

Определение размеров частиц и их распределения в фармацевтической промышленности



Распределение размеров частиц активных ингредиентов и наполнителей является важной физической характеристикой веществ, используемых для создания фармацевтических препаратов. Размер и распределение частиц влияют на объемные свойства, технологию изготовления, стабильность и фармакологические свойства конечной продукции.

Хорошо прослеживается связь между размером частиц и характеристиками фармацевтической продукции препарата в отношении растворения, скорости усвоения и однородности содержимого. Уменьшение размеров частиц помогает подобрать состав нового химического соединения (НХС) с плохой растворимостью в воде. Анализ размеров и распределения частиц является неотъемлемой частью производства многих фармацевтических лекарственных форм, поэтому на некоторых стадиях процесса изготовления осуществляется контроль соотношения размеров частиц активного вещества и инертного наполнителя.

Продукция компании HORIBA Scientific призвана обеспечивать аналитическую поддержку, необходимую фармацевтическим компаниям для проведения достоверного анализа размеров систем частиц и их распределения.

Системы лазерной дифракции

Лазерная дифракция является наиболее популярным в фармацевтической промышленности методом анализа размеров и распределения частиц. Анализаторы размеров частиц LA-350 и LA-960, в основе работы которых заложен данный метод, являются наиболее быстрыми и простыми в использовании приборами. Системы лазерной дифракции HORIBA Scientific предлагают следующие уникальные преимущества:

- Соответствие Государственной Фармакопеи РФ XIII
- Динамический диапазон размеров измеряемых частиц 10 нм – 5.000 мкм
- Высокая повторяемость измерения при сухом методе диспергирования благодаря автоматическому управлению скоростью подачи порошка

Применение лазерной дифракции: измерение размеров частиц биополимеров, использующихся для доставки лекарственных средств

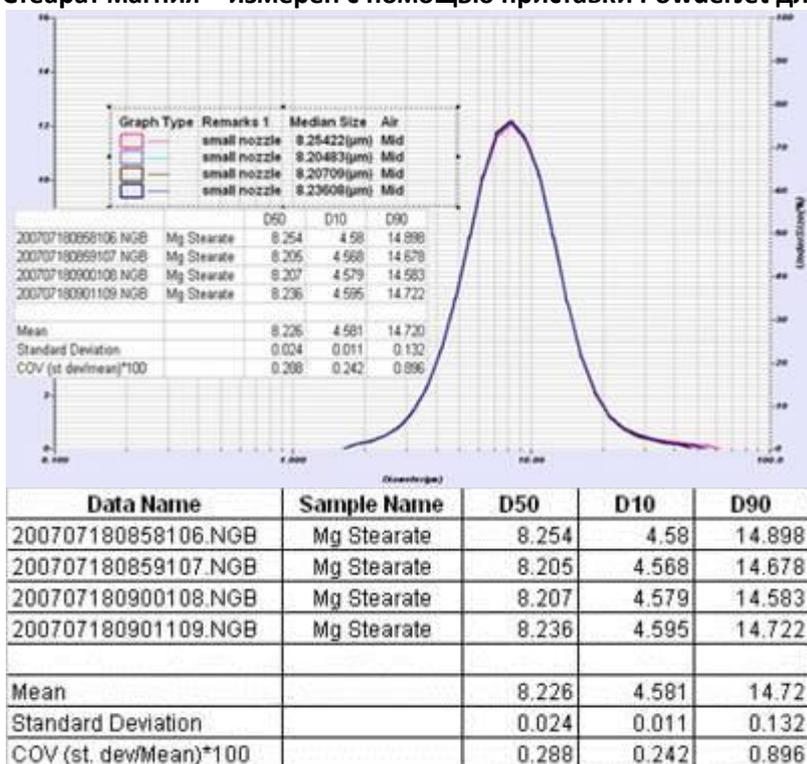
Анализ статического рассеяния с помощью метода лазерной дифракции, лежащий в основе анализаторов LA-960 и LA-350, подходит для изучения биоразлагаемых полимеров и полимолочных кислот (PLA), которые часто рассматриваются в качестве потенциальных носителей активного вещества с контролируемым высвобождением активного фармацевтического препарата. Наночастицы PLA часто находятся в диапазоне размеров 50-500 нм, поэтому возможно проведение анализа, как методом лазерной дифракции, так и методом динамического рассеяния света (DLS).

