



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 90847

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61B 5/00

B07C 5/342

G01N 21/31

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО СКЛАДУ РУХОМОГО ПРОДУКТУ, АПАРАТУРА ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ІНСУЛІНУ В РУХОМОМУ ПРОДУКТІ, ЗАСТОСУВАННЯ АПАРАТУРИ І УСТАНОВКА ДЛЯ РОЗФАСОВКИ РОЗЧИНІВ І ДИСПЕРСІЙ, ЩО ВКЛЮЧАЄ АПАРАТУРУ

1

(21) a200600149
(22) 22.05.2004
(24) 10.06.2010
(86) РСТ/ЕР2004/005528, 22.05.2004
(31) 103 26 152.4
(32) 06.06.2003
(33) DE
(46) 10.06.2010, Бюл.№ 11, 2010 р.
(72) ПЛОСС ХАНС-ЙОАХІМ, DE, МЕРТЕНС РІ-ХАРД, DE, ПРІНЦ ХАЙНО, DE, КРІСТІАНСЕН КРІ-СТІАН-ПЕТЕР, DE
(73) САНОФІ-АВЕНТІС ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE, УЛЬМАНН ВІЗІО ТЕК ГМБХ, DE
(56) WO 0116578, 08.03.2001
US 2002109094, 15.08.2002
US 6040578, 21.03.2000
EP 0887638, 30.12.1998
(57) 1. Спосіб визначення кількісного складу рухо-мого продукту з наступними етапами: опромінення продукту джерелом випромінювання у діапазоні ближнього інфрачервоного випромінювання; приймання випромінювання, яке передається че-рез рухомий продукт в первинній упаковці, і отри-мання вихідного сигналу відповідно до інтенсивно-сті прийнятого випромінювання при декількох різних довжинах хвиль;
визначення на основі вихідного сигналу за допо-могою математичного методу, чи знаходиться продукт у межах попередньо визначених критеріїв цілісності чи ні, причому рухомий продукт є проду-ктом, який містить дисперсію, яка містить криста-лічний і/або розчинений інсулін, і на основі вихід-ного сигналу кількісно визначають вміст інсуліну у дисперсії.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що інсу-лін присутній в дисперсній і/або безперервній фазі дисперсії
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що про-водять щонайменше одне калібрування, при цьо-му вміст інсуліну в дисперсії кількісно визначають за допомогою альтернативного способу.
4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що як альтернативний спосіб застосовується спосіб HPLC.

2

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що на етапі визначення застосовується ваговий коефіці-єнт
6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що на етапі визначення для дисперсії застосовують ва-гові коефіцієнти, які обчислюються на основі роз-чину.
7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що роз-чин для обчислення вагових факторів і дисперсія містять інсулін, який підлягає кількісному визна-ченню.
8. Спосіб за одним з пп. 6 або 7, який **відрізня-ється** тим, що інсулін, який міститься у дисперсії, розділений між безперервною і дисперсною фа-зою.
9. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ру-хомий продукт міститься в інсуліновій ампулі або інсуліновому картриджі.
10. Апаратура для визначення кількісного вмісту інсуліну у рухомому продукті, який вклю-чає дисперсію, яка містить кристалічний і/або розчинений інсулін, в первинній упаковці, яка включає в себе: джерело випромінювання, виконане з можливістю випускати випромінювання у діапазоні ближнього інфрачервоного випромінювання для опромінення продукту;
пристрій приймання випромінювання, виконаний з можливістю приймати передане через рухомий продукт в первинній упаковці випромінювання;
спектрометр для приймання випромінювання від пристрою приймання випромінювання і для підго-товки вихідного сигналу відповідно до інтенсивно-сті прийнятого випромінювання при декількох різ-них довжинах хвиль;
пристрій для кількісного визначення вмісту інсулі-ну, який міститься у дисперсії, на основі вихідного сигналу і
пристрій для розпізнання положення продукту.
11. Апаратура за п. 10, яка **відрізняється** тим, що спектрометр має пристрій для розщеплення при-йнятого випромінювання на декілька довжин хвиль для виявлення за допомогою фотодіодної матриці.

(19) UA (11) 90847 (13) C2

12. Апаратура за п. 10, яка **відрізняється** тим, що джерело випромінювання є ртутною галогеновою лампою.

13. Апаратура за одним з пп. 10 або 12, яка **відрізняється** тим, що пристрій має додатково світловод, який спрямовує випромінювання, випущене джерелом випромінювання на місце знаходження продукту.

14. Апаратура за п. 10, яка **відрізняється** тим, що пристрій приймання випромінювання має фокусувальну лінзу і світловод.

15. Апаратура за п. 10, яка **відрізняється** тим, що пристрій визначення використовує вагові коефіцієнти.

16. Апаратура за п. 15, яка **відрізняється** тим, що вагові коефіцієнти, які застосовуються, обчислюються на основі розчину.

17. Апаратура за п. 10, яка **відрізняється** тим, що апаратура додатково має калібрувальний при-

стрій, за допомогою якого може визначатися кількісний вміст інсуліну за альтернативним методом.

18. Апаратура за п. 17, яка **відрізняється** тим, що калібрувальний пристрій включає хроматограф рідин високого тиску.

19. Апаратура за п. 10, яка **відрізняється** тим, що апаратура додатково має сортувальний пристрій для відсортування продуктів, які не знаходяться у межах попередньо визначених критеріїв цілісності.

20. Апаратура за п. 10, яка **відрізняється** тим, що апаратура додатково включає пристрій для гомогенізації дисперсій, які підлягають кількісному визначенню.

