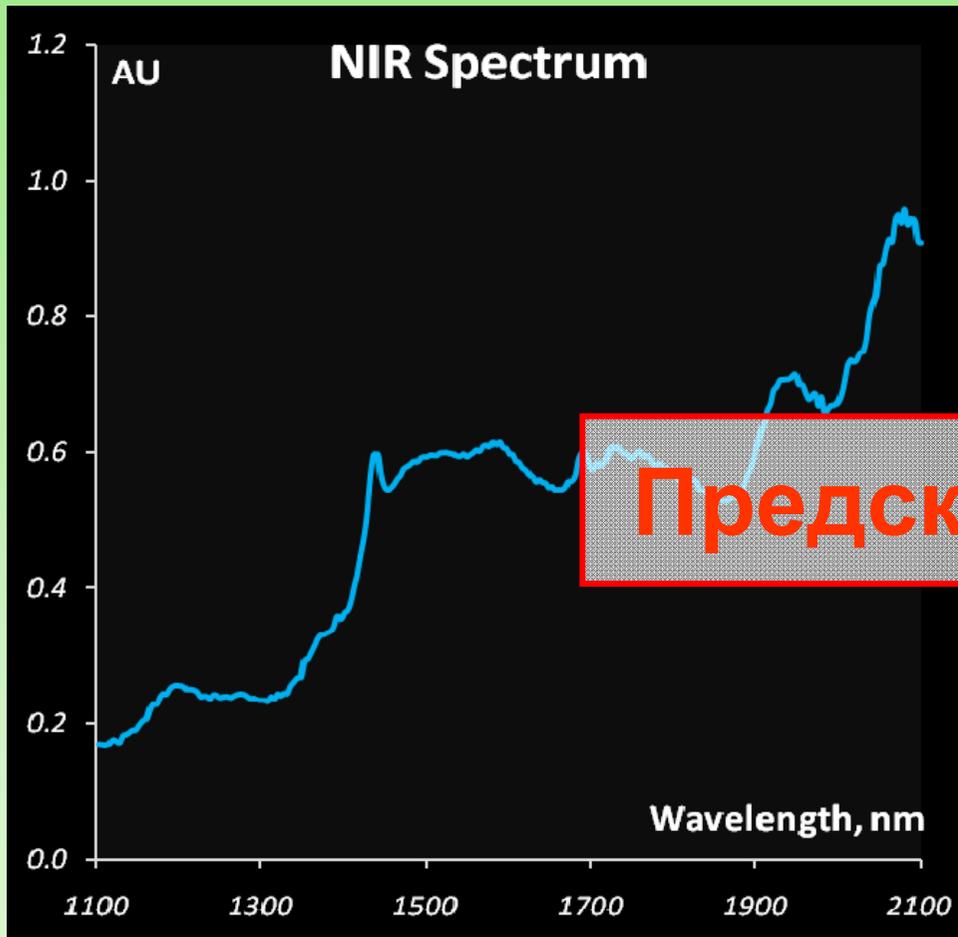
$t = 105$



## Dissolution Profiles

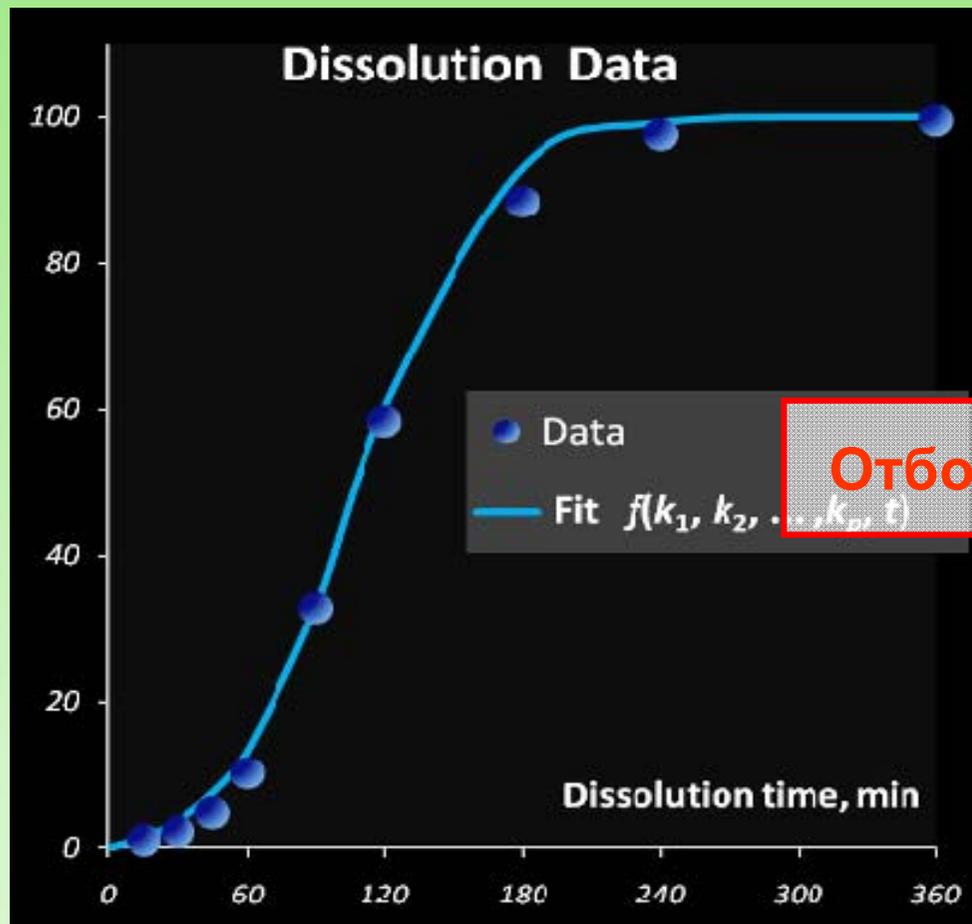


