



Роль гранулометрического состава в фармацевтическом производстве. Интеллектуальный анализ размера частиц с помощью Mastersizer 3000 от Malvern Instruments

Каждый, кто имеет отношение к разработке и производству фармпрепаратов, понимает роль гранулометрического анализа в определении свойств и эффективности различных составов. Понимание свойств и способность измерять и контролировать размер частиц препарата важны на всех этапах разработки и производства – с момента наработки состава и до определения критических параметров производственного процесса. В статье приводится краткий обзор одного из наиболее распространенных методов определения гранулометрического состава в фармацевтической отрасли – метода лазерной дифракции, а также его инструментального воплощения, Mastersizer 3000 от Malvern Instruments – инновационной разработки в сфере гранулометрии, презентация которой состоялась благодаря ООО «Новации», эксклюзивному представителю Malvern Instruments в Украине, в рамках Международной выставки-форума «ЛабКомплекс-2011»

Для чего же определять размер частиц?

Есть много веских причин, подтверждающих важность гранулометрического анализа, хотя они зависят от типа и состава препарата. С появлением новых систем доставки активного вещества на основе назальных, респираторных и трансдермальных составов наряду с традиционными таблетированными формами и суспензиями, возникла потребность в определении и контроле размера частиц. Например, в случае с препаратами в форме спреев, твердых дозированных форм или суспензий размер частиц может существенно влиять на биодоступность. Здесь определение размера частиц служит *in vitro* индикатором биодоступности, позволяя прогнозировать динамику высвобождения активного вещества. Размер частиц напрямую связан с растворимостью и, следовательно, с временем высвобождения активного вещества в кровоток. Для спреев, которые используются при лечении астмы, размер частиц коррелирует с местом осаждения активного вещества в дыхательных путях.

На примере большого количества препаратов было подтверждено влияние размеров частиц субстанции на параметры технологического процесса получения таблеточной массы и ее прессования. Так, для производства таблеток пипразинамида оптимально подходит субстанция с размером частиц от 100 до 300 мкм, а мелкодисперсный порошок с частицами до 50 мкм имеет высокую прочность и не проходит тест «Растворение». В свою очередь, порошки субстанций с размером частиц более 300 мкм плохо прессуются.

Важную роль размер частиц играет в определении стабильности. Подобным образом однородность смеси может быть связана с распределением частиц по размерам: частицы больших размеров – это проблема, в то время как мелкодисперсная смесь дает желаемый результат. В случаях, где это применимо, FDA рекомендует проводить гранулометричес-

кий анализ (Ref: IGH Topic Q6A: Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and drug products: chemical substances).

Метод лазерной дифракции является наиболее распространенным для анализа размера частиц в фармацевтической промышленности, он применяется как на стадии разработки, так и на этапе контроля качества. Метод основан на определении угла рассеивания пучка лазера при прохождении через него частиц разных размеров; при этом угол рассеивания напрямую зависит от размера частиц. Частицы больших размеров рассеивают свет на меньшие углы, но с большей интенсивностью, и, наоборот, частицы меньших размеров рассеивают свет на большие углы, но с меньшей интенсивностью. Например, если измеряется изменение интенсивности рассеивания как функция от угла, то распределение размеров частиц может быть рассчитано путем сопоставления измеренных данных из соответствующей модели распределения.

Будучи неdestructивным методом, лазерная дифракция может использоваться как для сухих, так и для влажных образцов. Поскольку метод извлекает данные размеров частиц из фундаментальных научных принципов, нет необходимости в калибровке; современное оборудование требует минимальных знаний для работы и обслуживания.

Мировым стандартом в анализе методом лазерной дифракции является компания Malvern Instruments (Великобритания) – новатор в разработке и внедрении этого метода.

