

AGILENT TECHNOLOGIES ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ

Том 15, выпуск 1



В этом выпуске:

- Соблюдение требований к фильтрации при использовании станции автоматического отбора проб Agilent 850-DS 1
- Изменения, предлагаемые к внесению в процедуру испытания поперечно-сшитых желатиновых оболочек капсул 2
- Сборник документов по испытанию растворимости (три формата) 4
- Полезные советы по испытанию растворимости 6

Соблюдение требований к фильтрации при использовании станции автоматического отбора проб Agilent 850-DS

Испытание растворимости включает две стадии: пробоподготовку в приборе для определения растворимости и анализ пробы. Фильтрация является существенным шагом для обеспечения характеристичности пробы в соответствующий момент времени; момент времени, когда проба отбирается из сосуда для определения растворимости и сразу же подвергается фильтрованию, отмечает остановку процесса растворения. После очистки от твердых частиц и вещества-наполнителя проба готова к анализу — второй стадии испытания.

Анализ отфильтрованных проб обычно выполняется посредством спектрофотометрии в УФ-видимой области или ВЭЖХ; выбор аналитического метода может определять тип фильтрации, требуемый для обеспечения сохранности состава пробы. Например, для снижения потенциального засорения на входе в колонку для ВЭЖХ, вызываемого микрочастицами и веществом-наполнителем из растворов пробы, и продления срока службы колонки может потребоваться субмикронная фильтрация.

Необходимо исследовать фильтры в отношении эффективности, адсорбции веществ и вымываемости их материала вне зависимости от того, выполняется методика испытания растворимости вручную или автоматически. При появлении избыточного поглощения активного лекарственного средства, больших помех наполнителя или происходит засорение фильтров может возникнуть потребность в других фильтрах.

Возможности фильтрации при использовании станции автоматического отбора проб 850-DS

Станция автоматического отбора проб 850-DS может использоваться вместе с фильтро-канюлями и (или) дополнительным автоматизированным приспособлением для смены фильтров, которые могут существенно облегчить манипуляции с растворимыми пробами посредством использования инновационных фильтрационных планшетов. Замена фильтров между моментами пробоотбора снижает риск засорения фильтра и позволяет устранить ошибочные результаты из-за частиц, оставшихся на фильтре с предшествующего момента пробоотбора. В системе используются фильтрационные планшеты, совместимые с фильтрационными мембранами и материалами корпуса, использующимися в настоящий момент для отбора проб при испытании растворимости, изготовленные компанией GE Whatman специально для применения совместно со станциями Agilent 850-DS. Единственное отличие между традиционными шприцевыми фильтрами люэровского типа и фильтрационными планшетами состоит в отсутствии люэровских фитингов и наличии восьми дисков на плоском патроне. Компактное расположение фильтрационных

[продолжение на стр.. 2](#)



дисков на фильтрационном планшете также существенно упрощает для автоматизированного оборудования манипуляции с пробами и их фильтрацию по сравнению с традиционными фильтрами, пригодными для автоматических устройств.

В большинстве случаев фильтрационному планшету потребуется минимальная валидация для методик, требующих таких же фильтровальных мембран, что и методика, уже прошедшая валидацию с определенной фильтровальной мембраной или ее эквивалентом. В других случаях повторную валидацию фильтра можно будет выполнить по сокращенному протоколу, производя испытания эффективности и адсорбционных характеристик. Чтобы удостовериться в сохранности состава фильтрата пробы, необходимо убедиться, что рабочие характеристики фильтрационного планшета GE Whatman и используемого в настоящий момент фильтра одинаковы, а также, что объем, требуемый для насыщения фильтра активным лекарственным средством, одинаков.

Для обеспечения оптимального качества работы на канюли для отбора проб необходимо установить полнопоточные фильтры предварительной очистки Agilent Full Flow для предотвращения попадания



Полнопоточные фильтры Agilent Full Flow

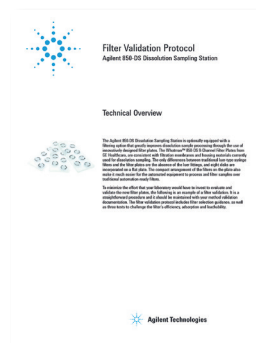
крупных частиц в систему для отбора проб. