

Подходы к анализу размера частиц для фармацевтических смесей и субстанций

Х. Ли, Э. Ванг

(Исследовательская лаборатория, Dandong Bettersize Instruments Ltd, КНР)

Улучшение качества лекарственных препаратов представляет собой один из основных принципов стратегии поступательного развития. В текущей ситуации, растворимость является одним из ключевых свойств, а размер частиц напрямую влияет на кривую растворимости. Тем не менее практически каждый производитель в настоящее время все еще сталкивается с путаницей при анализе размера частиц. Например, результаты при разных условиях эксперимента отличаются, но какие из них верны? Почему некоторые образцы дают разные значения у разных производителей оборудования? Чьи результаты ближе к «истине»?

1) Почему результаты отличаются у разных производителей?

В основном существуют две причины приводящие к разнице в результатах анализа. Одна из них связана с оптической схемой и алгоритмами расчета. Лазерный анализатор размера частиц вычисляет распределение частиц по размерам исходя из обратного расчета по теории Ми с использованием математической модели. При этом, разрабатывая оборудование, невозможно узнать, что выбранная модель всегда будет верна. Как определить, что положение детекторов в оптической схеме обоснованно и точно? Ответом будет использование стандартных сферических частиц с известным распределением для проверки! При этом создавая оптическую схему прибора каждый производитель закладывает свою модель и алгоритмы, которые базируются на сферической форме частиц. В общем случае, пятно рассеяния сферической частицы это концентрические круги, но дифракция на щели это серия полос.

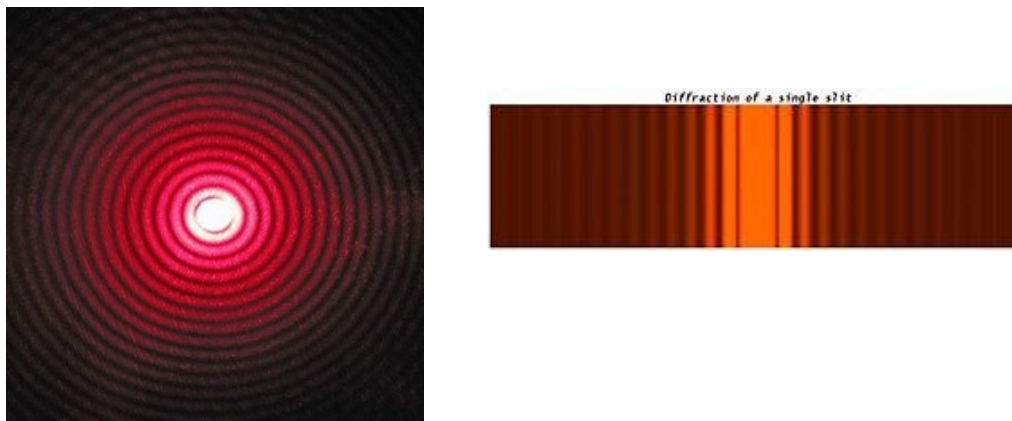


Рис.1. Дифракционная картина сферической частицы и вертикальной щели.

А как выглядят реальные частицы?

