

Определение размера частиц безрецептурного препарата с медленным высвобождением с помощью лазерной дифракции и анализа изображений

Прибор: SYNC

SL-AN-61 Rev. C

Вступление

Лекарственная форма с модифицированным высвобождением относится к измерениям лекарственных средств с медленным высвобождением после его приема внутрь. Это продлевает действие препарата, так что нет необходимости в многократных дозах. Существует несколько доступных терминов для описания “лекарств с замедленным высвобождением”, таких как длительное действие, пролонгированное действие, замедленное действие и контролируемое высвобождение. Длительного действия предназначены для высвобождения препарата с определенной скоростью для поддержания концентрации с минимальными побочными эффектами. (Липосомы представляют собой одну из форм такого контроля высвобождения. Для получения информации об измерениях липосом, пожалуйста, см. Microtrac.com Пример по применению SL-AN-07 “Высококонцентрированные суспензии липосом и мицелл: Измерение методом динамического светорассеяния”). Длительное действие обеспечивает немедленное высвобождение препарата для быстрого эффекта, а затем следует медленное высвобождение оставшейся дозы. Уровни препарата увеличиваются, но концентрации не поддерживаются постоянными. С другой стороны, контролируемое высвобождение предназначено для обеспечения постоянного высвобождения и поддержания концентрации с течением времени и применения терапевтического действия в определенном месте. Длительное действие может рассматриваться как контролируемое высвобождение в зависимости от назначения и свойств.

Гидроксипропилметилцеллюлоза обычно используется в качестве информации о капсуле. Она обеспечивает гидрофильный барьер, который может расширяться при контакте с водной средой. Расширение полимера обеспечивает часть феномена контроля высвобождения, поскольку вода может проникать в капсулу и начинать растворение лекарственного средства, которое диффундирует из капсулы. Нерастворимые компоненты остаются внутри капсулы до тех пор, пока не произойдет полное растворение полимера. Таким образом, система обеспечивает системный подход, при котором капсула смачивается, гидратируется и, наконец, растворяется, в то время как одновременно различные лекарственные средства высвобождаются путем диффузии через гидратированный гель или после полного растворения капсулы.

Настоящие эксперименты описывают информацию, полученную о безрецептурном препарате против изжоги с замедленным высвобождением. Для целей эксперимента капсулу аккуратно разрезали пополам, чтобы высвободить содержимое капсулы. Для каждого эксперимента использовали несколько капсул. Измерения проводились одновременно с использованием комбинации лазерной дифракции и анализа изображений прибором Microtrac Sync для определения размера частиц. Оценивалось влияние на размер и форму, а также способность прояснять способность приборов помогать пониманию механизма растворения лекарственных “гранул”.