21. Застосування апаратури з ознаками одного з пп. 10-20 для контролю одиниць продукції при виготовленні, розфасуванні і/або упакуванні розчинів або дисперсій для фармацевтичних цілей.

22. Установка для розфасування розчинів і дисперсій, яка включає апаратуру з ознаками одного з пп. 10-20.

Винахід стосується способу та обладнання для кількісного аналізу розчинів і дисперсій для фармацевтичних цілей за допомогою ближньої інфрачервоної спектроскопії.

У галузі виготовлення лікарських засобів існують постійні прагнення поліпшити контроль якості для підвищення безпеки лікарських засобів. При цьому виготовлення здійснюється за Міжнародним Стандартом Технології Хорошого Виготовлення (Current Good Manufacturing Practice, cGMP), який затверджується відомством з контролю за лікарськими засобами (наприклад, американське відомство з контролю за продуктами харчування і лікарськими засобами, FDA). При серйозних порушеннях цієї технології виготовлення підприємство може бути позбавлене дозволу на виготовлення лікарських засобів.

Важливою частиною Технології Хорошого Виготовлення є фізико-хімічне і мікробіологічне випробування і дозвіл на продаж готового продукту. У ході цього випробування перевіряються багато які параметри, які описують якість продукту, і порівнюються зі специфікаціями. Специфікації подані або у дозволяючих документах, або у міжнародних фармакопеях. Якщо дотримані всі специфікації, продукт може продаватися. Одним з цих перевірених параметрів є вміст діючої речовини, який повинен визначатися кількісно. Кількісне визначення звичайним способом відбувається способом вибіркової проби і у формі руйнівного випробування. Як способи аналізу переважно застосовуються рідиннохроматографічні або газохроматографічні способи, які вимагають обробки проб. Ці способи відрізняються відносно високою точністю, однак швидкість аналізу дуже незначна. Тому ці способи не підходять для того, щоб безпосередньо під час процесу виготовлення давати результат. Надалі вимірювання не може бути проведено на продуктах у первинній упаковці.

Недолік вибіркового випробування партій по-

лягає у тому, що не можна реєструвати тенденції або надзвичайні події під час виробництва, наприклад, при розфасуванні суспензій. Виникає небезпека того, що товар дозволяється до випуску як такий, що відповідає специфікації, хоча насправді не знаходиться у дозволених межах. Ці продукти, які знаходяться за межами заданих технічних вимог "out-of-specification" (OOS), можуть, наприклад, з'являтися внаслідок короткочасних виробничих проблем або внаслідок змішування продуктів.

Вимоги щодо повного, не тільки вибіркового, контролю кожної виробленої одиниці на рухомій виробничій лінії можуть бути виконані тільки неруйнівними і досить швидкими методами аналізу. Обидві вимоги можуть бути принципово виконані спектроскопічними методами. Однак переважна частина спектроскопічних способів не підходить для одержання кількісних результатів аналізу без попередньої доробки проб, наприклад, шляхом розчинення або розбавлення проб. Як правило, ці способи також не підходять для того, щоб утворювати спектри, які піддаються кількісному аналізу крізь первинну упаковку (наприклад, зі скла або синтетичного матеріалу) і/або на дисперсних системах. Тільки відносно вузька ділянка довжини хвиль ближнього інфрачервоного випромінювання (NIR), яка простягається від 800 до 2500нм, може бути використана для обробки подібних поставлених задач.

Способи, в яких контролюються об'єкти, розміщені по транспортеру, тобто у реальному часі і по суті повністю, відомі у зв'язку із сортуванням сміття і сортуванням частинок з синтетичного матеріалу. Ці способи частково користуються ближньою інфрачервоною спектроскопією (NIR).

У заявці EP-B 1030740 розкритий спосіб для ідентифікації і сортування об'єктів, перемішуваних по транспортеру, зокрема, для сортування сміття, у якого характеристика матеріалу об'єктів реєструється спектроскопічно за допомогою пристрою для

вимірювання ближнього інфрачервоного випромінювання (NIR), і сортування відбувається залежно від результатів спектроскопії за допомогою видалення об'єктів з транспортера.

В Європейській патентній заявці EP-B 0696236 розкритий спосіб сортування частин із синтетичних речовин, у якого частини із синтетичних речовин транспортуються повз систему розпізнавання речовин, яка визначає сорти матеріалів за допомогою безконтактного сканування кожної частини речовини на вимірювальному стенді. Система розпізнавання речовин містить працюючий безконтактно датчик речовини, наприклад, мікрохвильовий датчик, датчик рентгенівського випромінювання або спектроскопічний датчик, працюючий у діапазоні ближнього інфрачервоного випромінювання.

При розфасуванні суспензій для фармацевтичних цілей внаслідок процесів розшарування під час розфасування можуть відбутися флуктуації. Ці флуктуації можуть привести до того, що частина розфасованих одиниць (наприклад, картриджів) має величини вмісту для активної субстанції (наприклад, інсуліну) або, відповідно, для допоміжних речовин (наприклад, протамінсульфату), які знаходяться за межами необхідної специфікації (наприклад, від 95,0 до 105,0% оголошеної величини для інсуліну).

Європейська патентна заявка EP-A 0887638 описує спосіб та обладнання для аналізу композиції рухомої проби, причому використовується джерело ближнього інфрачервоного випромінювання і виявляється NIR-світло, відбите пробю. Як проби аналізувалися таблетки або капсули на транспорті.

Для кількісного аналізу рідких проб принципово підходить хроматографія рідин високого тиску (HPLC, high pressure (performance) liquid chromatography). Контроль якості шляхом кількісного аналізу проб за допомогою HPLC має той недолік, що він є повільним і відбувається руйнівним способом. Він підходить тільки для вибіркового контролю якості. Для контролю, у якого кожна з розфасованих одиниць продукту повинна перевірятися на те, чи знаходиться вміст діючої речовини у межах необхідної специфікації, цей метод є непридатним.