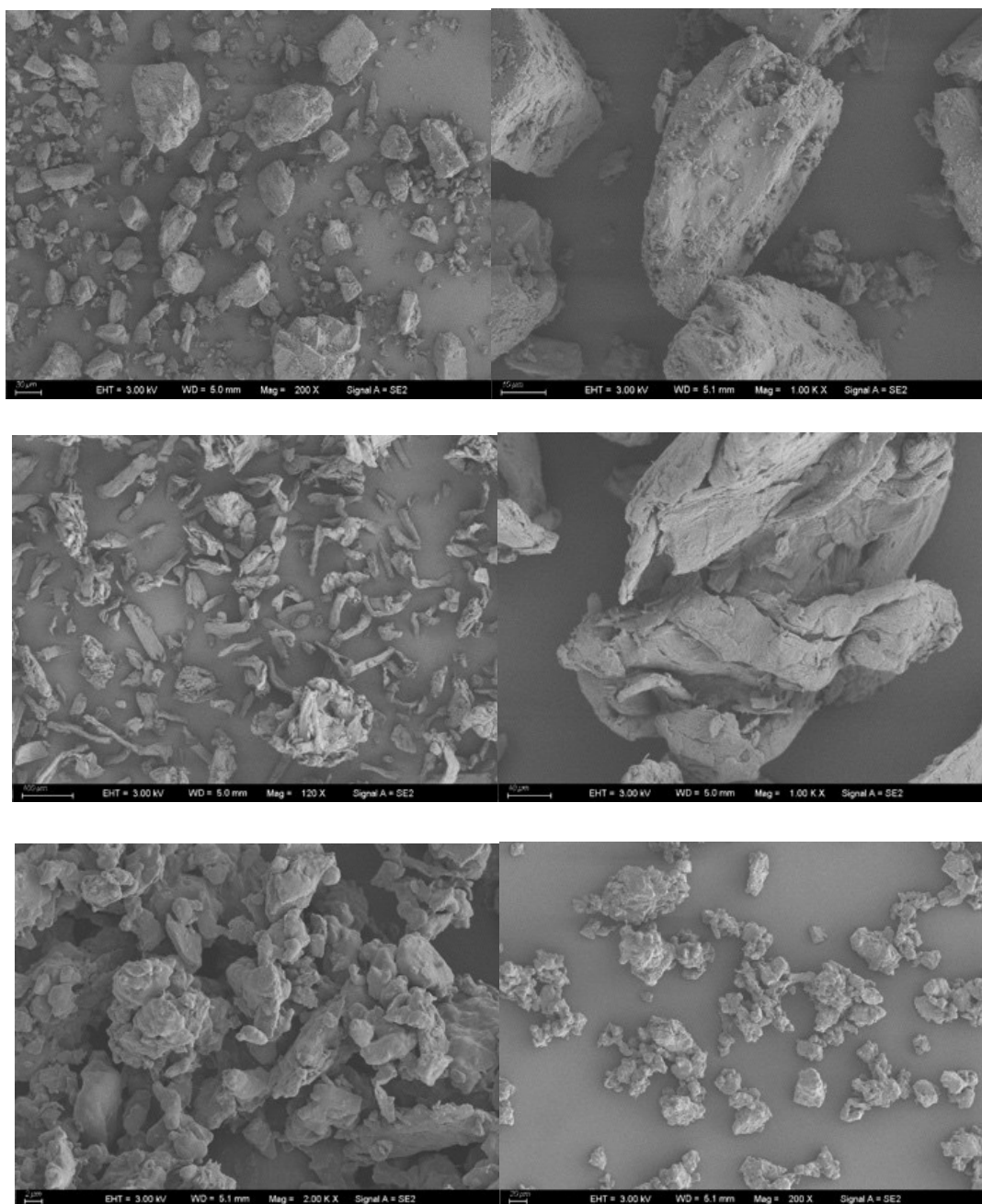


Рис.2. Лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, АФИ*(1) и АФИ (2)

В реальности мы наблюдаем самые разные формы частиц. Стержнеобразная микрокристаллическая целлюлоза. Агломераты лактозы. Неправильная форма частиц разных АФИ, сферические гранулы и прочее. Что подразумевает в свою очередь сложную форму дифракционного пятна. Поэтому разные модели будут давать разные результаты распределения частиц по размеру. По этой же причине результаты для сферических частиц

стандартного образца практически не отличаются для разных производителей оборудования, но результаты для реальных субстанций и фармацевтических препаратов отличаются. Кроме того существенную разницу может внести и процесс диспергирования. Существует два метода диспергирования частиц лекарственных препаратов для определения их размера — сухой и мокрый. Каждый прибор снабжен устройством, которое будет разбивать кусочки лекарственного препарата на индивидуальные «частицы» перед прохождением через измерительную систему. При этом благодаря конструкции и патентованным особенностям, количество получаемой образцом при этом энергии будет различно. Система циркуляции и перемешивания образца, скорость циркуляции и мощность ультразвуковой обработки могут быть совершенно различны. Даже если суммарная мощность совпадает, структура влияния отличается, что приводит к различиям реального влияния на частицы. И если мокрый метод позволяет уменьшить данную разницу за счет использования внешнего ультразвукового гомогенизатора, то у сухого метода такой возможности нет, потому, что сухая дисперсия сразу отправляется в прибор. Например в приборах Bettersize используется трубка Вентури для диспергирования образца. Другой производитель может проводить диспергирование порошка с использованием «торнадо» и отрицательного давления. Эта обработка будет отличаться по характеру, что приводит к риску разницы в результатах.