Инновационная разработка компании – лазерный дифракционный анализатор размера частиц Mastersizer 3000, который устанавливает новые стандарты в мире оборудования для анализа размера частиц и предлагает:

- **самый широкий диапазон измерения размеров частиц:** от 10 нм до 3,5 мм с непревзойденным разрешением в субмикронном диапазоне размеров частиц;

- **высокую точность и воспроизводимость результатов:** скорость сбора данных в 10 кГц увеличивает воспроизводимость и обеспечивает высокую точность результатов даже для образцов с высокой полидисперсностью;
- **исключительную гибкость функционирования, минимальное участие оператора:** простота перехода между жидким и сухим диспергированием; автоматическая установка измерительной кюветы значительно упрощает эксплуатацию и техническое обслуживание лазерного анализатора размеров частиц;
- **передовую технологию сухого диспергирования:** новый модуль воздушного диспергирования Aero просто и надежно позволяет осуществлять диспергирование и подачу различных порошкообразных материалов – от хрупких и липких порошков до высокопрочных и абразивных материалов;
- **высококласное диспергирование в жидкости:** серия новых модулей жидкостного диспергирования Hydro, ориен-



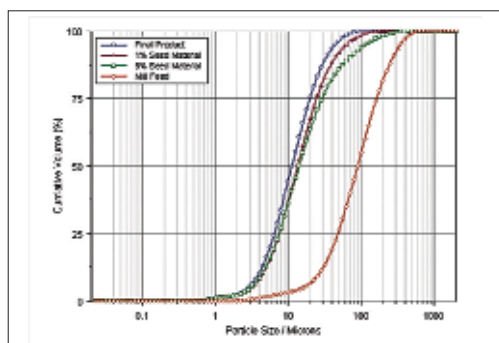


График 1. Определение крупных частиц в субстанции после помола

тированных на оптимальное и быстрое диспергирование образцов различных типов;

- **простое, интуитивно понятное и мощное программное обеспечение:** интеллектуально управляет каждым этапом измерения размера частиц, обеспечивая получение необходимых данных оптимальным способом;
- **оптимизацию каждого измерения размера частиц в режиме реального времени:**

вывод графиков тренда в режиме реального времени, непосредственно в процессе анализа размера частиц в соответствии со стандартами USP, EP, ISO.

Эти исключительные возможности дополнены экспертной технической и методической поддержкой высококвалифицированных специалистов глобальной сети представительств Malvern Instruments.

Ниже приведен пример анализа методом лазерной дифракции в действии (система Mastersizer 3000, Malvern Instruments).

Ключевой особенностью метода лазерной дифракции является возможность детектирования в образце частиц особо крупных размеров. Пример с помолом исходного сырья приведен на графике 1. В данном случае интерес представляет возможность определения крупных, не размолотых частиц в смеси, потому что это в результате влияет на однородность помола. Исходное сырье для помола состояло из частиц диаметром в среднем 90 микрон; вследствие се-

рии процедур измельчения средний диаметр уменьшился до 4 микрон. Для определения чувствительности метода лазерной дифракции к детектированию особо крупных частиц в продукт помола было добавлено небольшое количество исходного сырья. Как можно убедиться, метод лазерной дифракции в воплощении Mastersizer 3000 определил наличие неразмолотых частиц в количестве 1 % от массы образца.

Нет сомнений в том, что размер частиц является важным фактором, который необходимо учитывать при разработке и производстве новых фармацевтических продуктов. Размер частиц связан со многими важными параметрами, которые, в свою очередь, позволяют прогнозировать биодоступность. Метод лазерной дифракции предоставляет возможность мгновенной оценки гранулометрического состава в процессе разработки и контроля качества продукта. В комбинации с другими видами анализа, такими как определение реологических параметров, он вносит большой вклад в общее понимание природы продукта. ■

Контактная информация:

ООО «Новации» – эксклюзивный представитель Malvern Instruments в Украине

Украина, 02002, г. Киев,
ул. Марины Расковой, 23.
Тел.: +380 (44) 223-93-00,
факс: +380 (44) 223-93-11.
contact@novations.com.ua
www.novations.com.ua