# Задача PAT



**Предсказание**

# Кинетический подход

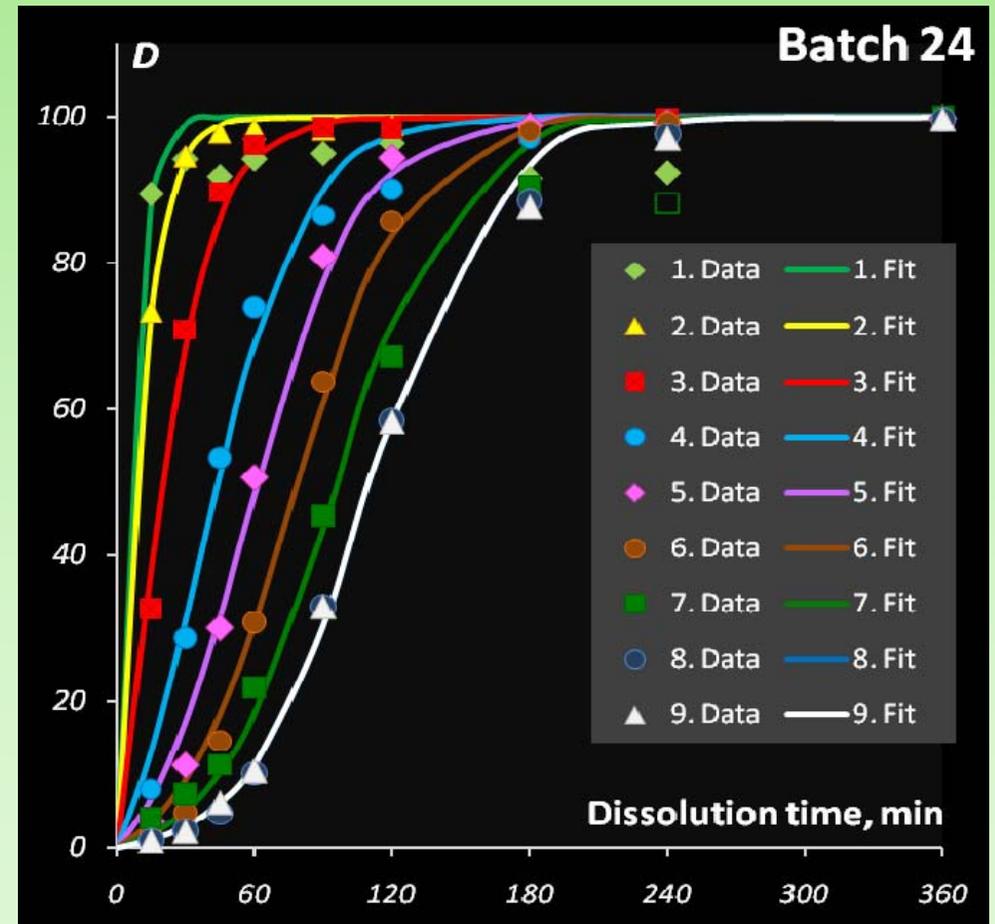
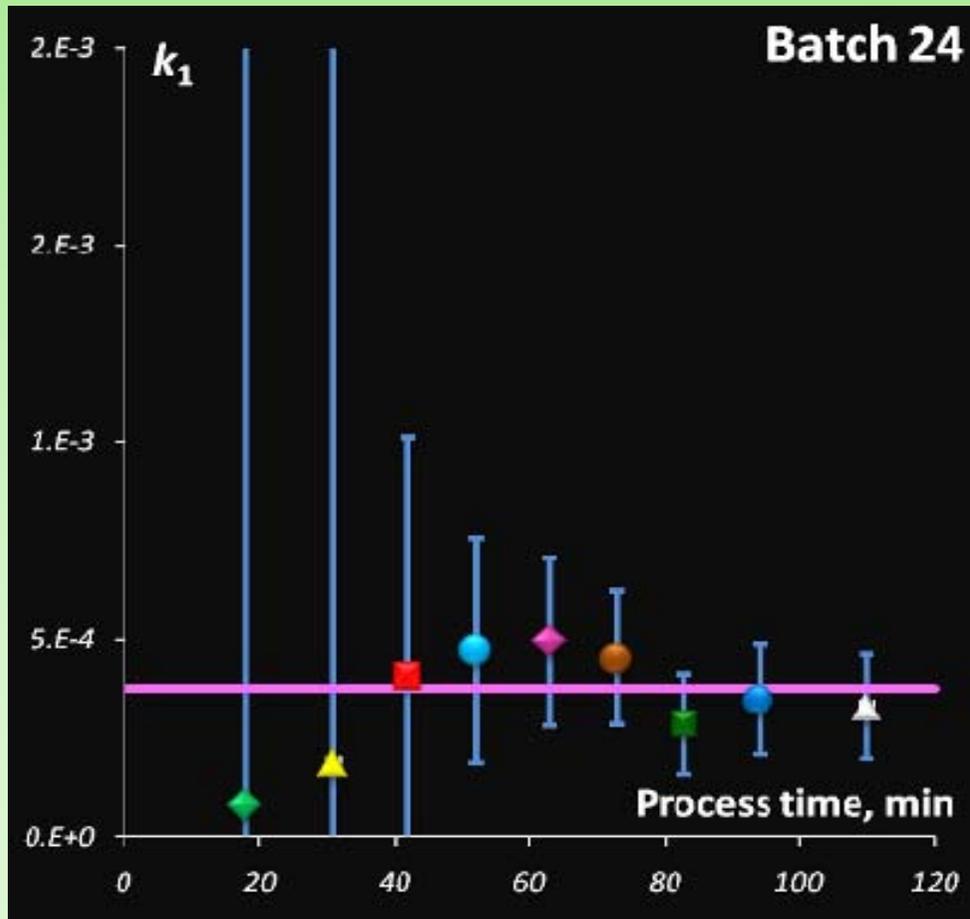