У Дисертації Хеккерта (2001, Університет Ебехарта-Карла, Тюбінген) оцінюється NIR-метод для контролю фармацевтичних препаратів на пакувальній лінії. Метою роботи, зокрема, була оцінка спектрометра VisioNIR® (Uhlman Visio Tec GmbH, Laupheim). Оцінка була зроблена серед іншого за допомогою інсулінових суспензій.

У роботі Хеккерта було виявлене дифузне відбиття випроміненого NIR-світла. При цьому було проведено тільки якісне розрізнення трьох різних типів інсуліну, які розрізняються за своєю композицією з розчинного і кристалічного інсуліну. За допомогою спектральних відмінностей у необроблених або у похідних спектрах оцінювалося, чи є можливою ідентифікація окремих продуктів за допомогою NIR-спектрів. За допомогою аналізу головних компонентів (PCA) або VisioNIR®-оцінної статистики можна було на основі цих відмінностей

провести розпізнавання зразків. Кількісний аналіз не проводився. Вимірювання рідин (інсулінових суспензій) за допомогою VisioNIR®-спектрометра при інструментарії над пакувальною лінією було неможливе. Ефекти розсіювання на склі і у повітряному просторі над суспензією перешкождали достовірній зйомці спектра (див. дисертацію Хеккерта, яка цитується вище, стор.76, другий абзац).

Задачею винаходу є створення способу аналізу продуктів, які містять розчин або дисперсію, наприклад, для фармацевтичних цілей, за допомогою якого є можливим швидко кількісне визначення субстанцій, які містяться у розчині або дисперсії, і який не є інвазивним і працює без руйнування. Спосіб повинен, зокрема, підходити для аналізу великого числа одиниць продукту за одиницю часу, для того щоб, наприклад, застосовуватися для контролю композиції розчинів або дисперсій при їх розфасуванні у розфасовувальній установці або пакувальній лінії. Під контролем тут розуміється контроль у реальному часі, який по суті реєструє всі одиниці продукції.

Було несподівано встановлено, що спосіб для визначення кількісного складу продукту, зокрема рухомого продукту, може застосовуватися за допомогою наступних кроків:

опромінення продукту джерелом випромінювання у ближній інфрачервоній ділянці;

приймання випромінювання, яке відбивається або передається продуктом, і підготовка вихідного сигналу відповідно до інтенсивності прийнятого випромінювання при декількох різних довжинах хвиль;

визначення на основі вихідного сигналу за допомогою математичного методу, чи знаходиться продукт у межах попередньо визначених критеріїв цілісності чи ні.

Спосіб за винаходом відрізняється тим, що рухомий продукт містить розчин або гомогенну дисперсію, і на основі вихідного сигналу кількісно визначається вміст субстанції, яка міститься у дисперсії або розчині.

"Кількісно" у розумінні даного винаходу означає, що вміст, щонайменше, однієї субстанції, яка підлягає визначенню, у розчині або дисперсії у межах ділянки в цілому $\pm 3\%$, переважно $\pm 5\%$, особливо переважно $\pm 10\%$, зокрема $\pm 20\%$ заданої величини (визначається, наприклад, за допомогою галенової рецептури) може бути визначений однозначно і правильно. "Однозначно" - означає, що значення, які визначаються за допомогою способу за винаходом з відносним стандартним відхиленням не більшим 1,5%, переважно, не більшим ніж 1%, особливо переважно, не більшим ніж 0,5%, є надійними. При цьому як вірні, розглядаються контрольні величини, які визначаються за допомогою затвердженого і визнаного контрольного способу, наприклад, хроматографічного способу як HPLC, причому контрольна величина і величина, яка визначається за допомогою способу за винаходом, відрізняються одна від одної максимум на 5%, переважно, максимум на 3%, особливо переважно, максимум на 1%.

Продукт може містити будь-які розчини або дисперсії, звичайно у контейнері, прозорому для

NIR-випромінювання. Якщо продукт містить дисперсії, то, загалом, мова йде про рідку дисперсію, таку як емульсія або суспензія. Субстанція, яка міститься у дисперсії, вміст якої визначається за допомогою способу за винаходом, може існувати тільки у безперервній фазі або тільки у дисперсній фазі, або також окремо в обох фазах. У випадку з дисперсіями або розчинами мова може йти про фармацевтичні продукти, які містять діючу речовину у розчиненому і/або диспергованому вигляді. У субстанції, вміст якої повинен визначатися кількісно, мова може йти, наприклад, про фармацевтичну діючу речовину або про допоміжну речовину. Наприклад, у випадку з розчином мова може йти про інсуліновий розчин, а у випадку з дисперсією - про інсулінову суспензію, яка суспендує кристалічний або аморфний інсулін і, нарівні з цим, за необхідністю містить розчинений інсулін, як, наприклад, інсуліни NPH-типу (нейтральні протаміновмісні інсулінові приготування за Хагедорном), суміші NPH-інсулінів і розчинених інсулінів або інсуліново-цинкові суспензії. У випадку з інсулінами мова може йти, наприклад, про людський інсулін або його аналоги, змінені у генному або ферментативному відношенні.

Розчини або дисперсії можуть існувати у первинній упаковці, наприклад, у картриджах, ампулах або пляшках, наприклад, зі скла або синтетичного матеріалу. Вони можуть знаходитися на транспорті і досліджуватися під час процесу транспортування, наприклад, від розфасовувальної установки до пакувальної машини за допомогою способу за винаходом.