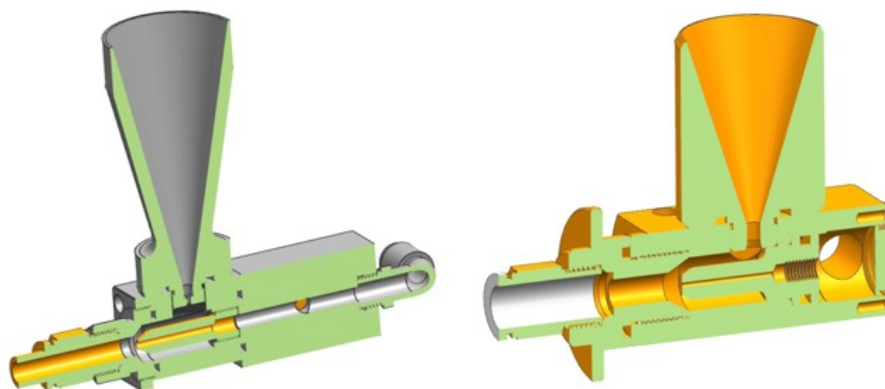


Рис.3. Две различные системы сухого диспергирования Bettersize.

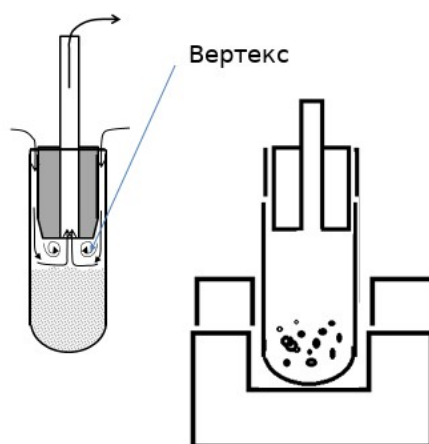


Рис.4. Система диспергирования другого производителя приборов.

С одной стороны — какая разница если любая схема разбивает образец на «одиночные частицы»? Разве не должны результаты совпадать? Да, должны, в теории. Но на практике это происходит далеко не всегда. Например, исходный вспомогательный порошок. Если его адгезия низка, текучесть великолепная, а распределение узкое, то результат будет одинаковым для сухого и мокрого методов. Но если Ваш порошок «довольно липкий», с «низкой подвижностью» и «широким распределением», Вы все еще верите, что результаты с разных приборов будут одинаковы? Может ли порошок из стеклянных микросфер дать те же результаты, что и лекарственный препарат? Именно по этой причине, выбирая сухой метод при анализе лекарственных препаратов, Вы должны понимать, что диспергирование образца может зависеть от конфигурации трубок, давления, и различия при применении приборов с различной схемой могут быть существенными.

Например, результаты измерения препарат против отложения солей на приборе производителя А с различными системами сухого диспергирования. В случае модели приставки номер 1 мы наблюдаем D50 равное около 20 мкм, тогда как при использовании приставки номер 2 получается D50 близкое к 80 мкм. А ведь если рассматривать разницу в D90 она будет еще существеннее! Можете Вы сделать вывод из этих результатов, какая именно система лучше? Нет, потому что нет способа доказать какой из результатов правильный. Все результаты были получены после титрования давлением, и имеют хорошую воспроизводимость. Кто-то может сказать, что результаты можно проверить методом анализа изображений. Однако, довольно трудно анализировать методом анализа изображений, если размер частиц начинается от меньше 1 мкм и доходит до нескольких сотен микрон, потому, что даже при одинаковом диапазоне, соотношение сторон может существенно отличаться. Так обстоят в настоящее время дела в сухом диспергировании.

2) Как быть с данной ситуацией если Вы производитель лекарственных препаратов или субстанций?

На данный момент нет производителя который может доказать что у него результаты «безупречны» и «близки к истине». Потому, что лактоза имеет не сферическую форму, это не стандартный образец, морфология различна и анализ методом микроскопии дает сходные результаты, можете ли Вы утверждать, что значение 8 мкм более точно чем 8.5 мкм?

Давайте сначала разберемся зачем вообще измерять размер этих частиц. Для этого существует две причины. Одна это то, что размер частиц имеет огромное влияние на процесс производства включая смешивание, таблетирование, растворение и биодоступность, т. е. нам необходимо контролировать размер частиц. Другая причина в том, что покупатель требует спецификации по гранулометрическому составу для сравнения данных. Если Вы поставщик, то нам нужно быть уверенными, что Ваши данные точны, и результаты соответствуют изменениям в производственном процессе.

Простой пример — возьмем исходный лекарственный препарат и дженерик. Сможет ли прибор показать разницу между ними? Лактоза из двух различных процессов производства будет различна, но сможет ли прибор уверенно различить препараты с достаточной точностью? Другими словами — может ли прибор показать разницу при исследовании двух разных образцов? Мы уже отметили, что для одного и того же образца бессмысленно сравнивать результаты разных производителей приборов. Таким образом нам необходимо

смотреть только воспроизводимость и не учитывать правильность? Конечно нет! Но что делать? Требуется хорошо проработать методологию верификации.