Отбор признаков

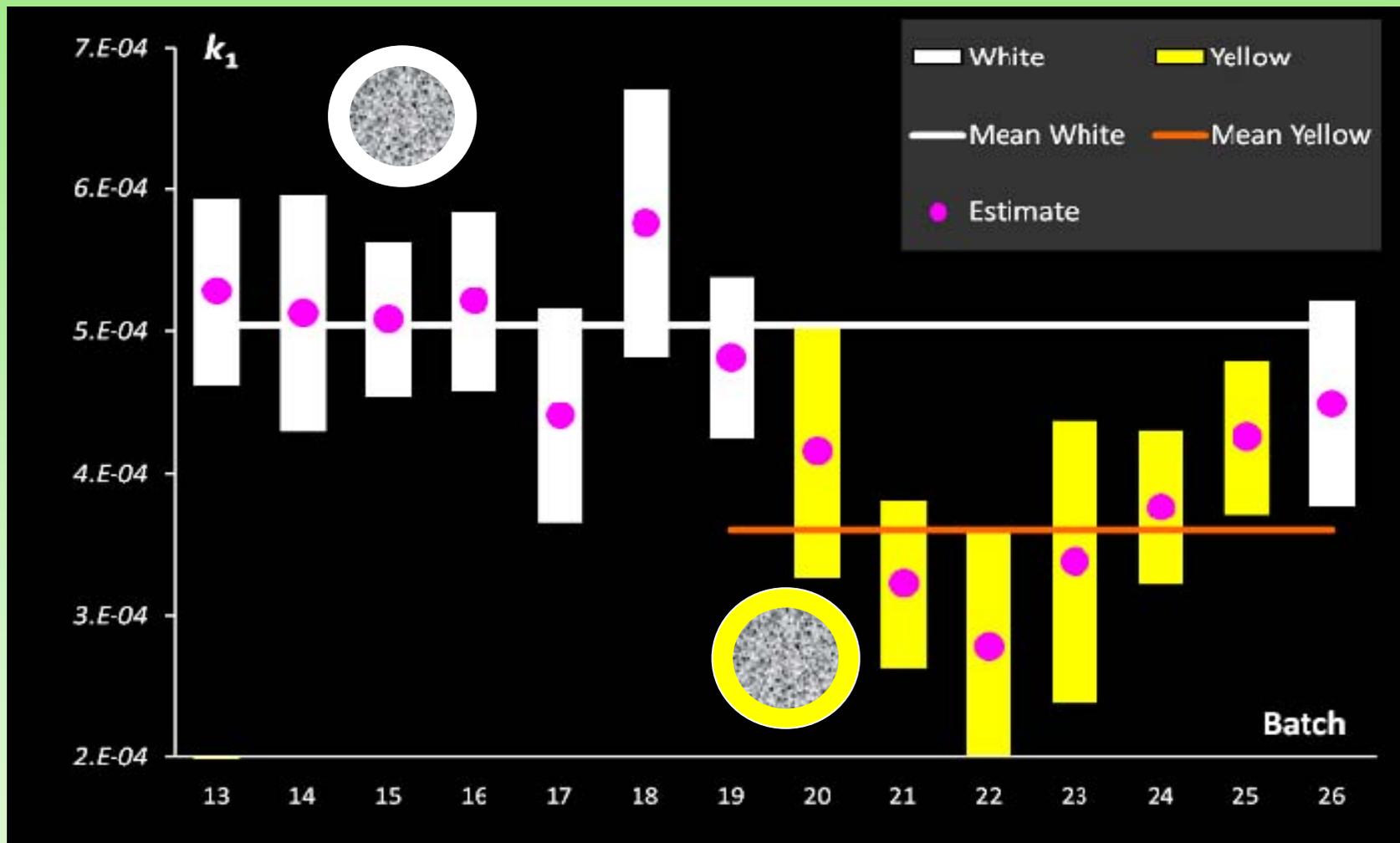
		$k_1$	$k_2$	...	$k_p$
Образцы	1	3.56	0.10	...	0.33
	2	4.03	0.09	...	0.66
	3	4.99	0.10	...	0.98
	4	6.13	0.15	...	1.28
	5	6.84	0.20	...	1.62
	6	7.81	0.25	...	1.93
	7	8.66	0.30	...	2.23
	8	9.49	0.33	...	2.54
	9	9.82	0.35	...	2.54

