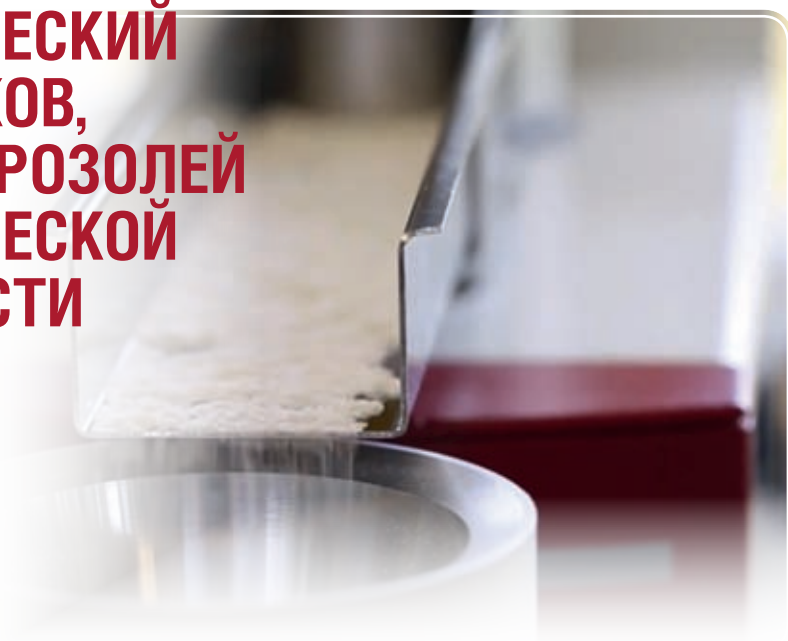


## ГРАНУЛОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОРОШКОВ, СУСПЕНЗИЙ И АЭРОЗОЛЕЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Таусенев Д.С., ООО «СимпатеК»



Размер и форма частиц активных фармацевтических субстанций и наполнителей оказывают решающее влияние на физико-химические свойства лекарственных препаратов с точки зрения биодоступности, скорости растворения и всасывания, дезинтеграции, таблетирования, равномерного распределения содержания АФИ и стабильности продукта. Анализ по размерам и форме частиц широко применяется в фармацевтической отрасли. Он необходим для контроля твердых дозированных форм, а также для полутвердых и жидкостных дозированных форм с нерастворенным активным ингредиентом. Модульные аналитические лазерные системы Sympatec предназначены для широкого спектра применения в исследовательских и технологических задачах фармацевтики. Анализаторы Sympatec применимы как в сыпучих, так и в жидкостных средах благодаря широкому модельному ряду модулей диспергирования и дозирования. Порошки, грануляты, твердые и капельные аэрозоли, а также суспензии и эмульсии могут быть измерены в их исходном агрегатном состоянии без дополнительной пробоподготовки.

### ИЗМЕРЕНИЕ ЧАСТИЦ АЭРОЗОЛЕЙ И СПРЕЕВ

Разработки фармацевтических препаратов с ингаляционными системами доставки в настоящее время набирают все большую актуальность. При ингаляционной терапии активные вещества вводятся в виде спрея или аэрозоля через дыхательные пути пациента. Небулайзер или ингалятор должен распылять дозированное количество лекарственного средства (ЛС) в строго определенную область дыхательных путей. Эффективность и направленность распыления, область слизистой, где будет адсорбироваться и действовать ЛС, а также биодоступность препарата напрямую зависят от размера частиц/капель аэрозоля.

Во время ингаляции активный ингредиент должен высвободиться от носителя, чтобы попасть в легкие. Следовательно, взаимодействие должно быть достаточно сильным, чтобы зафиксировать активный ингредиент на носителе во время производства, но достаточно слабым, чтобы отделить его во время ингаляции как можно более полно. Соответствующие конструкции порошковых ингаляторов должны генерировать частицы требуемого размера

и воспроизводимо доставлять намеченную дозировку с нужным распределением по размерам. Частицы от 3 до 5 мкм осаждаются преимущественно в центральных отделах легких и адсорбируются в бронхах, от 1 до 2 мкм – действуют как противовоспалительные активные ингредиенты в альвеолах. Частицы еще меньшего размера неэффективны, поскольку системно рассасываются или выдыхаются.

