

Высокоэффективные технологии измерения формы и размера частиц при разработке и обеспечении качества твердых лекарственных форм

Ключевые слова: характеристика частиц, рамановская спектроскопия, лазерная дифракция, дисперсия, динамическое светорассеяние (DLS)

Вступление

На протяжении многих лет размер частиц принято считать ключевым параметром при разработке и производстве широкого спектра фармацевтической продукции, поэтому данный параметр измеряется и контролируется на различных этапах, начиная от исследований и разработки до производства и контроля качества. В последние годы, с появлением быстрых и надежных технологий измерения, форма частиц приобрела аналогичное значение. Кроме того, с внедрением инициативы FDA по Технологии анализа процессов (*Process Analytical Technology – PAT*) особое внимание уделяется измерению формы частиц, а также их размеров как средствам, которые помогают лучше понимать технологические процессы и управлять ими. В данной статье рассматриваются причины, по которым количественное измерение формы частиц играет важную роль в фармацевтической промышленности, и роль данных измерений в достижении целей инициативы PAT. Также будут рассмотрены новые технологии анализа изображений от всемирно известного и признанного производителя аналитического оборудования Malvern Instruments, разработанные для характеристики формы и размеров частиц с высокой чувствительностью.

Инициатива FDA по Технологии анализа процессов (PAT)

Инициатива FDA по Технологии анализа процессов призвана улучшить Надлежащую производственную практику GMP посредством обеспечения нормативно-правовой базы для внедрения новых производственных технологий в

фармацевтической промышленности. Наряду со многими другими фармацевтическая промышленность испытывает сильное давление, связанное с необходимостью обеспечивать постоянный рост рынка, рентабельность и стоимость акций. Если к этому добавить относительно высокую стоимость производства, то качество фармацевтической продукции, эффективность процессов и их понимание становятся крайне важными вопросами. Конечная цель PAT заключается в расширении понимания производственных процессов, что в свою очередь приводит к применению дополнительных инструментов для контроля и управления, а значит, к повышению эффективности производства, сокращению доли отходов и снижению затрат.

В настоящее время управление многими производственными операциями базируется на предопределенных временными интервалами конечных точках, как, например, «перемешивать в течение 10 минут», «кристаллизовать в течение восьми часов» или «размалывать в течение заданного времени». Зачастую этих установленных временными рамками точек недостаточно для того, чтобы гарантировать заданное высокое качество продукции, и, как следствие, расходуется огромное количество времени и материальных ресурсов на исключение не соответствующих спецификации материалов до полной оптимизации процесса.

Сущность инициативы PAT заключается в инициировании внедрения новых аналитических технологий, которые могут обойти вопрос использования определенных временных конечных точек.

Новые конечные точки, такие как размер гранул, кристаллическая структура, однородность смеси и др., можно определить и измерить, что позволяет обеспечить гораздо более чувствительное управление процессами.

Другим важным моментом является то, что часто для управления процессами достаточно определить относительные различия, а не абсолютные значения. Поэтому ключевым этапом является определение наиболее важных параметров для того или иного образца или партии образцов. Таким образом, инициатива PAT призывает фармацевтические компании ответить на два ключевых вопроса: какие параметры относятся к критическим для обеспечения высокого качества продукции и каким образом проводить их измерение или контроль?

Характеристика частиц

В производстве и при разработке твердых лекарственных форм двумя наиболее критичными параметрами частиц являются размер и форма, хотя микроструктура поверхности, механические свойства и заряд могут определять все характеристики продукта в целом. Принимая это за отправную точку, полезно рассмотреть, каким образом могут быть определены размер и форма частиц, факторы, которые следует учитывать при выборе технологии измерения для конкретных областей применения, а также существующие в настоящее время технологии, позволяющие надежно и экономически эффективно измерять данные характеристики.

Анализ размера частиц

Если рассмотреть, как изменились средства определения свойств частиц за последние 30 лет, то можно увидеть четкую тенденцию к применению сложных технологий, обеспечивающих нас более глубокими знаниями. Параллельно

можно отметить изменение роли пользователя в лаборатории: от роли узкопрофильного специалиста до роли более широкой, междисциплинарной.