# Кинетика растворения

$$\frac{dy}{dt} = k_1(1-y) \left( y + \frac{k_2}{k_1} \right); \quad y(0) = 0$$

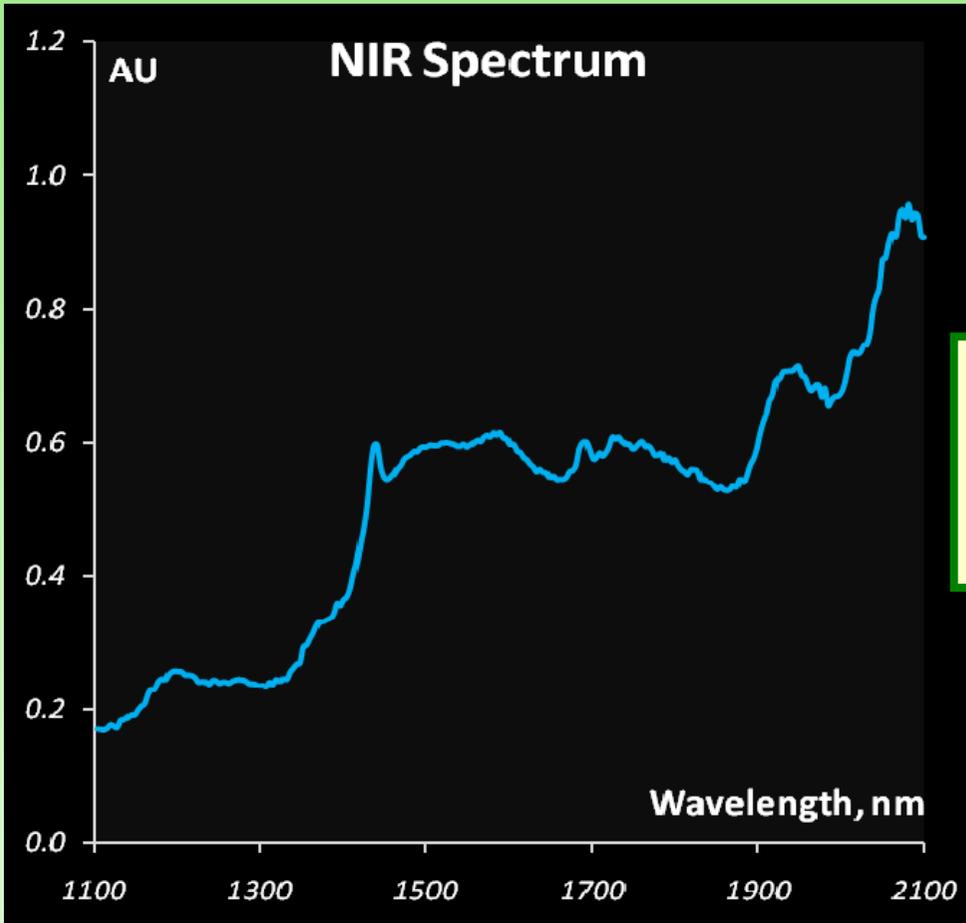


# Константа $k_1$ и цвет покрытия

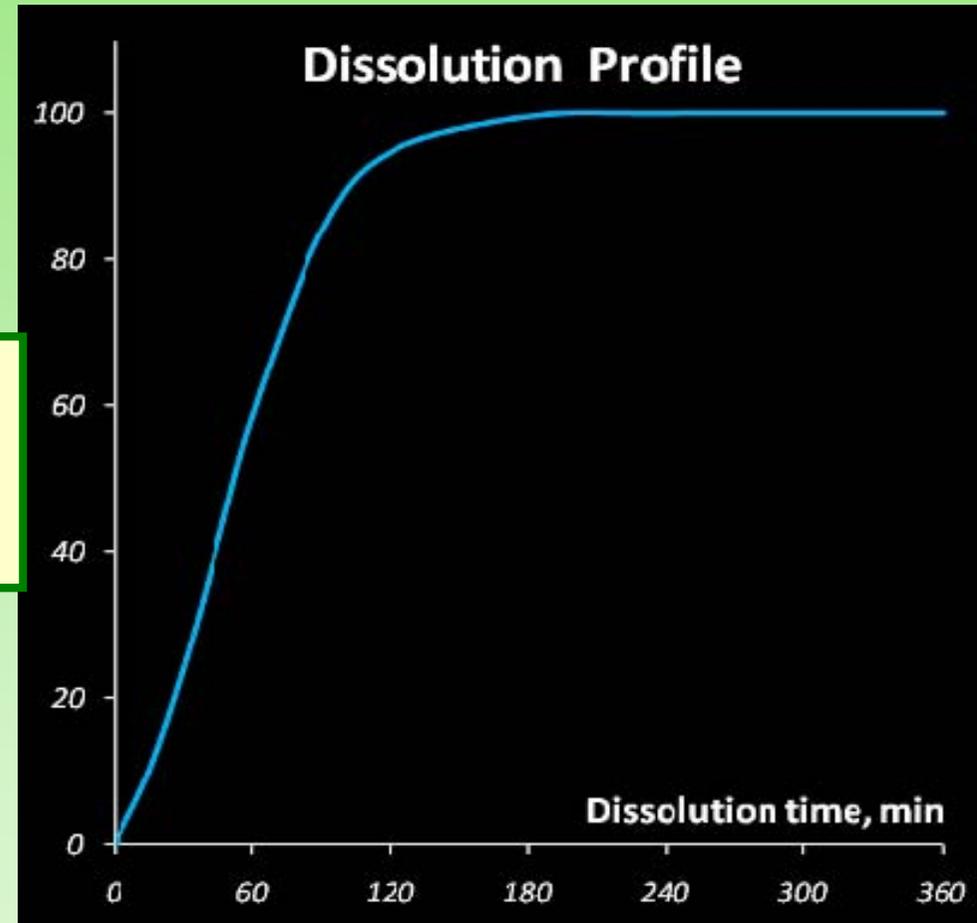


# Прогноз растворения

$$k_1=0.0004$$



$$t=52$$
$$M=1.285$$
$$k_2=0.005$$