Но в случае наличия агрегатов размером более 1 мкм, лазерная дифракция более предпочтительна. Уникальная способность измерять частицы размером от 30 нм до 5000 мкм делает LA-960 одним из немногих приборов, который способен проводить измерения всего спектра используемых для доставки лекарственных наночастиц биополимеров.

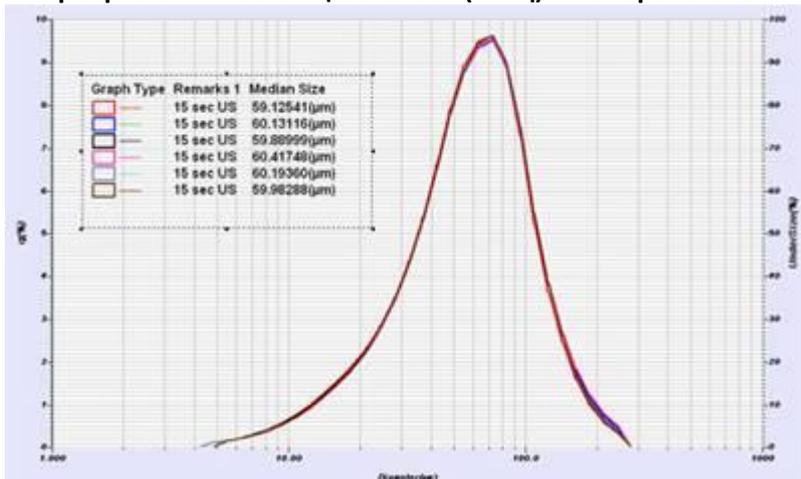
Применение лазерной дифракции: наполнители

Вспомогательным является неактивное вещество, используемое в качестве носителя активных ингредиентов лекарства. Кроме того, наполнители могут использоваться для облегчения процесса изготовления фармацевтического изделия. Два общих наполнителя - стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза - используются в качестве образцов для разработки методик измерения размеров частиц мокрым и сухим методом диспергирования. Пример данных, полученных с помощью анализатора LA-960, указывает на доступную высокую степень точности итоговых результатов при следовании структурированного подхода к разработке метода.

Стеарат магния – измерен с помощью приставки PowderJet для сухого диспергирования



Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) – измерена с помощью проточной ячейки



Data Name	Sample Name	D50	D10	D90	Comments
200707161438232.NGB	Avicel PH-101	59.125	22.221	114.93	15 sec US
200707161500243.NGB	Avicel PH-101	60.131	22.662	119.116	15 sec US
200707161507246.NGB	Avicel PH-101	59.89	22.392	117.452	15 sec US
200707161516249.NGB	Avicel PH-101	60.417	22.955	119.974	15 sec US
200707161523252.NGB	Avicel PH-101	60.194	22.785	117.289	15 sec US
200707161531255.NGB	Avicel PH-101	59.983	22.829	116.586	15 sec US
Mean		59.95667	22.63733	117.5578	
Standard Deviation		0.446191	0.278596	1.799955	
COV (st. dev/Mean)*100		0.74419	1.230691	1.531123	

Системы динамического рассеяния света

Динамическое рассеяние света является предпочтительным методом анализа частиц субмикронного размера. Анализатор HORIBA Scientific SZ-100 предназначен для измерения частицы размером от 0.3 нанометра до 8 микрон, дзета-потенциала и молекулярной массы. SZ-100 может использоваться для разработки и исследования липосом, дендримеров, подвижности белков, вирусов и вирусоподобных частиц.