На базовом уровне традиционный и утвержденный Государственной фармакопеей Украины механический метод измерения размера частиц (статья 2.9.12), такой как ситовой анализ, сочетает в себе недорогую технологию наряду с простотой и легкостью интерпретации результатов. Однако выбор этого уровня простоты ограничен применимостью к различным типам образцов и лимитированным объемом информации, предоставляемой таким методом. В условиях агрессивного и быстро меняющегося рынка, инвестиции в более сложные оптические инструменты для сбора данных обеспечивают значительные конкурентные преимущества.

Развитие технологий, основанных на рассеянии света, таких как динамическое светорассеяние (DLS) и лазерная дифракция, навсегда изменило подход к измерению размеров частиц. Эти методы обеспечивают эффективное и надежное измерение распределения частиц по размерам, а также быстрый и простой анализ данных для широкого спектра типов образцов. В то время как метод DLS позволяет получить истинное распределение наноразмеров, которое требуется для характеристики многих биоматериалов (< 1 нм – 10 мкм), методом лазерной дифракции измеряется распределение частиц по размерам с охватом всего диапазона размеров в области интереса традиционной фар-

мацевтической разработки. Простой анализ в автономном режиме off-line, либо в режиме реального времени on-line позволяет использовать метод лазерной дифракции для обеспечения каждого этапа, начиная с цикла фармацевтической разработки до непрерывного контроля эффективности процессов в производстве и контроля качества конечной продукции. Благодаря своей скорости, надежности и высокой степени автоматизации, гранулометрический анализ методом лазерной дифракции стал одним из самых распространенных в мире способов измерения размеров частиц в различных отраслях промышленности (в том числе и фармацевтической) и принят ведущими фармакопееми мира, включая ГФУ (метод 2.9.31).

Высокий спрос на лазерные дифрактометрические анализаторы ведет к постоянному усовершенствованию данного измерительного оборудования, и в то время как производительность остается основным параметром, универсальность также является ключевой в конструкции прибора. Разработка быстрых и более эффективных методов диспергирования образцов позволяет увеличить пропускную способность анализаторов, а модульная конструкция и многофункциональное программное обеспечение гарантируют расширение возможностей для применения метода к различным объектам исследования.

С момента создания первого анализатора серии Mastersizer в 1988 году лидирующие позиции в области анализа размеров частиц методом лазерной дифракции за-

нимает компания Malvern Instruments. Приоритетами компании являются постоянное совершенствование технологии и расширение возможностей метода для оптимального решения прикладных задач более чем десяти тысяч пользователей Mastersizer во всем мире.

Новым этапом развития метода лазерной дифракции стала система Mastersizer 3000, появившаяся на рынке в конце 2011 года. Инновационный дизайн и технические решения Mastersizer 3000 обеспечивают скорость, точность и простоту анализа размеров частиц в широчайшем диапазоне, что открывает возможности для новых, ранее недоступных фармацевтических применений, начиная от характеристики субмикронных частиц (10 нм) до гранул размером в несколько миллиметров.

Более мощные источники света и достижения в области миниатюризации детекторов, в сочетании с высокоточной изогнутой оптической схемой, позволили достичь высочайшей производительности в приборе меньшего размера. В новом Mastersizer 3000 мощный твердотельный источник синего света, который используется для измерения частиц размером от 10 мкм, установлен на той же оси и использует те же детекторы, что и красный лазерный источник, предназначенный для измерения размеров более крупнодисперсных частиц. Это техническое решение не только увеличивает чувствительность при измерении мелких частиц, но и делает объединение данных рассеяния света от обоих источников более простым.



Рис. 1.

Лазерный дифракционный анализатор размера частиц Mastersizer 3000

- Широкий динамический диапазон: 10 нм – 3,5 мм.
- Частота регистрации данных: 10 кГц.
- Высокая скорость анализа.
- Полностью защищенная оптическая система.
- Простота перехода между жидкостным и сухим диспергированием.
- Автоматический контроль качества измерений.
- Точность и воспроизводимость лучше 1 %.
- Соответствие стандартам USP, EP, ISO.

Высокая скорость регистрации данных обеспечивает значительное увеличение объема анализируемой информации, что повышает воспроизводимость результатов измерений даже для полидисперсных образцов и сокращает время проведения анализа.