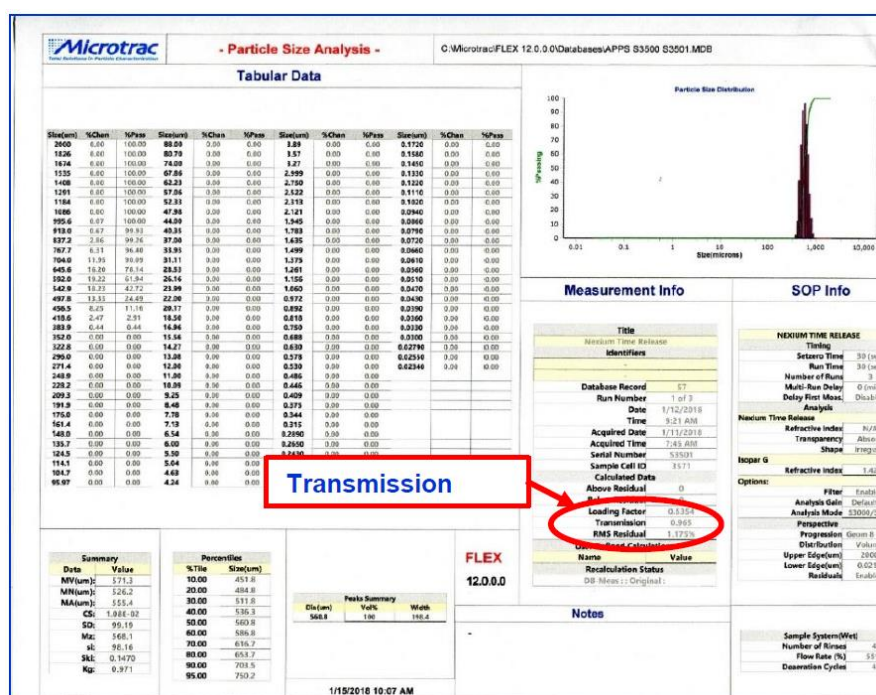


Рисунок 1: Microtrac SYNC лазерная дифракция распределение гранул измеренных в ISOPAR G. Величина пропускания составляет 96 % для лазерного света, проходящего через оптическую систему. Пропускание увеличивается при меньшем количестве частиц образца.

Данные и результаты

Рисунок 1 представляет собой распечатку лазерной дифракции на приборе SYNC, показывающую определение размера гранул в Isopar G. Isopar G обеспечивает среду, в которой водорастворимые частицы не растворимы. На рисунке 2 показаны эффекты смешивания с водой и перемешивания с помощью системы синхронизации циркуляции прибора SYNC, измерения проводились с интервалом в 45 секунд в течение общего периода времени 4 минуты.

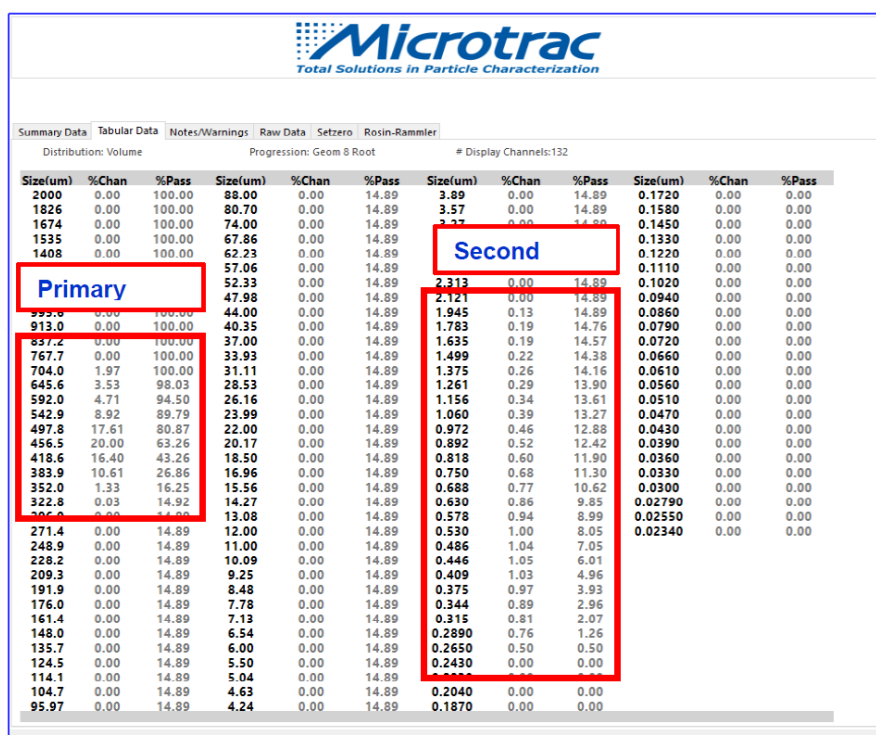


Рисунок 2: Microtrac Sync Распределение лазерной дифракции для гранул, измеренных в воде. Показаны две группы (пики) частиц, образующихся при смешивании в воде.