# Выводы из примера

- Оценка качества по ходу процесса
- Контроль = количественный анализ
- Необходима модель и ее проверка

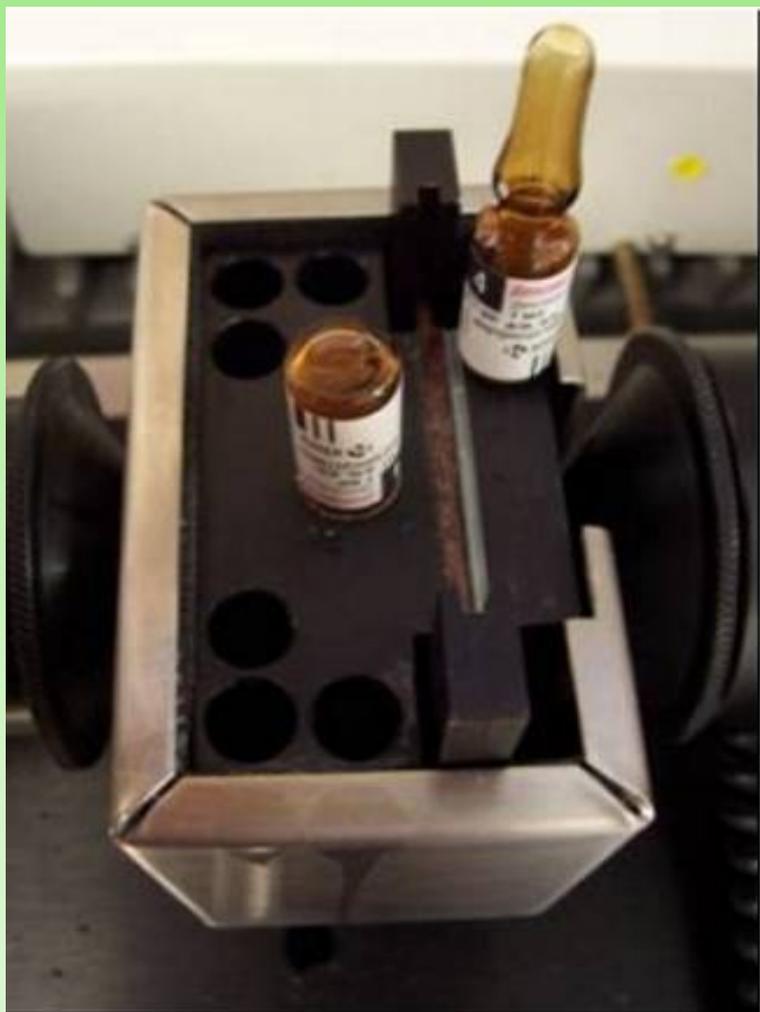
# Подробности

In-line prediction of drug release for pH-sensitive coating pellets

A. Pomerantsev, O. Rodionova , A. Bogomolov

*J. Control. Release* (**в подготовке**)