Спосіб згідно з винаходом може бути здійснений на установці для вимірювання показників відбиття або на установці для вимірювання трансмісії. У формі здійснення способу функціонування відбувається в установці для вимірювання трансмісії, тобто приймається випромінювання, передане через продукт.

Продукт, склад якого перевіряється, опромінюється за допомогою джерела випромінювання у діапазоні ближнього інфрачервоного випромінювання. Діапазон ближнього інфрачервоного випромінювання звичайно охоплює ділянку довжин хвиль від 800 до 2500 нм. Відповідними джерелами випромінювання є, наприклад, ртутні галогенові лампи.

Відбите або передане продуктом випромінювання приймається пристроєм приймання випромінювання. Відповідно до інтенсивності прийнятого випромінювання при декількох різних довжинах хвиль підготовляється вихідний сигнал. Це може статися таким чином, що прийняте випромінювання у спектрометрі розщеплюється на декілька довжин хвиль і виявляється фотодіодною матрицею. Струм від кожного фотодіода може бути інтегрований по заздалегідь вибраному періоду і потім перетворений у цифровий сигнал за допомогою аналого-цифрового (A/D) перетворювача.

Період інтегрування може бути запущений тригером, наприклад, світловим затвором залежно від положення рухомого продукту.

На основі підготовленого вихідного сигналу у різних довжин хвиль математичним способом кіль-

кісно визначається вміст, щонайменше, однієї субстанції, яка міститься у дисперсії або розчині. Відповідними математичними способами є способи для багатовимірного аналізу даних. Відповідні способи - це, наприклад, PLS-спосіб часткових найменших квадратів (partial least square) або аналіз головних компонентів (PCA). Подібні способи відомі фахівцям.

Математичні способи можуть використовувати вагові коефіцієнти для того, щоб скоротити при обчисленні вплив варіацій, які заважають і не пояснюються складом продукту у знятих NIR-спектрах, і підкреслювати спектральні ознаки, які не відрізняються між пробами продукту одного типу.

Звичайно калібрування здійснюється, щонайменше, один раз, у той час як склад, щонайменше, однієї субстанції у розчині або дисперсії визначається кількісно за допомогою альтернативного способу.

Переважаючим альтернативним способом, який застосовується для калібрування, є HPLC. Калібрування може повторюватися у регулярних інтервалах під час здійснення способу за винаходом.

У формі здійснення способу за винаходом застосовується математичний спосіб, описаний у патентній заявці EP-B 0887638 на сторінці 5, рядок 47 до сторінки 8, рядок 12. Відповідно до цього, європейська патентна заявка EP-B 0887638 у повному об'ємі приєднується до даного опису. В описаному там математичному способі застосовуються вагові коефіцієнти.

При цьому коректуються дані необроблених спектрів, які відтворюють інтенсивність випромінювання в інтервалах (приблизно 3,8 нм), причому одержується стандартне значення, яке є незалежним від характеристики спектрометра і пристрою приймання випромінювання. Калібровані таким чином інтенсивності згладжуються для того, щоб мінімізувати ефекти за допомогою шуму сигналу, причому застосовується функція згладжування Гаусса. Для мінімізації впливів, зумовлених системою, дані можуть автомасштабуватися. Для цього стандартизуються окремі інтенсивності спектра по всьому діапазону довжини хвиль на стандартне відхилення від нуля і дисперсію від одиниці. Завдяки утворенню 1-го відгалуження можуть бути виділені відмінності окремих спектрів відносно збільшення і спектральних ознак окремих проб продуктів. Замість 1-го відгалуження може бути також використане відгалуження 2 або 0.

Потім обчислюються відмінності між спектром моделі і спектром проби продукту (спектр проби) у кожній довжини хвилі. Якщо ці відмінності перевищують встановлену межу, то проба ідентифікується як така, що значно відрізняється від моделі.

Модель (master model) складається з набору калібрувальних даних декількох однакових проб різних типів продуктів, при цьому обчислюється середнє значення спектра. Якщо розглядають дисперсію моделі на точку вимірювання (довжина хвилі), то знаходять спектральні діапазони з дуже високими стандартними відхиленнями. Ці ділянки відображають мінливість калібрувальних проб (відносно їх однакового складу) щодо різних фак-

торів, які впливають, наприклад, відмінностей у склі або у положенні картриджа. Для того, щоб мінімізувати вплив цих варіацій, які заважають, розраховуються вагові коефіцієнти. Ці вагові коефіцієнти для спектральних діапазонів з невеликим стандартним відхиленням по величині перевищують вагові коефіцієнти для діапазонів з великим стандартним відхиленням. Ваговий коефіцієнт обчислюється зі стандартного відхилення інтервалу між величинами інтенсивності і величинами інтенсивності моделі для кожної довжини хвилі.

Потім за допомогою вагових коефіцієнтів розраховується евклідова кодова відстань кожного набору даних всередині набору даних калібрувальних проб. Середнє значення цієї величини відповідає стандартному відхиленню моделі. У кінці структури моделі обчислюється ще евклідова кодова відстань моделі. Ця величина вказується у стандартному відхиленні моделі як базова величина.

При здійсненні способу за винаходом, спектр, одержаний для кожної проби продукту, протиставляється спектру моделі. Для цього розраховується евклідова кодова відстань між інтенсивністю для кожної довжини хвилі і відповідною інтенсивністю для моделі, причому використовується ваговий коефіцієнт для кожної довжини хвилі. Вагові коефіцієнти, які застосовуються, визначалися при утворенні моделі. Результат використовується для обчислення евклідової кодової відстані проби. Вона вказується у стандартних відхиленнях моделі як базова величина.