Анализатор SZ-100 предназначен для измерения размеров частиц, дзета-потенциала и молекулярной массы.

Применение динамического рассеяния: изучение липосом

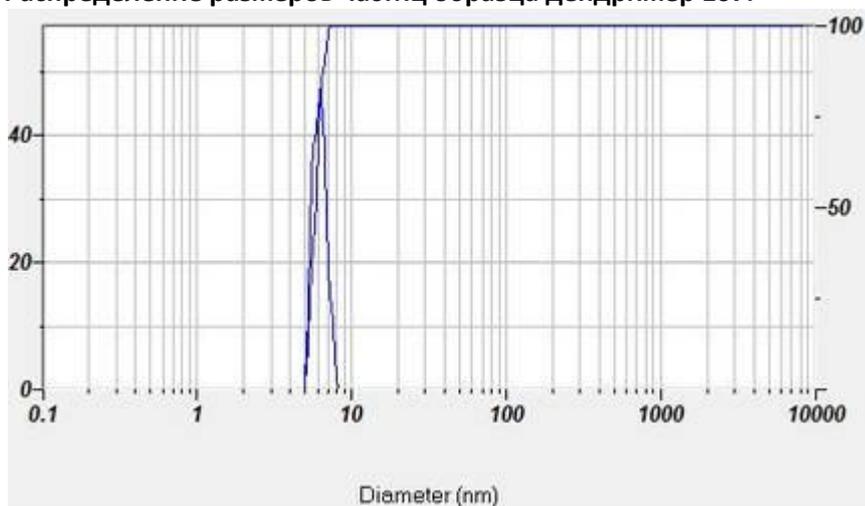
Липосомы представляют собой двухслойные везикулы фосфолипидов, полученных из природных или искусственных материалов. В фармацевтической промышленности липосомы используются в качестве носителей химиотерапевтических препаратов в область опухоли при лечении злокачественных образований. Количество и размер лекарственного средства, загруженного в липосомы, играют центральную роль в фармакокинетических и фармакодинамических параметров препарата. Поэтому точное и быстрое измерение размера липосом имеет важное значение при разработке новых эффективных систем доставки лекарственных средств.

Применение динамического рассеяния: дендримеры

Периодически разветвленные молекулы дендримеров, как правило, имеют центральную симметрию и часто принимают сферическую трехмерную морфологию. Дендримеры обычно содержат одну центральную группу с химической адресацией - «фокальную точку», и классифицируются по генерации, которая соответствует числу циклов разветвлений, выполняющихся в процессе синтеза. Например, если дендример создается методом конвергентного синтеза, а реакция ветвления проводится три раза, то в результате появляется дендример третьего поколения. Каждая успешная последующая генерация имеет молекулярный вес примерно в два раза больше предыдущего поколения. На поверхности дендримеров более высокого поколения имеется большее количество функциональных групп, которые в дальнейшем могут быть использованы для адаптации молекулы к конкретному применению.

Для демонстрации возможностей анализатора HORIBA Scientific SZ-100 измерено два коммерчески доступных вида дендримера в растворе MeOH: DNT-107 и DNT-189.

Распределение размеров частиц образца дендример 107.



Measurement Type	: Particle Size
Sample Name	: Dendrimer107
Scattering Angle	: 90
Temperature of the Holder	: 24.9 °C
Dispersion Medium Viscosity	: 0.897 mPa·s
Transmission Intensity before Meas.	: 31692
Distribution Form	: Standard
Distribution Form(Dispersity)	: ---
Representation of Result	: Scattering Light Intensity