Данные измерений показывают немедленный выброс частиц небольшого размера, заметный по второму пику в распределении. Размер частиц во втором пике колеблется примерно от 0,25 мкм до 2 мкм, что вполне соответствует возможностям технологии лазерной дифракции Microtrac Sync, которая позволяет измерять частицы размером до 0,010 мкм (10 нм). С течением времени количество более мелкого пика уменьшается, пока не произойдет полное растворение, как показано на рис. 3 и 4. Кривая синего цвета (продолжительность перемешивания примерно 4 минуты) показывает только частицы большого размера. Исчезновение также можно отследить, отметив значение передачи и сигнал, отображаемые данными дифракции. Сигнал уменьшается при увеличении передачи. Более высокое светопропускание является показателем того, какая часть первоначальной интенсивности лазера не рассеивается частицами, проходящими через систему циркуляции. Таким образом, по мере увеличения концентрации частиц сохраняется меньше исходного излучения лазера, поскольку происходит большее светорассеяние.

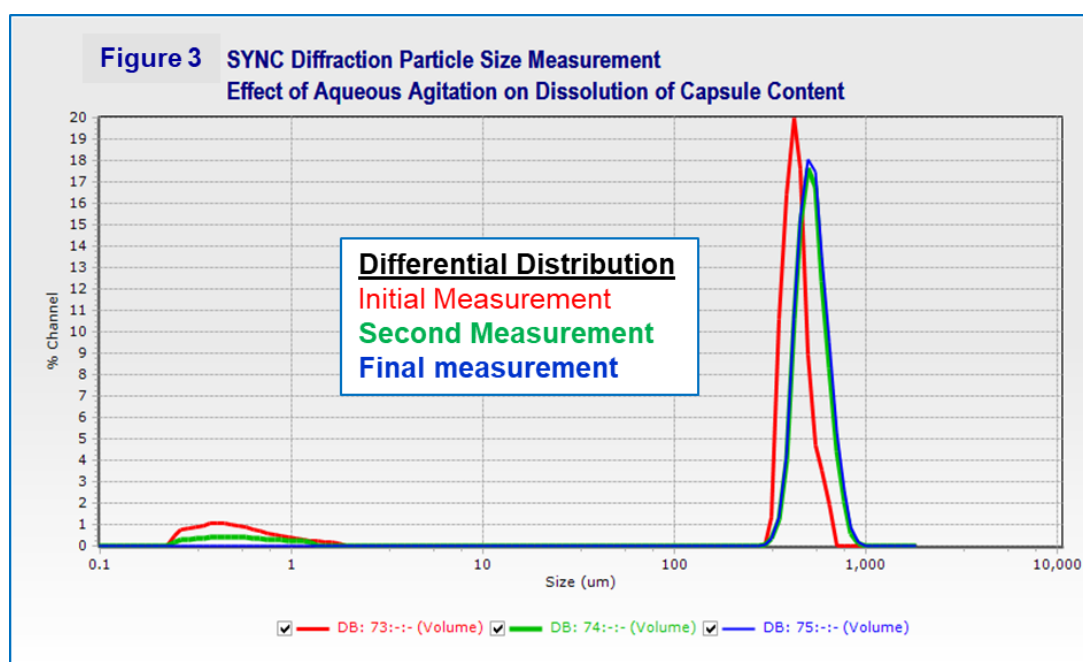


Рисунок 3. Измерение размера частиц лазерной дифракцией в приборе SYNC: Влияние перемешивания в воде на растворение содержимого капсулы