Нарешті, величина евклідової кодової відстані проби порівнюється із встановленою граничною величиною. Гранична величина обчислюється із середньої евклідової кодової відстані моделі і ділянки імовірності.

За допомогою описаного вище математичного способу може бути перевірений склад розчинів і дисперсій. Якщо перевіряється склад дисперсій, то в особливо переважній формі здійснення способу на етапі визначення застосовуються ті вагові коефіцієнти, які були розраховані на основі розчину. При цьому розчин, на основі якого розраховувалися вагові коефіцієнти, містить переважно ту ж субстанцію, яка підлягає визначенню, що і дисперсія. У дисперсії ця субстанція може існувати у диспергованому і, додатково, у розчиненому вигляді, або частіше - між безперервною і дисперсною фазою.

Наприклад, інсулінові суспензії містять частку розчиненого інсуліну і частку суспендованого інсуліну кристалічної форми. Ця частка кристалічного інсуліну при постійному вмісті інсуліну може варіюватися у широких діапазонах. У цьому випадку може виявитися вигідніше використовувати на етапі визначення вагові коефіцієнти, які були визначені на основі чистого інсулінового розчину. При використанні вагових коефіцієнтів чистого розчину усувається вплив ефектів розсіювання, які були зумовлені суспендованими кристалами.

За допомогою описаних математичних оцінних способів може відбуватися аналіз продуктів на високій швидкості, наприклад, протягом тільки 5мс. Це дозволяє проаналізувати велике число продуктів протягом короткого проміжку часу. До

того ж способу не є інвазивним і може працювати безконтактно. Внаслідок цього, він дуже добре підходить, наприклад, для аналізу продуктів на пакувальній лінії або у поєднанні з установкою розфасування для картриджів або пляшок. Цей аналіз може відбуватися у реальному часі і реєструвати 100% продуктів, які транспортуються на пакувальній лінії. За допомогою способу за винаходом можуть бути проаналізовані один за одним, щонайменше, 3, переважно, щонайменше, 8 або навіть 50 продуктів за секунду. Тим самим він підходить, наприклад, для контролю одиниць продукту при виготовленні, розфасування і/або упакування розчинів і дисперсій для фармацевтичних цілей.

За допомогою способу за винаходом, наприклад, є можливим при розфасуванні розчинів або дисперсій для фармацевтичних цілей перейти від вибіркового контролю до 100% контролю.

Предметом даного винаходу є також апаратура для визначення кількісного вмісту, щонайменше, однієї субстанції у рухомому продукті, який включає розчин або дисперсію у резервуарі, яка включає

джерело випромінювання для опромінення продукту, яке випускає випромінювання у ближньому інфрачервоному діапазоні;

пристрій приймання випромінювання, який приймає відбите або передане продуктом випромінювання;

спектрометр для приймання випромінювання від пристрою приймання випромінювання і для підготовки вихідного сигналу відповідно до інтенсивності прийнятого випромінювання для декількох різних довжин хвиль;

пристрій для кількісного визначення на основі вихідного сигналу вмісту, щонайменше, однієї субстанції, яка міститься у дисперсії або розчині.

Пристрій приймання випромінювання може мати фокусувальну лінзу і світловідвід. Спектрометр може мати як детектор фотодіодну матрицю.

Апаратура переважно додатково має калібрувальний пристрій, за допомогою якого визначається кількісний вміст, щонайменше, однієї субстанції за альтернативним способом, наприклад, хроматографом рідин високого тиску.

Апаратура може надалі додатково мати сортувальний пристрій, за допомогою якого відсортовуються продукти, які не відповідають специфікації і які були визначені за допомогою способу за винаходом. Продуктами, які не відповідають специфікації, є ті продукти, які виходять за межі попередньо визначених критеріїв цілісності.

Якщо апаратура (також) застосовується для якісного аналізу дисперсій, то вона далі переважно включає пристрій для гомогенізації дисперсій, які підлягають якісному аналізу, до аналізу дисперсій. Дисперсії можуть, наприклад, гомогенізуватися у резервуарах за допомогою механізму струшування або механізму обертання. Але гомогенізація вже може бути досягнута за допомогою процесу розфасування.

Надалі, апаратура може мати пристрій для розпізнавання положення продукту, наприклад, систему відображення або світловий затвор.

Апаратура може використовуватися у поєднанні з пристроєм розфасування, в якому первинні упаковки наповнюються розчином або дисперсією. Апаратура також може бути складовою частиною подібного пристрою наповнення.

У формі здійснення винаходу підготовляється апаратура, яка працює при пропусканні, причому пристрій має світловод, який спрямовує випромінювання, яке випускається джерелом випромінювання, до місця знаходження продукту.

Далі винахід більш детально пояснюється з посиланням на фігури.

Фіг.1 схематично показує пристрій за винаходом, який працює при пропусканні. Пристрій включає джерело (1) випромінювання, наприклад, вольтфраміву галогенову лампу. Близьке інфрачервоне випромінювання, яке випускається джерелом випромінювання, колімується збиральною лінзою (2) і направляється до місця знаходження продукту (4) за допомогою світловоду (3). Продукт може бути, наприклад, скляним картриджем, який містить інсулінову суспензію і, наприклад, приходить від наповнювального пристрою, і який проводиться на транспортері повз кінець світловоду (3). Випромінювання, передане продуктом (4), колімується фокусувальною лінзою (5) і направляється на спектрометр (6) за допомогою світловоду. У спектрометрі (6) передане випромінювання, яке містить спектральну інформацію про просвічений продукт, розщеплюється за допомогою ґрат (7) на випромінювання різних довжин хвиль і виявляється фотодіодною матрицею (8). Інтенсивності, виявлені фотодіодною матрицею залежно від довжини хвилі, перетворюються за допомогою аналого-цифрового перетворювача (9) у цифрові сигнали і обробляються у пристрої (10) визначення, наприклад, персональному комп'ютері.