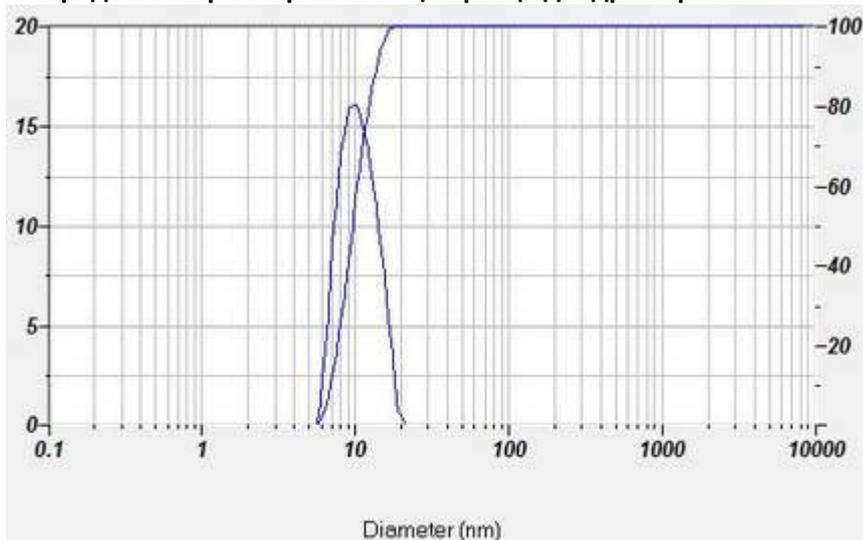
Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	1.00	5.8 nm	0.5 nm	5.8 nm
2	---	--- nm	--- nm	--- nm
3	---	--- nm	--- nm	--- nm
Total	1.00	5.8 nm	0.5 nm	5.8 nm

Cumulant Operations

Z-Average : 6.8 nm

Распределение размеров частиц образца дендример 189.



Sample Name	: Dendrimer189
Scattering Angle	: 90
Temperature of the Holder	: 25.0 °C
Dispersion Medium Viscosity	: 0.552 mPa·s
Transmission Intensity before Meas.	: 31443
Distribution Form	: Standard
Distribution Form(Dispersity)	: ---
Representation of Result	: Scattering Light Intensity

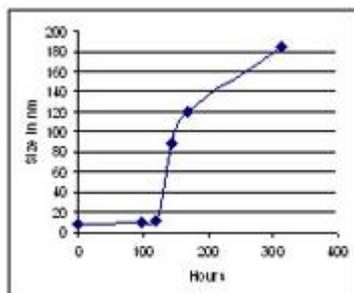
Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	1.00	10.1 nm	2.6 nm	9.7 nm
2	---	--- nm	--- nm	--- nm
3	---	--- nm	--- nm	--- nm
Total	1.00	10.1 nm	2.6 nm	9.7 nm

Cumulant Operations

Z-Average : 9.3 nm

Применение динамического рассеяния: агрегация белка



Исследование агрегации белков заключается в изучении широкого спектра взаимодействий и механизмов. Многие исследования в данной предметной области связаны с изучением агрегации MIS-свернутых белков, которые, как считается, несут ответственность за многие дегенеративные заболевания. Так как агрегация обычно приводит к физическому изменению размера белка, анализ размеров частиц с помощью систем динамического рассеяния HORIBA Scientific SZ-100 является особенно полезной методикой изучения агрегации белков.

Применение динамического рассеяния: вирусы

Вирусные частицы состоят из нескольких компонентов: генетический материал (ДНК или РНК), белковая оболочка, которая защищает эти гены, а в некоторых случаях и липидная оболочка, окружающая белковую оболочку, в случае, если частица находится вне клетки. Размер вирусов составляет от нескольких десятков до нескольких сотен нанометров, что составляет от 1/100 до 1/1000 клетки (от нескольких микрометров до нескольких десятков микрометров) любого другого живого организма. В настоящее время процесс производства вакцины против гриппа состоит из трех этапов: выращивание вируса в оплодотворенных яйцах, размножение и последующая дезактивация.