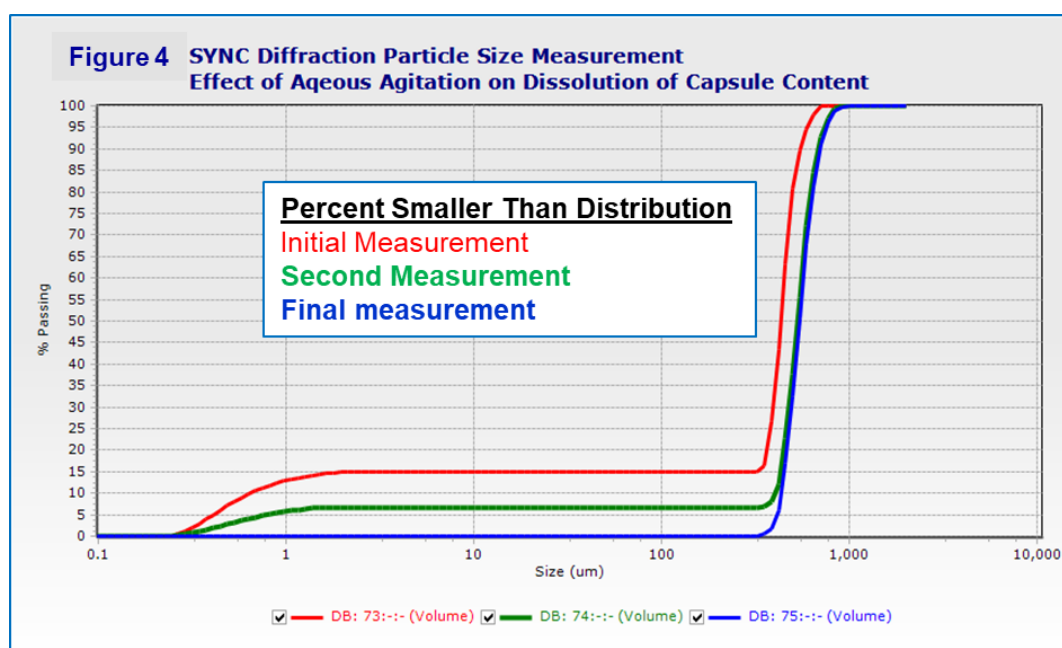


Рисунок 4 Измерение размера частиц лазерной дифракцией в приборе SYNC: Влияние перемешивания в воде на растворение содержимого капсулы

Анализ изображений на приборе SYNC показывает аналогичную тенденцию. Особый интерес представляют столбцы 1 и 2 на рис. 5, показывающие сравнение распределения объема и количества для Da (Площадь, эквивалентная диаметру). По Числу видно присутствие более мелких частиц, наблюдаемых как очень малый вклад по объему, как и ожидалось, исходя из соотношения объем / количество. Указание на присутствие более мелких частиц показано графиком на рис. 6 и диаграммой рассеяния на рис. 7. Диаграмма рассеяния особенно интересна, поскольку показано распределение по объему и количеству для соответствующего диапазона изображений. Как показано в табличных данных изображения, диаграмма рассеяния по числу показывает второй пик, в то время как Da, представленный в виде распределения по объему, не показывает второго пика. Это нормально для бимодального распределения из-за математической зависимости между количеством частиц и объемом этих частиц.