В системе Mastersizer 3000 полный спектр возможностей метода лазерной дифракции доступен каждому пользователю – как новичку, так и эксперту в области анализа размеров частиц. Система контекстного консультирования сопровождает пользователя на всех этапах работы – от разработки методики до проведения рутинных измерений. Мгновенное информирование об относительном стандартном отклонении позволяет узнать о достижении приемлемых критериев воспроизводимости (ISO 13320/USP) при разработке методики и сохранить оптимальные настройки измерения в СОП для дальнейшего автоматического использования в рутинной практике. Кроме того, функция контроля качества данных проводит оценку исходных данных, результатов измерения и предоставляет экспертное заключение в процессе измерения.

Хотя сегодня ни у кого уже не остается сомнений относительно огромного значения метода лазерной дифракции в фармацевтической промышленности, необходимо также отметить растущую потребность в методах, обеспечивающих получение более детальной информации о свойствах частиц. В последнее время с введением таких инициатив, как PAT и QbD (качество на этапе разработки), наблюдается тенденция к расширению понимания природы дисперсных материалов.

Важность измерения формы частиц

Очень часто компании, которые производят дисперсную продукцию, ставят перед собой задачу выявить и понять различия между партиями – как на стадии разработки, так и в целях контроля качества готовой продукции. В некоторых случаях анализ размера частиц дает достаточно данных для того, чтобы обнаружить различия, но в случаях, если в образцах раз-

мер частиц практически совпадает, для их дифференциации необходимо проводить измерения даже едва различимых вариаций по форме.

На рис. 1 показаны два дисперсных продукта, которые совершенно очевидно и однозначно различаются между собой при наблюдении под микроскопом. Хотя, используя множество других технологий измерения размеров частиц, для этих образцов можно получить полностью или практически идентичную картину распределения (показано ниже).

Существует большая вероятность, что поведение этих двух материалов при обработке на различных стадиях производственных процессов, а также в готовом продукте будет полностью отличаться. Например, текучесть, абразивность, прессуемость, растворимость (биодоступность) и другие свойства таких материалов будут существенно отличаться между собой, но данные, которые характеризуют только размер частиц, не позволяют определить разницу между этими образцами.

Для описания отличительных характеристик двух представленных образцов более подходящим было бы использовать параметры, которые описывают форму частиц.

Наиболее эффективным способом измерения формы частиц является метод визуализации, который основан на генерировании двумерной проекции профиля частицы. Для описания формы частиц используется множество параметров, которые позволяют сделать возможным как сам анализ, так и статистически релевантное сравнение. Чаще всего для описания формы используются такие параметры, как округлость, удлинение, выпуклость, относительное удлинение, и др. Например, параметр «округлость», который является характеристикой одновременно формы и контура, показывает, насколько близко форма частицы соотносится с идеальной сферой. Округлость определяется как соотношение длины окружности круга с той же площадью, что и частица, к фактическому периметру частицы. Частицы с округлостью, близкой к единице, по форме стремятся к идеальной сфере, тогда как

частицы со значением округлости, близким к нулю, имеют более сложную и неправильную форму. Распределение по округлости для двух образцов, представленных на рис. 2, имело бы совершенно иной вид и, следовательно, могло бы послужить более эффективным дифференциатором, нежели простое сравнение распределения по размерам частиц.

На рис. 3 показано изображение четырех партий фармацевтических наполнителей и, соответственно, распределение их выпуклости, которая служит параметром оценки формы частиц и является мерой их шероховатости или неровности поверхности. Выпуклость рассчитывается посредством деления периметра, измеренного по выпуклому контуру частицы, к фактическому периметру. Из распределения видно, что форма частиц трех партий приемлема для процесса таблетирования, тогда как четвертая партия существенно отличается и не может использоваться в производственном процессе. Если аналогичный случай будет выявлен на финальном этапе процесса, то такие ошибки, как правило, обходятся производителю очень дорого. Правильным решением было бы выявить несоответствие на более ранних стадиях, в идеале – при разработке технологии и входном контроле сырья, согласно соответствующим требованиям регламента к форме частиц.

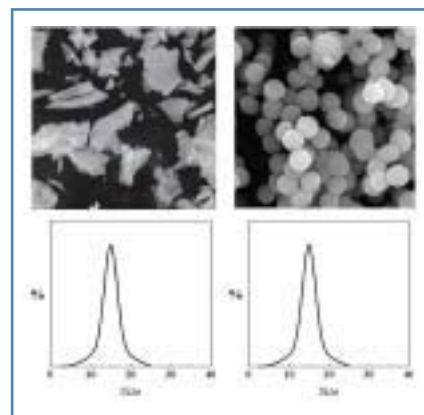


Рис. 2. Различающиеся по форме частиц образцы могут быть охарактеризованы как идентичные при использовании только распределения по размерам частиц

Традиционный метод микроскопии и ряд других методов измерения формы не позволяют выявить столь существенного различия между партиями, тогда как данные анализа изображения частиц показывают, что одна партия, которая оказалась непригодной для прессования, характеризуется более низким средним значением выпуклости. Таким образом, посредством анализа информации о форме частиц для отличающихся материалов вероятность отказа во время процесса таблетирования может быть заранее предсказана и вовремя предупреждена.