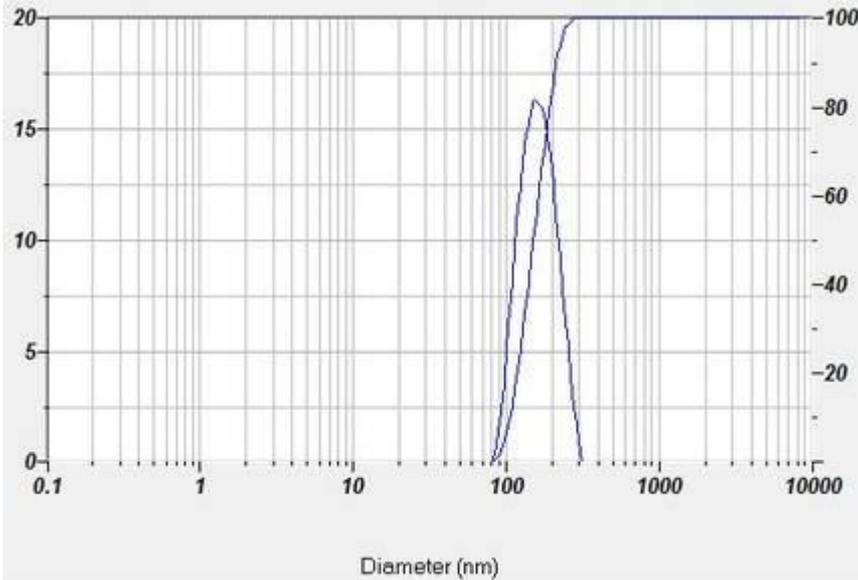
Применение динамического рассеяния: вирусоподобные частицы

Вирусоподобные частицы предназначены для имитации поведения вируса, хоть и не содержат генетический материал. Благодаря сходству (особенно касательно структуры), такие частицы особенно полезны при изучении поведения вируса и разработке вакцин. Размер вирусоподобных частиц практически соответствует размеру вирусов и может быть измерен, как с помощью системы динамического рассеяния света (SZ-100), так и с помощью метода лазерной дифракции (LA-350 и LA-960). Способность системы лазерной дифракции измерять частицы размером от сотни нанометров до тысяч микрон делает её особенно подходящей для разработки вирусоподобных частиц. Также это связано с тем, что в зависимости от того, каким методом изготавливаются такие частицы, вполне возможно, что в образце будут присутствовать фрагменты исходного материала большего размера. Размер таких частиц может быть либо слишком большим, либо иметь слишком сложное распределение для менее точного, по сравнению с лазерной дифракцией, метода динамического рассеяния.

Анализатор же размеров наночастиц SZ-100 успешно применяется для проведения высокоточного анализа прозрачных биочастиц, таких как вирусы гриппа и вакцины. Как правило, диаметр любой биочастицы, определенный с помощью метода анализа динамического рассеяния, больше чем на снимке электронного микроскопа. Причина этого заключается в том, что белки вокруг ячейки перемещаются вместе с гидратами, в результате чего частицы встречают сопротивление, которое, в свою очередь, и является причиной получения больших значений размеров частиц с помощью метода динамического рассеяния.

Ниже представлены результаты измерения размеров вируса гриппа. Средний размер частиц составляет 127.6 нм. Измерение производилось в стандартной стеклянной ячейке с углом детектирования рассеяния 90 градусов.

Распределение размеров частиц вируса гриппа, полученное с помощью анализатора HORIBA SZ-100.



Sample Name : Virus
Scattering Angle : 90
Temperature of the Holder : 25.1 °C
Dispersion Medium Viscosity : 0.893 mPa·s
Transmission Intensity before Meas. : 32408
Distribution Form : Standard
Distribution Form(Dispersity) : Polydisperse
Representation of Result : Scattering Light Intensity

Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	1.00	156.3 nm	41.3 nm	143.3 nm
2	---	--- nm	--- nm	--- nm
3	---	--- nm	--- nm	--- nm
Total	1.00	156.3 nm	41.3 nm	143.3 nm

Cumulant Operations

Z-Average : 127.6 nm