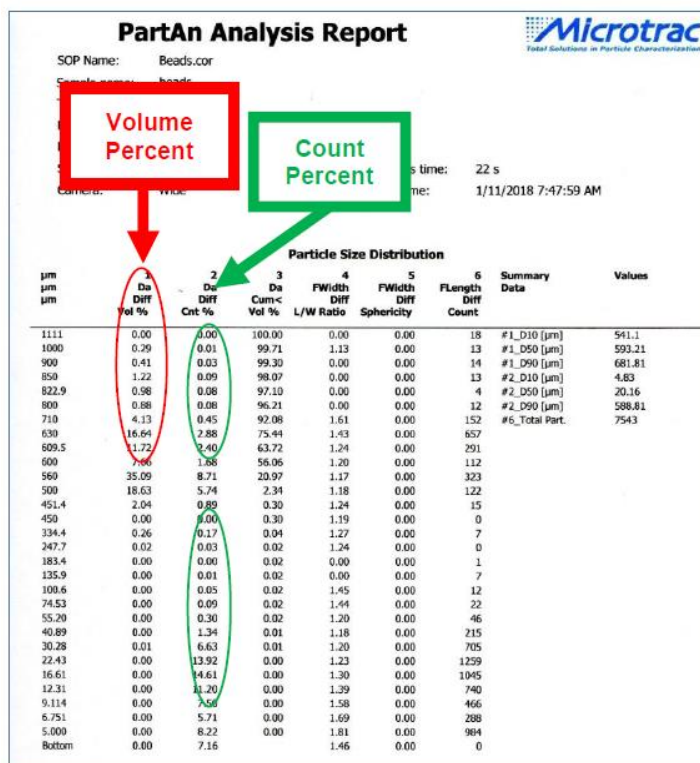


Рисунок 5. Sync Анализ изображений Табличные данные по нескольким параметрам..

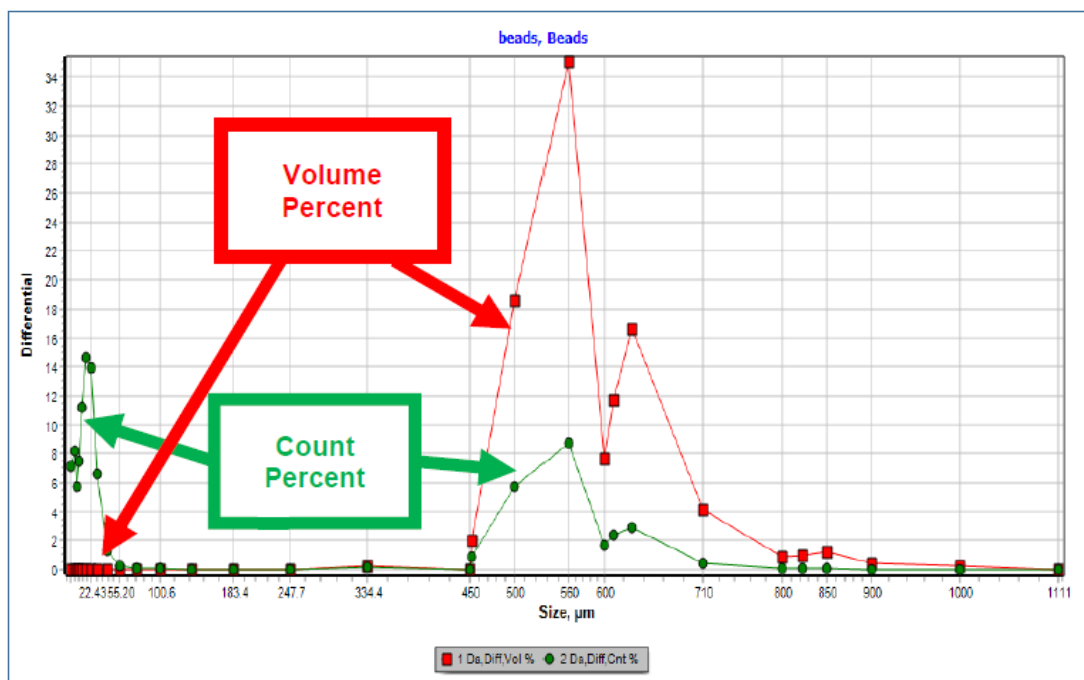


Рисунок 6. График анализа изображений с прибора SYNC, показывающий небольшое объемное количество мелких частиц (в третьем знаке после запятой). Демонстрирует использование числовых распределений для сообщения о наличии очень малого объема.