Лазерный дифракционный гранулометр HELOS с модулем диспергирования ингаляторов и аэрозолей INHALER (рис. 1), адаптируется практически к любому ингалятору отмеренной дозы под давлением (pMDI), одно или многодозовым порошковым ингаляторам (DPI), небулайзерам или ингаляторам мелкодисперсного тумана.

Вакуумный насос имитирует вдыхаемый воздух и создает вакуум в модуле INHALER, что



Рис. 1. Лазерный дифракционный гранулометр HELOS с адаптивной системой INHALER (источник: Sympatec GmbH).

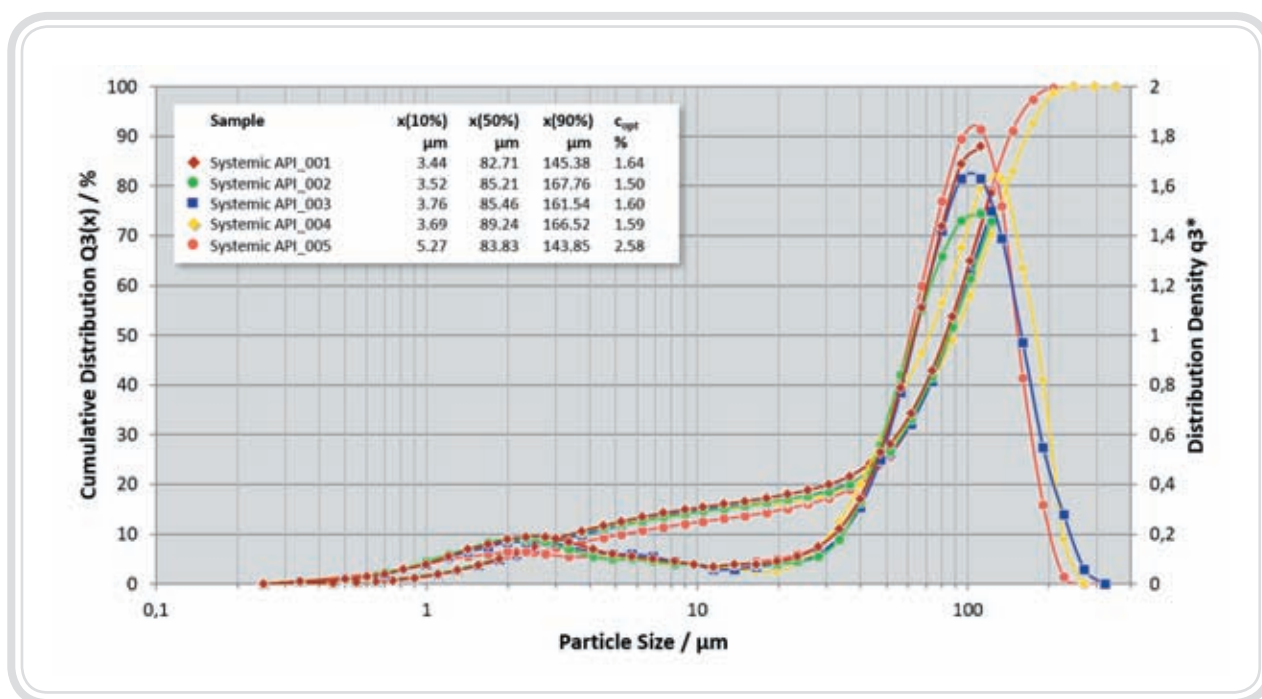


Рис. 2. Распределение по размерам частиц ингалянта системного действия | Фракция АФИ около 15 об.% со средним размером частиц около 2,5 мкм (источник: Sympatec GmbH).