Приклад 1

Метою контролю наповнення інсуліном є кількісний контроль вмісту інсуліну у на 100% наповнених інсулінових ампулах. При цьому вміст інсуліну наповнених інсулінових суспензій повинен відрізнятися максимум на $\pm 5\%$ від оголошеної величини. Значення, які різко випадають, повинні бездоганно виявлятися.

Для імітації контролю наповнення інсуліном були розроблені калібрування з набором калібрувальних проб, які містили кристалічний інсулін Insuman Basal® у первинній упаковці (скляних картриджах), і потім досліджувалися проби продукту. Для калібрування застосовувалися інсулінові картриджі з точно відомим вмістом інсуліну від 90 до 120% заданого вмісту. Базові значення визначалися за допомогою способу HPLC. Перед вимірюваннями картриджі ретельно струшувалися для того, щоб існувала гомогенна суспензія.

Спектри інсуліну були зняті спектрометром з фотодіодною матрицею (MCS 511 NIR 1.7) при пропусканні. Діапазон довжин хвиль вимірювання складав від 960 до 1760 нм, причому оброблявся діапазон довжин хвиль від 960 до 1360 нм. Як джерело близького інфрачервоного випромінювання використовувалася 20Вт галогенова лампа. Спектрометр регулярно настроювався у відношенні до

базових стандартів. Як базова величина використовувався BG5 і BC9-фільтр.

Для попередньої обробки спектра вони були згладжені і стандартизовані. Використовувалися спектри у відгалуженні 0. При цьому у спектрах зберігалися розсіювальні властивості проб інсуліну.

Потім спектри оброблялися за допомогою методу багатовимірної оцінки. Як регресійний спосіб застосовувалася PLS-регресія (partial least square), але також можуть застосовуватися й інші методи багатовимірної оцінки. За допомогою регресії встановлюється математичний взаємозв'язок між спектральною інформацією проб інсуліну і вмістом інсуліну в них. За допомогою цього взаємозв'язку зі спектра невідомої проби можна пізніше обчислити вміст інсуліну цієї проби. Фіг.2 показує кореляцію між значеннями, виміряними за допомогою способу HPLC, і значеннями, обчисленими із трансмісійних спектрів близького інфрачервоного випромінювання, для загального вмісту інсуліну калібрувальних проб Basal®-Insulin (у процентах від заданого вмісту). Стає зрозуміло, що між значеннями, одержаними із NIR-спектрів, і значеннями, одержаними за допомогою способу HPLC, існує хороша кореляція.

Потім досліджувалися проби з процесу виробництва інсуліну. При цьому мова йшла про проби, які були одержані внаслідок звичайного виробничого процесу і були відхилені як не готові до експлуатації. З одержаних NIR-спектрів за допомогою рівняння множинної регресії був обчислений вміст інсуліну. Потім ті ж самі ампули були досліджені за допомогою способу HPLC.

Фіг.3 показує визначений способом HPLC загальний вміст інсуліну, Фіг.4 - загальний вміст інсуліну у досліджених пробах, визначеного із NIR-спектрів за допомогою описаного в описі способу аналізу (у Міжнародних Одиницях).

Значення, одержані із трансмісійних спектрів близького інфрачервоного випромінювання і за допомогою способу HPLC, показують хорошу відповідність. Стає зрозуміло, що значення, які різко випадають і які одержані за допомогою способу HPLC, можуть бути однозначно виявлені за допомогою згладжених і стандартизованих трансмісійних спектрів близького інфрачервоного випромінювання.

Приклад 2

Метою контролю наповнення інсуліном є кількісний контроль вмісту інсуліну у на 100% наповнених інсулінових ампулах. При цьому вміст інсуліну у заповнювальних інсулінових суспензіях повинен відрізнятися максимум на $\pm 5\%$ від оголошеної величини. Контроль повинен відбуватися або під час наповнення на переміщуваних інсулінових картриджах, або після наповнення на вже наповнених картриджах. В обох випадках вимірювання відбувається через первинну тару (скляний картридж) і у рухомому матеріалі.

Для імітації швидкостей, які існують при наповненні інсулінових картриджів, використовувалася оптична контрольна машина фірми EISA Machinery тип 288. Ця машина може бути укомплектована інсуліновими картриджами (суспензіями) і