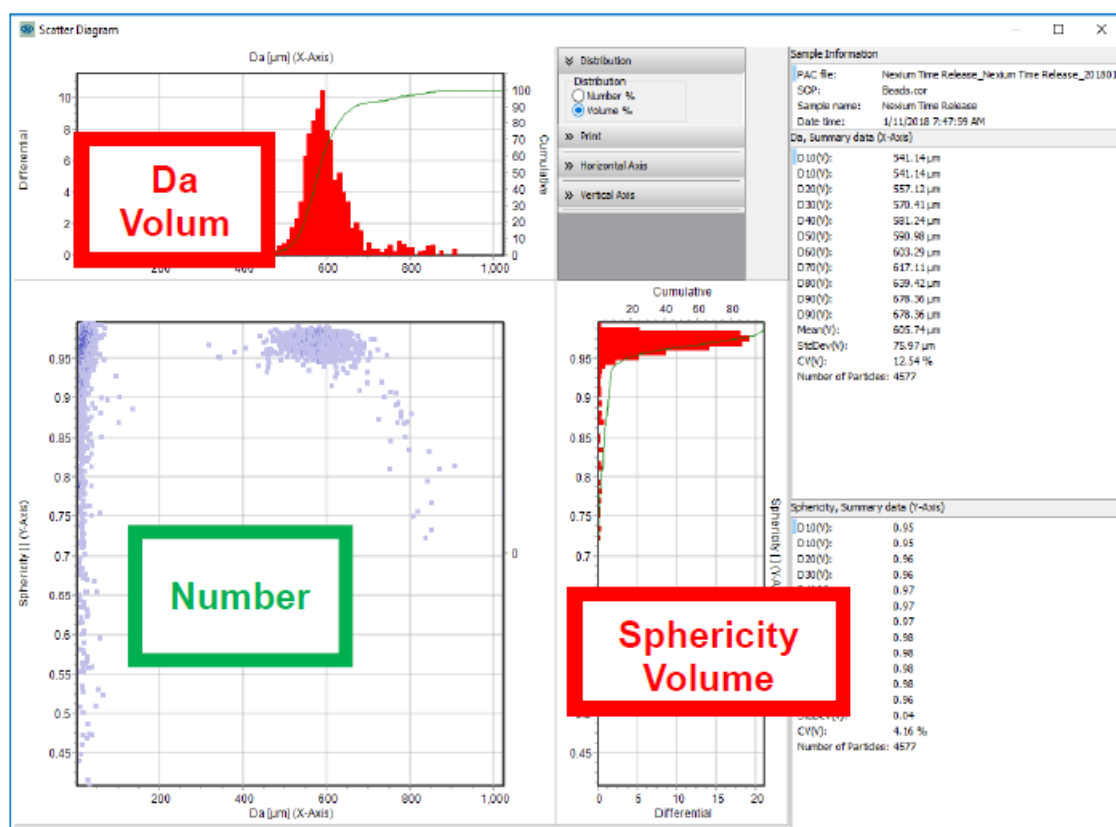
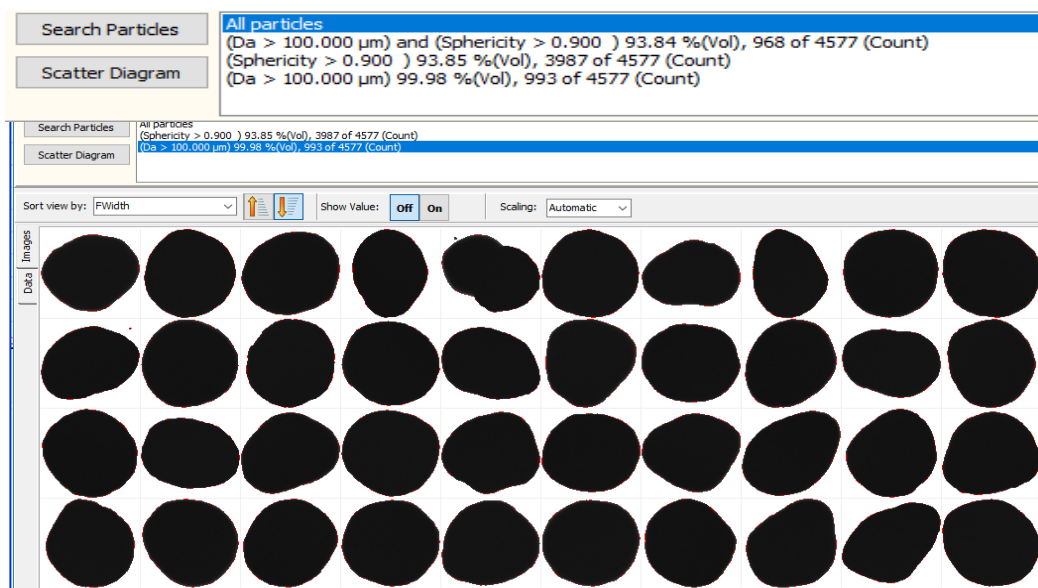