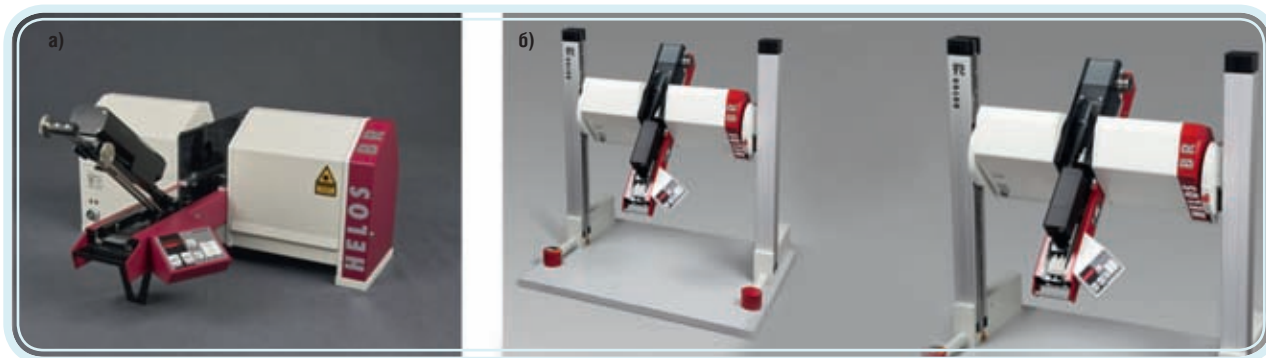


Рис.3. а) HELOS с модульной конструкцией SPRAYER; б) HELOS + SPRAYER с устройством имитации угла спрея ROTOR (источник: Sympatec GmbH).

обеспечивает контролируемый поток воздуха. Для ингаляторов с низким сопротивлением потока объемный расход определяется и контролируется с помощью измерения перепада давления в трубке Вентури. В ингаляторах с высоким сопротивлением потоку (обычно DPIs) контроль обеспечивается измерением абсолютного давления. Для каждого измерения регистрируются как объемный расход, так и температура окружающей среды, относительная влажность и любой наклон аппликатора.

С помощью углового соединительного элемента (индукционного порта) можно подключать различные типы импакторов (каскадный импактор Андерсена, ударный импактор нового поколения NGI) по пути движения потока. INHALER показывает высочайшую корреляцию результатов между данными методами.

Дифракционный гранулометр HELOS в считанные секунды с разрешением в 18 классов ниже 10 мкм определяет размер аэрозольных частиц, в то же время классифицируя вещества-носители. Это позволяет как количественно определить вдыхаемую фракцию активного фармацевтического ингредиента (АФИ), так и соотнести полученные результаты с измерениями каскадного импактора Андерсена или импактора нового поколения (NGI) при сопоставимых параметрах потока. Кроме того, высокая скорость сбора данных, до 2000 полных считываний в секунду, позволяет исследовать выброс ингалятора в динамике практически при любой скорости потока, поскольку калибровка в зависимости от потока не требуется. Основные параметры – расход и падение давления – контролируются программным обеспечением, а температура окружающей среды и относительная влажность записываются (рис. 2).

В сочетании с INHALER компактный лазерный дифракционный гранулометр HELOS дает воспроизводимый и разрешенный по времени анализ распределения размеров капель жидкости или частиц твердых аэрозолей с размером от 0,25 мкм до 875 мкм. Модульная конструкция INHALER предлагает оптимальные возможности для адаптации к различным типам pMDI, DPI, небулайзерам или ингаляторам Soft Mist. Для моделирования различных профилей дыхания можно проводить

измерения в зависимости от объемного расхода или абсолютного падения давления. Продолжительность вдоха и измерения выбираются произвольно.

Образование спрея зависит от множества различных параметров, и их необходимо учитывать и контролировать при настройке воспроизводимых условий измерения. Важные параметры запуска включают, например, силу и ускорение при использовании распылителя. Аналогичным образом, расстояние и ориентация распылителя по отношению к зоне измерения также влияют на результаты. Вместе с подвижным адаптером для спреев под давлением SPRAYER дифракционный гранулометр HELOS обеспечивает содержательный и воспроизводимый анализ распределения капель или твердых частиц по размерам в распылителях под давлением (рис. 3а). Аспирационное устройство обеспечивает создание условий ламинарного потока в зоне измерения и удаление распыляемого тумана. Ключевые параметры измерения и запуска, а также расстояние между распылительной насадкой и зоной измерения контролируются с помощью программного обеспечения, их можно сохранять в формате процедуры анализа.