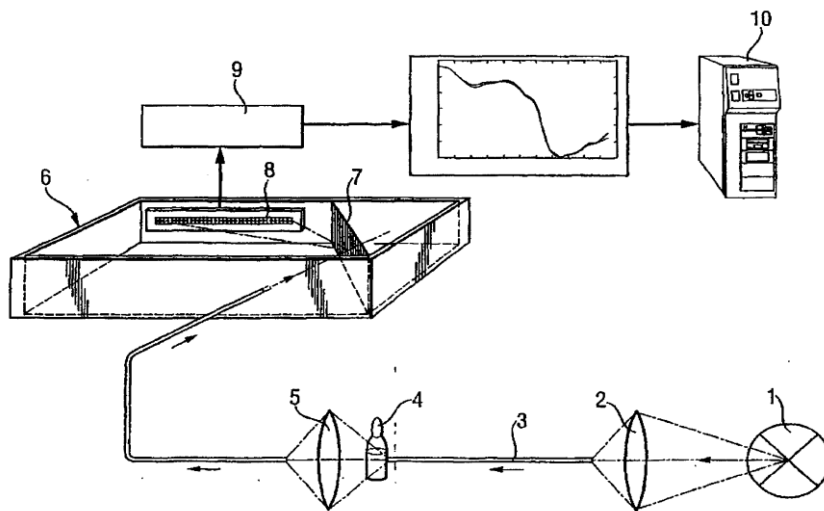
приводить картриджі в обертання таким чином, що гомогенна суспензія виникає за допомогою металевих кульок, які містяться у картриджі. У цю машину вбудована апаратура, яка вимірює ближнє інфрачервоне випромінювання і яка має конструкцію, порівнювану з конструкцією, зображеною на Фіг.1. Вимірювання відбувається у переміщуваному картриджі, який знаходиться в обертанні, при потужності 150 картриджів за хвилину. При цьому потрібно звернути увагу на те, що до моменту вимірювання існує гомогенна суспензія. Вбудована вимірювальна апаратура складається з 50-ватної галогенової лампи (Soma 12LL50), тримача для лампи із вбудованою фокусувальною лінзою (наприклад, Soma 20LL00), яка фокусує фокус випромінювання на центр інсулінового картриджа, другої фокусувальної лінзи (наприклад, Soma 80TC50), яка колімує передане випромінювання і направляє його по вводу (наприклад, Zeiss, Nr. 772571-9020-000) і світловоду (наприклад, Zeiss, CZ# 1050-724) на фотодіодний детектор (Zeiss MMS NIR №301261). На детекторі аналогові сигнали перетворюються у цифрові і зчитуються у текстовий файл. Усього випромінювання вимірюється на 128 фотодіодах у діапазоні приблизно від 900 до 1670нм. Момент вимірювання запускається через світловий затвор (Wenglor UM55PA2 & 083-101-202), який при проходженні картриджа через хід променів керує зйомкою спектра. Фотодіодний детектор налаштовується у день кожного вимірювання спочатку відносно спектралону.

За допомогою описаної апаратури вимірюються інсулінові приготування (суспензії) типу Insuman Basal, Insuman Comb 25 та Insuman Comb 50. Тривалість зйомки спектра становила 8 мілісекунд (мс).

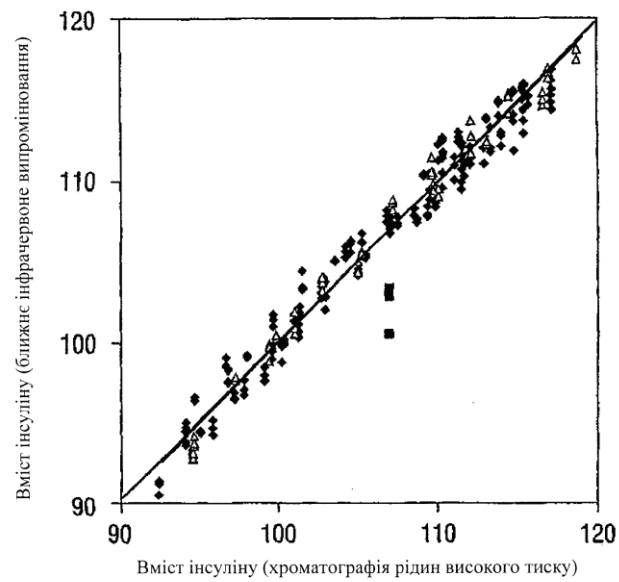
Аналіз спектрів інсуліну відбувався за допомогою описаного в описі способу у відношенні до спектрів моделі. Спектри моделі та їх мінливість були одержані шляхом вимірювання 8 картриджів, заповнених водою. Спектри моделі та інсуліну були згладжені і автомасштабовані. Потім при використанні вагових коефіцієнтів, які залежать від довжини хвилі, обчислювалася евклідова кодова відстань кожного спектра інсуліну від середнього спектра моделі.

Для кожного типу приготування Insuman Basal, Insuman Comb 25 і Insuman Comb 50 були виготовлені зразки різної концентрації і обчислювалися евклідові кодові відстані для спектра моделі. Залежність вмісту інсуліну від евклідової кодової відстані зображена на Фіг.5 на прикладі для різних типів приготування для Insuman Comb 25. Точність способу також виявляється, оскільки зображені 4 повторних вимірювання. Для кожного типу приготування одержується калібрувальна функція (Polynom 2. Grades), за допомогою якої евклідова кодова відстань може бути перерахована у вміст інсуліну. Після перерахування евклідової відстані у вміст інсуліну потрібно звернути увагу на два поправкових коефіцієнти. На вміст інсуліну повинна бути внесена поправка з урахуванням температури матеріалу, який вимірюється. Додатково може набрати сили фактор, який можна пояснити різними розподілами розмірів кристалів у суспензії. За рахунок цього вміст може бути співвіднесений у процентному відношенні з першими 20 результатами. Внаслідок цього одержують вміст у процентах заданої величини відносно перших картриджів одного розфасування. Одержаний вміст інсуліну може, з іншого боку, бути скоректований на коефіцієнт, який одержується зі співвідношення нескоректованої величини проби до паралельно виміряного вмісту інсуліну. На Фіг.6 цей поправковий коефіцієнт обчислюється для проби 16 і, наприклад, таким чином, оцінюється серія картриджів невідомого вмісту для інших типів приготувань для Insuman Comb 25. При цьому мова йде про проби, які одержані при стандартному процесі виготовлення і які були відхилені, як не готові до експлуатації. Поправковий коефіцієнт для температури не застосовувався, оскільки були відсутні відмінності у ході вимірювання. Інші зразки були проаналізовані вибірково за допомогою методу HPLC.