Рисунок 7. Диаграмма рассеяния анализа изображения прибора SYNC. Использование объема для определения размера и формы позволяет проводить специальные сравнения. (1) Сравнение с распределением чисел на точечной диаграмме. (2) Информация о процентилях в числовом или объемном формате. (3) Оценка объемной (весовой) концентрации относительно размера. (4) Информация о форме, связанная с распределением по размеру/объему.



В соответствии с функцией "Поиска" анализа изображений на приборе SYNC можно получить различные типы информации. Поиск всех частиц для тех, которые имеют сферичность более 0,9, представляет 93,85% по объему и 87% по числу [100 (3987/4577)] от общего числа частиц. Аналогично, объемный процент частиц размером более 100 мкм составляет 99,98%, что составляет 21% [100 (993/4577)] от количества частиц. Частицы размером более 100 мкм, имеющие сферичность более 0,9, рассчитываются как 93,84%. Эти объемы (веса) могут служить отправной точкой для определения спецификаций для целей производства или качества.

Изображения, показанные на рисунке ниже на рис. 8, показывают частицы, приближающиеся к пределам видимости в диапазоне менее 2–5 мкм. Формы частиц аналогичны тем, которые наблюдаются для частиц, представляющих более крупные частицы. Анализ изображения недоступен для очень мелких частиц, обнаруженных при измерении лазерной дифракции. Обратите внимание, что некоторые частицы не являются "круглыми" и имеют низкое соотношение сторон ширина/длина, что может указывать на истирание или разрушение частиц. Частицы размером менее 100 мкм составляют 0,45% от общего объема.