Приведенные на рис. 2 и 3 примеры наглядно демонстрируют, что анализ изображения частиц является эффективным и надежным способом ранней диагностики поведения и свойств различных дисперсных материалов – как на стадии производственного цикла, так и в готовой продукции.

Современные достижения в области цифровых изображений и мощность вычислительной техники позволили разработать автоматизированные системы визуализации и анализа изображений, которые обеспечивают получение информации как о размере, так и о форме от десятков до сотен тысяч отдельных частиц в образце. В сочетании со спектроскопией комбинационного рассеяния (рамановской спектроскопией) такие системы позволяют наряду с измерениями размера и формы дополнительно выполнять также и

химическую идентификацию частиц – и все с помощью одной измерительной платформы. Такие системы обеспечивают статистически значимые результаты, которые могут быть использованы для определения различий между отличающимися продуктами и помогают оптимизировать процессы в короткие сроки.

Автоматизированный анализ изображений – это прямая технология высокой разрешающей способности, которая может применяться для характеристики частиц размером от 0,5 мкм до нескольких мм. Изображения отдельных частиц «захватываются» из диспергированного образца и анализируются для определения размера, формы и других физических свойств. С автоматизированной системой обработки изображений статистически репрезентативное распределение строится из отдельных кадров, полученных от сотен тысяч частиц в одном измерении. Как и в случае использования метода микроскопии, метод автоматического анализа изображений позволяет пользователю визуально изучить частицы, но несомненным его преимуществом является высокая объективность данных, высокая скорость анализа и существенно большая статистическая точность «захвата» и анализа изображений.

В конце 2011 года компания Malvern Instruments представила на рынке аналитического оборудования новую высокочувствительную систему характеристики ча-

стиц Morphologi G3. Система обеспечивает получение высококачественной и статистически значимой информации о размере и форме частиц и сочетает в себе высококлассное аппаратное и программное обеспечение на единой интегрированной платформе, что обеспечивает высочайшую степень автоматизации измерительного процесса и надежности получаемых результатов.

Morphologi G3 позволяет легко определять размеры и форму частиц в диапазоне от 0,5 микрон до нескольких миллиметров, сочетая в одном приборе гибкость, необходимую для проведения исследовательских работ и возможность строгого соблюдения условий анализа, исключающего влияние оператора на результат, при решении задач контроля качества. В анализаторе используется метод статического анализа изображений для определения морфологических параметров каждой частицы. Встроенная система диспергирования образца и полная автоматизация процесса измерения делают Morphologi G3 идеальной заменой длительных и дорогостоящих ручных измерений. Интуитивно понятный интерфейс с возможностями разнообразного графического представления и классификации данных обеспечивает удобство проведения анализа результатов.

На базе анализатора Morphologi G3 разработана новая, усовершенствованная модель Morphologi G3-ID, которая обладает дополнительной