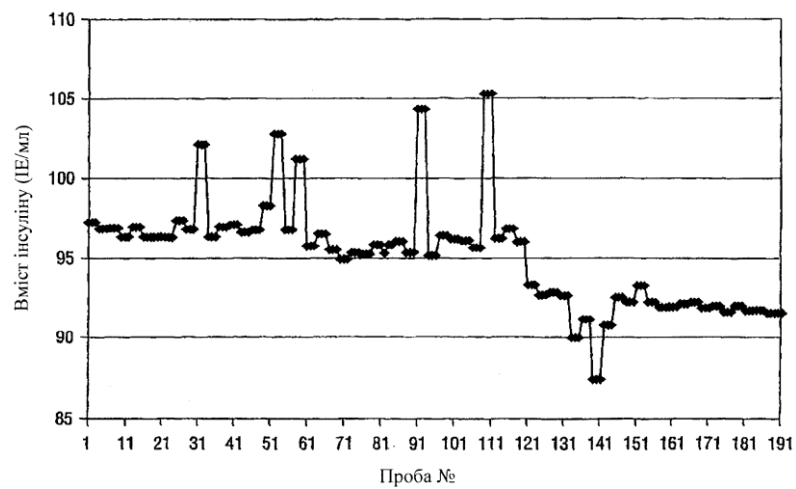
Можна визнати, що результати, одержані за допомогою способу за винаходом (чорні чотирикутники), співпадають з результатами, одержаними за звичайним способом (HPLC, чорні хрести). Можна однозначно і точно судити, чи знаходиться величина у межах від 95 до 105% або виходить за них.



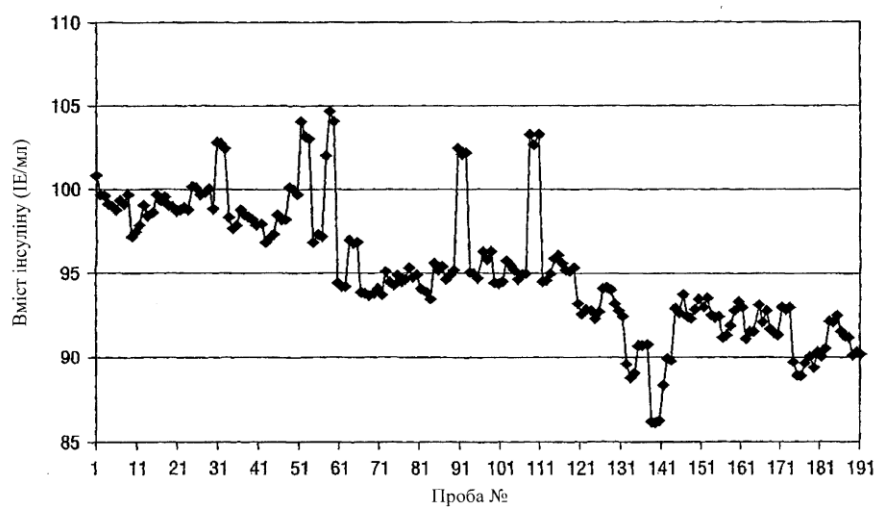
Фиг. 1



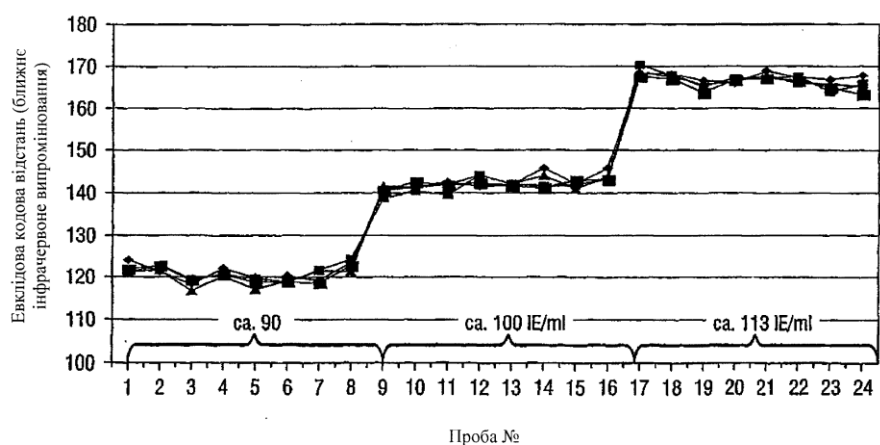
Фиг. 2



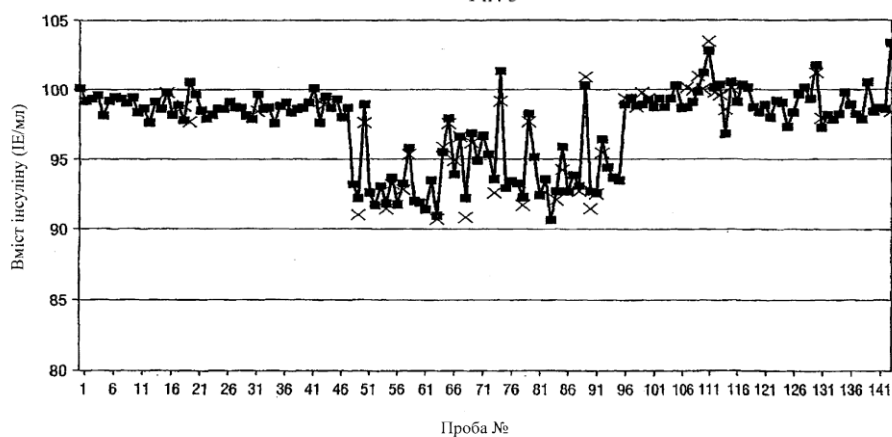
Фиг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6