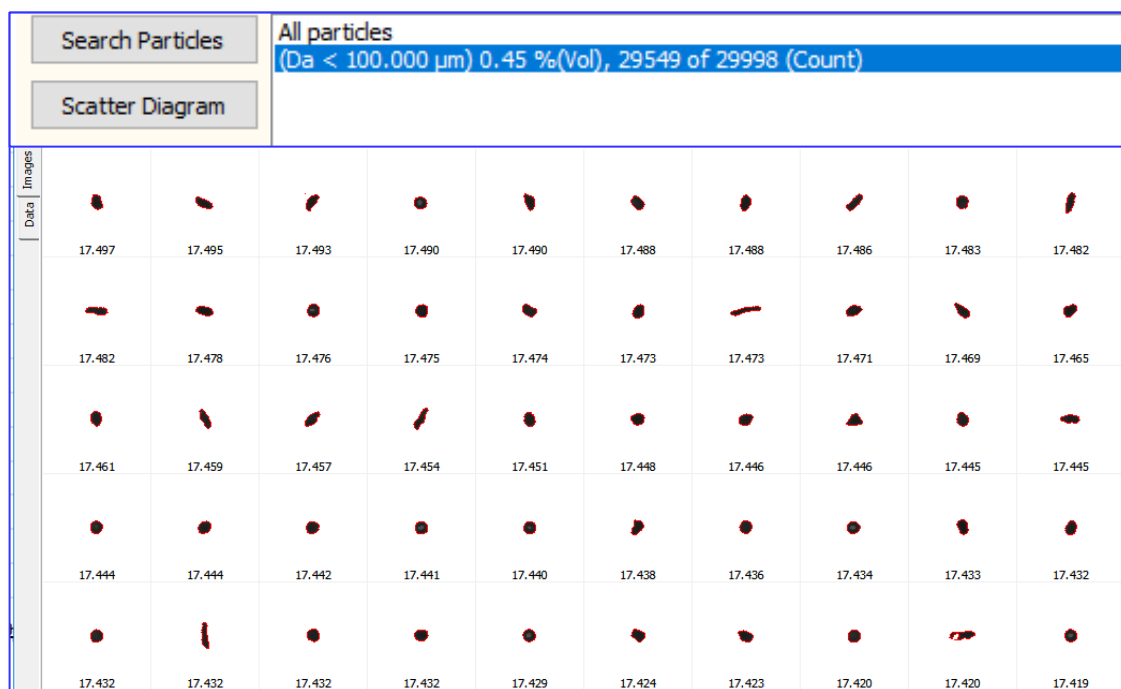


Рисунок 8. Частицы, представленные пиком при малых размерах

	Лазерная дифракция	Анализ изображений
Объем (Пик крупного размера)	86% 325 – 770мкм	100% 450 – 1000мкм
Объем (Пик малого размера)	14% Меньше, чем 100мкм Фактический диапазон 0.25 – 2мкм	0% Меньше, чем 100мкм
Число (Пик крупного размера)	0% (Лазерная дифракция не подсчитывает частицы).	22% 450 – 1000мкм
Число (Пик малого размера)	100% Меньше чем 2мкм	78% 5 – 55мкм

Таблица 1. Сравнение результатов распределения частиц по размерам методами анализа изображений и лазерной дифракции.

Выводы

Определение размера частиц на основе лазерной дифракции и анализа изображений предоставляют данные и информацию, которые очень ценны при установлении спецификаций и ограничений для производства и контроля качества. Они оба могут дать представление о проектах научно-исследовательского характера или технологических проблемах. Важно отметить, что эти методы имеют совершенно разный подход к измерению, и, следовательно, возможности каждого из них немного отличаются. (В лазерной дифракции используется ансамблевая техника, при которой облако частиц взаимодействует с лазерным лучом. Анализ изображений захватывает фотографии отдельных частиц и выполняет геометрические вычисления на захваченных изображениях.). Это различие в возможностях очень важно, поскольку оно позволяет проводить более глубокий анализ, чем любой из них по отдельности. Таким образом, одновременное (не последовательное) измерение с помощью дифракции и анализа изображений обеспечивает синергетический эффект, когда комбинация методов больше, чем сумма, путем объединения анализа изображений отдельных частиц с дифракцией светорассеяния (облако частиц).

Значение каждого анализа с помощью двух методов показано данными в таблице 1. Присутствие частиц показано обоими методами в одинаковых диапазонах, когда доступен перекрывающийся диапазон размеров. Это становится очевидным при рассмотрении объемных распределений для более крупного пика частиц. Диапазон размеров аналогичен, когда измеряемые размеры одинаковы.

Поскольку возможности измерения размера у них разные, происходит расхождение данных о распределении по объему и количеству. Это также наблюдается в данных. Анализ изображений не всегда позволяет измерять частицы, которые находятся в пределах возможностей лазерной дифракции. Таким образом, пик, представляющий более мелкие частицы, полностью представлен только при измерении лазерной дифракции. Однако большая часть веса продукта определяется более крупными частицами, хотя их и меньше. Поскольку частицы очень сильно различаются по размеру (пик крупных частиц и пик мелких частиц), то при транспортировке материала внутри производства или между местами хранения может происходить сегрегация. Форма важна при этом рассмотрении, поскольку частицы более сферической формы, как правило, легче отделяются, чем несферические. Знание пика очень мелкого размера (определяемого с помощью лазерной дифракции) важно для любых материалов, которые должны попадать в организм и подвергаться физиологическому поглощению, поскольку размер влияет на ожидаемые характеристики.

Как правило, каждый метод обладает возможностями, которых нет у другого. Однако синергетический эффект, обеспечиваемый комбинацией, позволяет получить гораздо большую характеристику, чем любой из них по отдельности.