3) Как создать методологию верификации?

Методология предполагает выделение и изучение всех критичных качественных факторов, которые могут влиять на результат анализа, и далее воспроизводить и подтверждать данные факторы. После подтверждения условий, требуется провести серию проверок и кросс-верификаций.

Для фактора ультразвук мы можем проверить влияние разных времен обработки (1, 2, 3, 5 мин...) и разных величин мощности (30, 50, 100 Вт...) на результат. Для фактора затемнения мы можем изучать эффект различных затемнений (3%, 7%, 10%, 15%, 20%...) на результаты. Иногда, в зависимости от природы образца нужно также изучить фактор метода ввода пробы, скорости циркуляции, давление, рН, наличие ПАВ** и диспергента. И одновременно использовать другие методы (анализ изображений, сопротивление раствора и т. п.) для подтверждения правильности результатов.

4) Выбор между мокрым и сухим диспергированием?

Порошок можно измерять либо методом диспергирования в жидкости, либо распылением в воздухе под давлением, поэтому пользователи часто приходят в замешательство какой метод выбрать. Фактически оба эти метода могут быть использованы в фармакологии, но как осуществить выбор и уменьшить риск? Некоторые думают, что порошки обязательно измерять методом сухого диспергирования, так как мокрым методом может измениться кристаллическую структуру частиц, ПАВ приводит к образованию пузырей, при использовании органических растворителей их нужно утилизировать, факторы влияния трудно поддаются контролю. Метод сухого диспергирования легко «разбивает» агломераты, индивидуальные частицы «не разбиваются», и меньше факторов для контроля.

Люди, которые считают, что необходимо использовать мокрый метод, считают что сухой метод легко «разрушает» частицы, тонкие порошки «плохо диспергируются», и меньше рисков которые необходимо контролировать.

Обе точки зрения не являются объективными. Например — лекарство попадает в желудок и там сорбируется в жидкой среде. Почему же мы используем сухое диспергирование? С другой стороны бывает очень трудно подобрать хороший раствор или растворитель в качестве среды жидкого диспергирования. И что если ПАВ действительно образует пузыри? И что если для разных субстанций нужны разные растворители? Что если субстанция слегка растворима в растворителе?

Как правило производитель рекламирует прибор, который базируется на преимуществах их технологий. Как защититься от рекламы производителя оборудования? Учитывая, что конечный результат не является абсолютным мы должны выбирать метод диспергирования исходя из природы образца, условиях его использования и преимуществ и недостатков сухого и мокрого диспергирования. Каждое решение должно базироваться на фактах. И конечно, учитывать предыдущие практики и опыт исследователей из близких областей, что может сэкономить нам время.

Анализ распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции

Преимущества сухого метода	Преимущества мокрого метода
<ol style="list-style-type: none">1. Быстрота измерения2. Распыление в воздухе, не требуется подбор растворителя и диспергента3. Хорошая представительность пробы4. Простота измерения, мало факторов которые надо принимать во внимание5. Не требуется утилизировать отработанный растворитель	<ol style="list-style-type: none">1. Измерение происходит в циркуляционной системе2. Гибкий выбор способа диспергирования включая выбор растворителя, скорости перемешивания, ультразвук.3. Хороший выбор для мелких частиц4. Высокая стабильность результатов5. Широкий спектр применения
Недостатки сухого метода	Недостатки мокрого метода
<ol style="list-style-type: none">1. Плохо диспергируются мелкие порошки2. Риск разрушения частиц3. Результат зависит от конфигурации трубок4. Мало факторов контроля5. Трудно получить хорошую воспроизводимость.	<ol style="list-style-type: none">1. Утилизация растворителя2. Образец может растворяться или изменять среду3. Много факторов влияющих на результат.

С учетом постоянного роста контроля за качеством лекарственных препаратов, я надеюсь что наши фармацевтические компании смогут эффективно улучшить качество лекарств. Только качественные лекарственные препараты могут обеспечить стабильность работы современного общества.

Перевод на русский язык: ООО «БЕТТЕРСАЙЗ РУС»

* АФИ — Активный фармацевтический ингредиент (АФИ); лекарственное вещество; действующее вещество (*active pharmaceutical ingredient — API*)

** ПАВ — Поверхностно-активное вещество - химическое соединение, которое, концентрируясь на поверхности раздела фаз, вызывает снижение поверхностного натяжения.