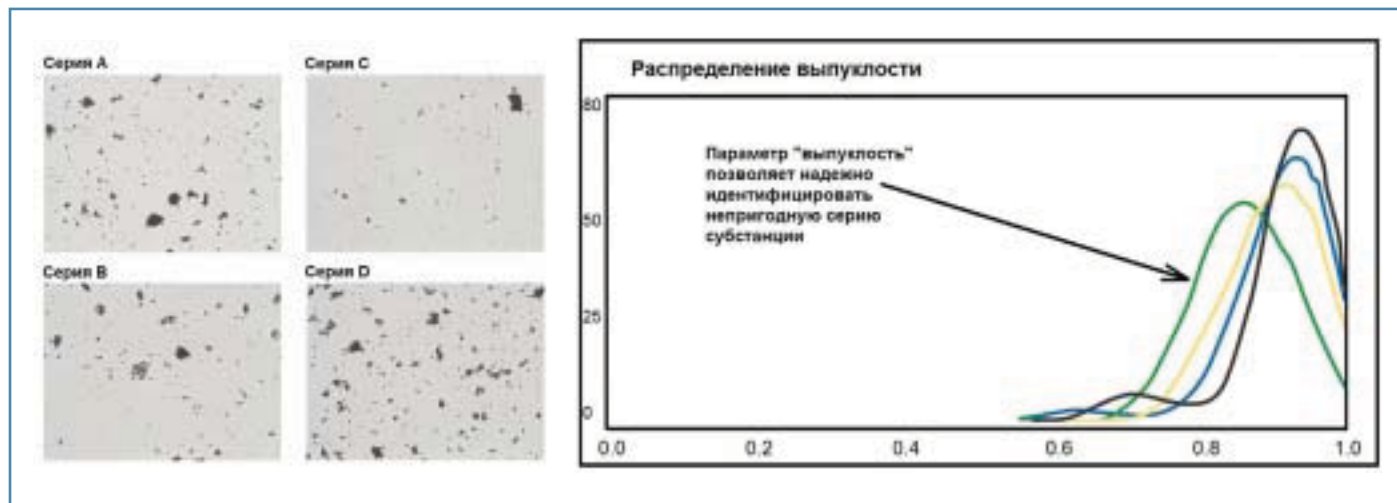


Рис. 3. Изображения партий фармацевтических наполнителей и соответствующее распределение выпуклости



Рис. 4. Morphologi G3 Malvern Instruments – анализатор формы и размера частиц

возможностью автоматизированного химического анализа частиц методом рамановской спектроскопии. Примененная технология позволяет проводить независимую характеризацию индивидуальных химических компонентов, присутствующих в смеси, а сам анализатор предназначен для автоматизации процесса и простоты использования. Стандартные операционные процедуры контролируют все аспекты измерений – от диспергирования образца до определения размера, формы и химического состава индивидуальных частиц, – позволяя выполнить автоматический выбор, нацеливание лазерного луча и химическую классификацию тысяч отдельных частиц.

Система Morphologi G3-ID идеально подходит для решения сложных задач характеристики частиц, в отношении которых информации о размере и форме недостаточно для понимания каких-либо процессов или оптимизации характеристик готовой продукции. Среди применений, для которых возможности системы Morphologi G3-ID с рамановским спектрометром представляют особые преимущества, можно назвать определение в смесях свойств частиц, принадлежащих определенным химическим компонентам (например, раз-

мер частиц АФИ в назальных спреях и ингаляторах, однородность перемешивания компонентов в смесях, идентификация неизвестных или подозрительных частиц в инъекционных или парентеральных продуктах, химическое подтверждение полиморфных изменений).

Выводы

Фармацевтическая промышленность и FDA признают необходимость применения высокотехнологичных и чувствительных аналитических методов для достижения более глубокого понимания процессов, что в результате привело к появлению инициативы PAT. Анализ размера и формы частиц является одной из технологий PAT, которая дает нам представление о производственном процессе посредством определения связей между отклонениями в технологическом процессе и конечными характеристиками готовой продукции. Анализ изображений – это технология, которая особенно подходит для определения размера и формы частиц. Благодаря высокому спросу на потребительском рынке, мощности вычислительной техники и современным технологиям цифровых камер, в настоящее время анализ изображений с точки зрения соотношения цена/производительность является экономически при-

- Стандартизированные протоколы измерений (СОП) повышают производительность и обеспечивают великолепную воспроизводимость результатов.
- Превосходное качество изображений – залог точного анализа.
- Встроенная система диспергирования образца с точной регулировкой давления автоматизирует пробоподготовку.
- Расширенный режим ручного управления микроскопом позволяет использовать его для решения других задач.
- Быстрый автоматический подсчет частиц на мембранных фильтрах.
- Интуитивно понятный интерфейс мощного программного обеспечения значительно упрощает представление визуальных и статистических результатов.

влекательным. Владея информацией о форме и размере частиц, можно точно определить конечную точку процесса (например, конкретный размер гранул или полиморфную форму). Кроме того, причины различий в поведении отдельных партий материалов могут быть систематически исследованы, что в конечном итоге позволит улучшить однородность выпускаемой продукции. Таким образом, характеристика частиц с использованием методов лазерной дифракции и анализа изображений является ценным инструментом для быстрого получения данных о размере и форме, а также для расширения области знаний о частицах. ■

Novations
LLC

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