Управляемые с помощью исполнительных механизмов процессы запуска помогают установить воспроизводимые методы измерения и избежать нежелательного смещения. Для пространственной ориентации распыления система HELOS + SPRAYER может быть установлена в устройство имитации угла спрея ROTOR, которое поднимает систему и вращает ее с шагом 5° до желаемого угла наклона от 0° до 90° (рис. 3б).

### АНАЛИЗ РАЗМЕРОВ ЧАСТИЦ СУХИХ ПОРОШКОВ

Исходные фармацевтические субстанции и промежуточные продукты обычно представлены в форме порошков, свойства которых определяют возможности их дальнейшей обработки и качество конечных препаратов. Наилучший и правильный результат анализа порошков достигается при их измерении в исходном агрегатном состоянии, а не в суспензии – не изменяется реальный размер частиц из-за взаимодействия с жидкостью, отсутствуют дорогостоящие реагенты и необходимость их утилизации.



Компания Sympatec GmbH – первооткрыватель в области технологии определения размеров сухих дисперсных частиц. Максимально эффективное диспергирование достигается с помощью модуля воздушного диспергирования сухих порошков RODOS (рис. 4). Уникальной особенностью RODOS является отсутствие соединительных шлангов для подачи порошка, отсутствие кювет и прочих конструкций, требующих тщательной очистки. Порошок с желоба VIBRI напрямую подается в стальную линию диспергирования и вылетает из нее ускоренным направленным свободным аэрозольным потоком. Образец в зоне измерения не контактирует ни со стеклами, ни со шлангами, а значит не может быть потерян или вызвать перекрестное загрязнение. Отсутствие в конструкции RODOS ограничивающих устройств – кювет для порошков или шлангов для транспортировки продукта, – позволяет RODOS уверенно разделять для точного измерения даже слипшиеся и ультрадисперсные порошки.

Дифракционный гранулометр HELOS при анализе сухих порошков охватывает широкий диапазон размеров – от субмикронных частиц до миллиметровых гранул (100 нм – 8750 мкм), и устанавливает высокие стандарты воспроизводимости, сопоставимости и точности анализа по размерам сухих частиц с предельно коротким временем измерения.

Превосходная воспроизводимость результатов анализа методом сухого диспергирования делает аналитическую систему Sympatec RODOS + HELOS лучшим выбором для анализа по размерам частиц на всех стадиях измельчения субстанции (рис. 5).

Для измерения небольших количеств дорогостоящих субстанций применяется модуль микродозирования ASPIROS/L. Герметичная стеклянная капсула с порошком исключает контакт между продуктом и окружающей средой и может быть подготовлена заранее. Капсула устанавливается в ASPIROS и образец подается

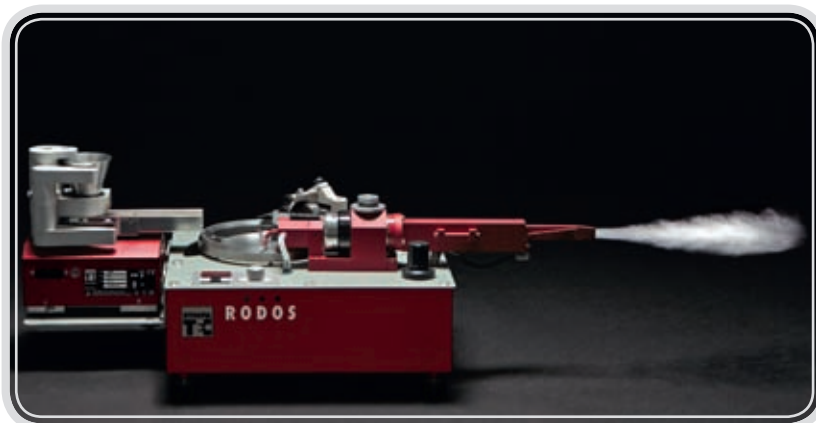


Рис.4. Уникальный модуль воздушного диспергирования порошков RODOS (источник: Sympatec GmbH).



Рис.5. HELOS/BR + RODOS/L (источник: Sympatec GmbH).

в инжектор линии диспергирования RODOS/L для анализа (рис. 5).

#### **ДИНАМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗОБРАЖЕНИЙ ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗМЕРОВ И ФОРМЫ ЧАСТИЦ**

Различия в качестве между партиями с одинаковым распределением частиц по размеру часто обусловлены различной формой частиц. Совокупные свойства продукта, такие как характеристики текучести, способность к таблетированию, скорость растворения и всасывания, однородность смеси, напрямую связаны с параметрами формы. Для проведения

анализа частиц по форме в широком диапазоне разработан динамический анализатор изображений Sympatec QICPIC. Модульный анализатор QICPIC определяет характеристики размеров и формы частиц для порошков, волокон, гранулятов или суспензий в микронном и миллиметровом диапазоне размеров – от 0.5 мкм до 34 мм.

Высокоскоростная камера высокого разрешения со скоростью до 500 кадров в секунду захватывает несколько миллионов частиц даже в быстрых потоках. Мощные алгоритмы обеспечивают значимые количественные распределения свойств частиц с высокой стати-



Рис.6. Динамический анализатор изображений QICPIC с комбинированной системой диспергирования порошковых и жидкостных продуктов OASIS (источник: Sympatec GmbH).

стической достоверностью в течение очень короткого времени (рис. 6). Иллюстративная, качественная информация об отдельных частицах представлена в галерее частиц.

Компоненты системы QICPIC также доступны для управления и контроля в процессе производства онлайн – поточный прибор PICTOS специально разработан для сухих и жидкостных продуктов и совмещает диспергирование и анализатор в едином надежном GMP-совместимом корпусе.

### СПЕКТРОСКОПИЯ КРОСС-КОРРЕЛЯЦИИ ФОТОНОВ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ

Область применения спектроскопии кросс-корреляции фотонов включает анализ размеров наночастиц, а также стабильность суспензий и эмульсий с наночастицами. Например, офтальмологические или парентеральные препараты должны соответствовать определенным требованиям в отношении максимального размера частиц. Приложения для технологии наноизмерений также можно найти в загрузке активных ингредиентов инновационных систем доставки нанолечарств. Для растущего числа трудно-растворимых кандидатов на активные ингредиенты наносуспензии открывают хорошие возможности для разработки составов, улучшающих биодоступность. Поскольку параметры окружающей среды влияют на рост размера частиц и, следовательно, на стабильность суспензий, по возможности следует использовать неразбавленные образцы для получения значимых результатов.

Анализатор размеров наночастиц NANOPHOX предназначен для определения размеров частиц в диапазоне от 0.5 нм до 10 мкм (рис. 7). Прибор может быть ис-



Рис.7. Анализатор размеров наночастиц и стабильности образцов NANOPHOX (источник: Sympatec GmbH).

пользован для ежедневного рутинного, но надежного гранулометрического анализа в любой лаборатории. В системе NANOPHOX для определения размера частиц в дополнение к обычной автоматической корреляции интенсивностей рассеянного света (фотонная корреляционная спектроскопия, PCS) используется перекрестная корреляция двух независимых сигналов (фотонная перекрестная корреляционная спектроскопия, PCCS). Это позволяет измерять суспензии с более высокими концентрациями в их первоначальном состоянии без сложной серии разбавлений и делает результаты измерения независимыми от концентрации исследуемого образца.

**Sympatec – The Particle People! ◆**



ООО «СимпатеК»

620142 Екатеринбург, ул. 8 Марта, 51,  
оф.505-А, БЦ «САММИТ»

+7 343 311 6147

russia@sympatec.com