# Выходной контроль



**Цель:** проверка качества лекарств

**Контроль:** on-line

**Метод:** БИК + SIMCA

**Инструмент:** Bomem 160 FT

**Разработка:** Россия + Дания

**Внедрение:** Китай

# Год назад: апрель 2009

Mildronate



Listenon



# Дексаметазон: 4% водный раствор



**G1**

**G2**

**F2**

Подлинные образцы

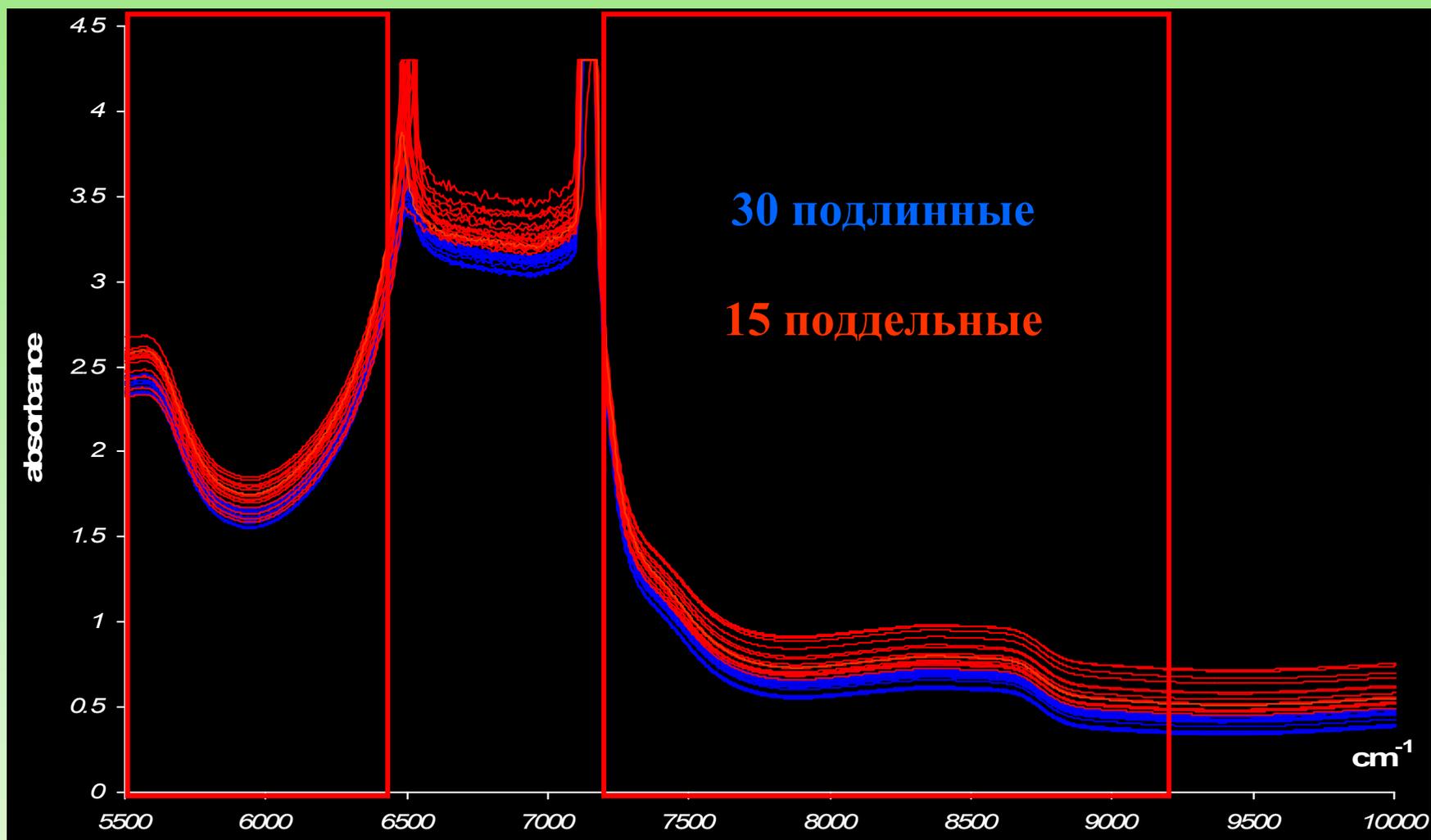
**G1**: 15 ампул

**G2** : 15 ампул

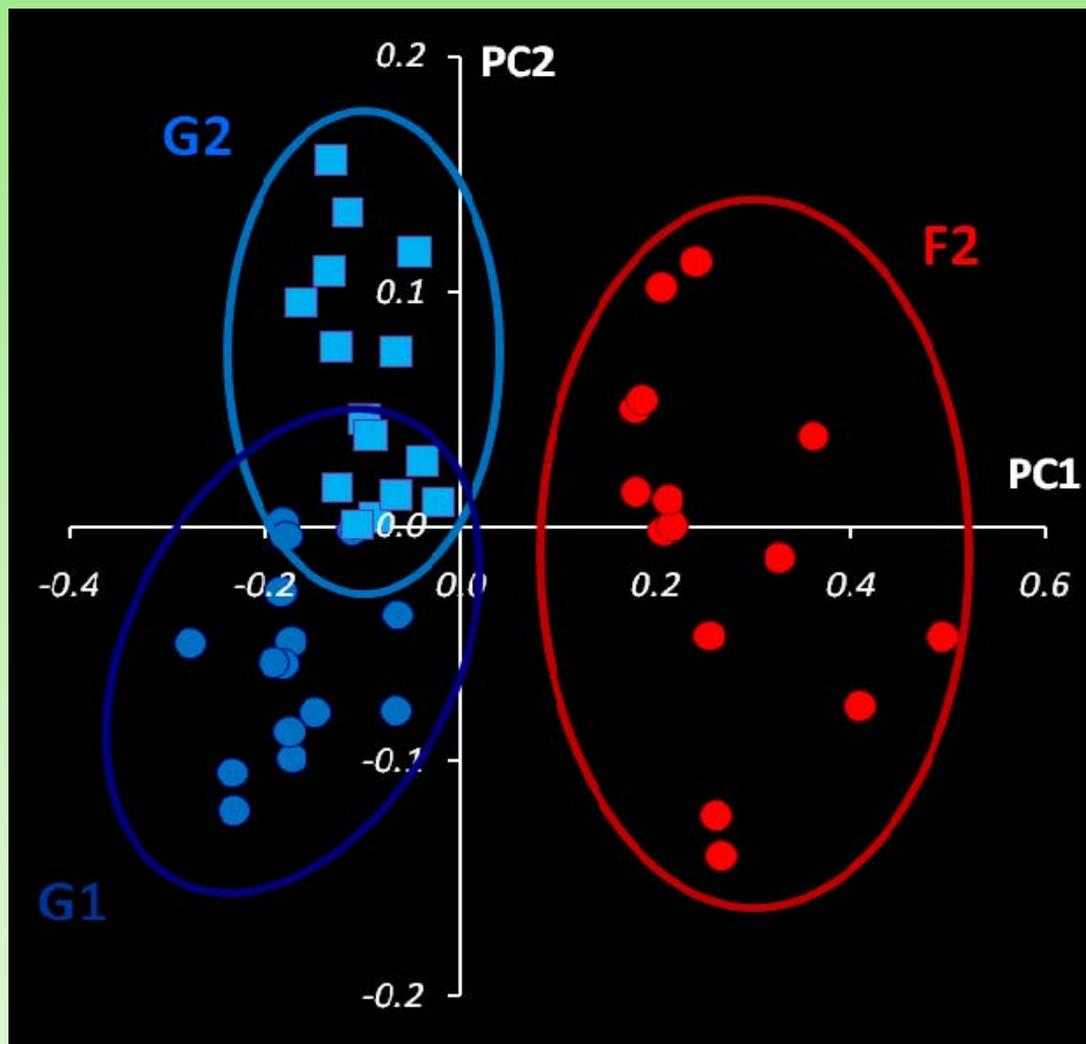
Подделка

**F2**: 15 ampoules

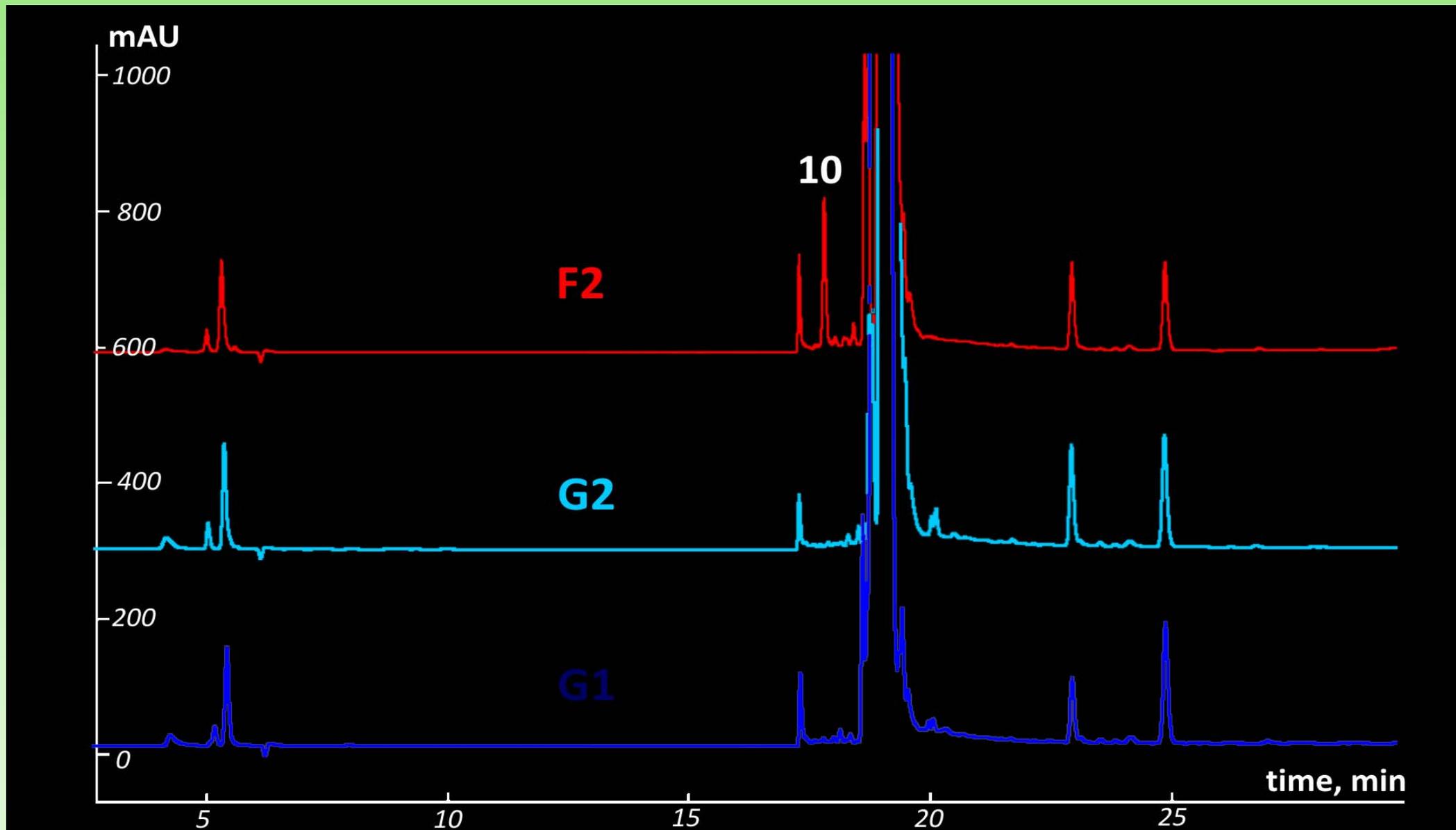
# БИК спектры



# Метод главных компонент

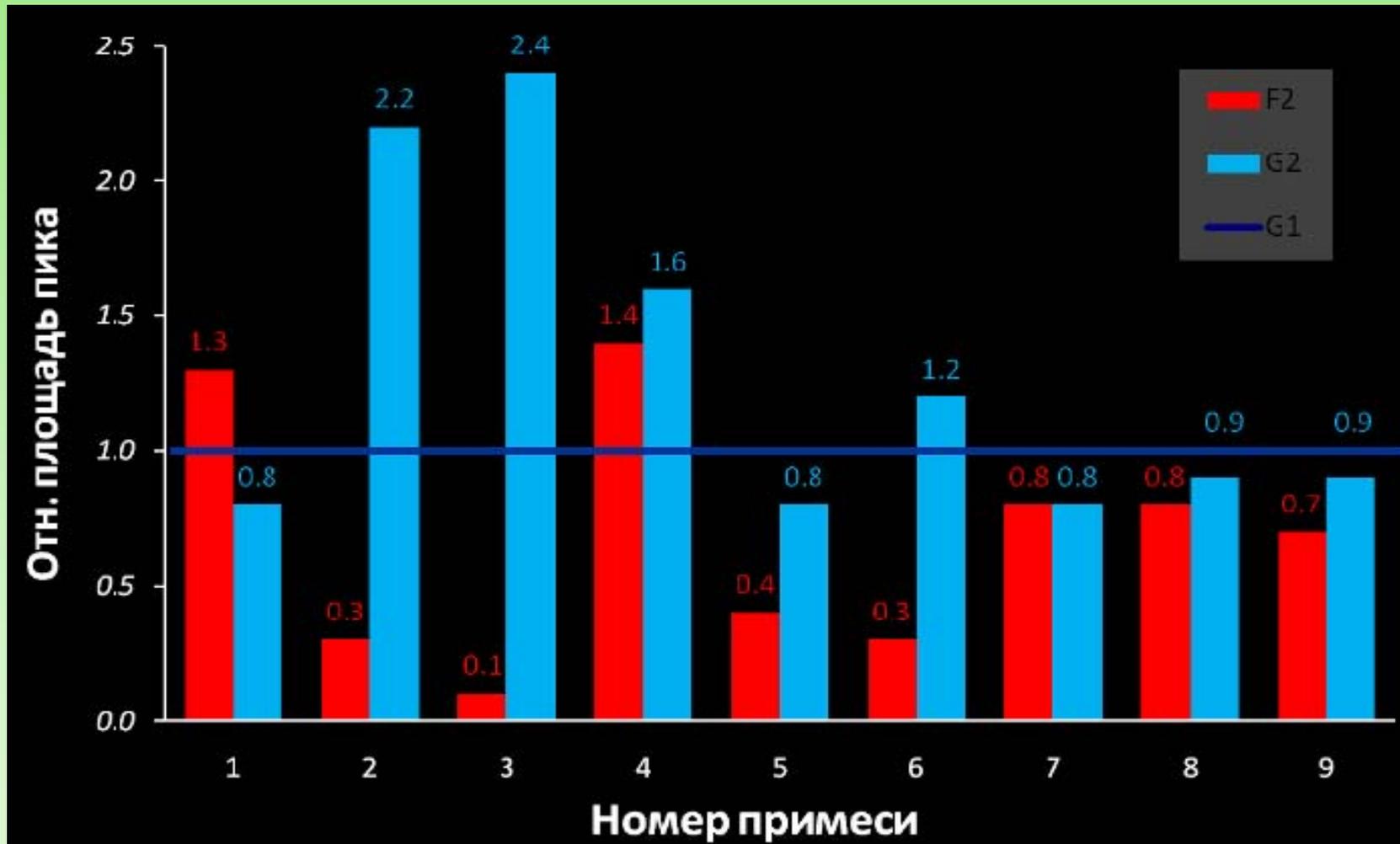


# ВЭЖХ ДМ УФ $\lambda=254$ nm



# Площади пиков примесей

Образец G1 принят за 1 (ВЭЖХ ДМ УФ  $\lambda=254$  nm)



# Выводы из примера

- Мы не проверяем состав, например API
- Качественный анализ: да / нет
- Возможен сплошной контроль всей продукции

# Подробности

Noninvasive detection of counterfeited ampoules of dexamethasone using NIR with confirmation by HPLC-DAD-MS and CE-UV methods

O. Rodionova , A.Pomerantsev, L. Houmøller,  
A. Shpak, O.Shpigun

*Anal. BioAnal. Chem.* (в печати)

## Что такое Аналитическая Химия?

Очевидно, что даже среди химиков-аналитиков нет полного согласия относительно определения их собственной области. Мы слышим заявления о том, что: “Химия уходит из аналитической химии”. В тоже время, другие говорят, что студентов-аналитиков не нужно учить тому, как применять электронные приборы, – это нужно оставить инженерам-электрикам. Обе точки зрения кажутся нам слишком узкими.

Что можно сказать относительно утверждения “Аналитическая химия – это то, что делают аналитические химики”? К сожалению, такая формулировка может привести к недоразумению. Важно подчеркнуть необходимость модернизации нашей области, и, поэтому, было бы лучше сказать, что “Аналитическая химия – это то, что делают аналитические химики сейчас”.

***Editor:* HERBERT A. LAITINEN**

# Благодарности



**Оксана  
Родионова  
ИХФ РАН  
Россия**



**Lars  
Houmøller  
Arla Foods  
Denmark**



**Олег  
Шпигун  
МГУ  
Россия**



**Андрей  
Богомолов  
J&M  
Germany**

# Спасибо за внимание!

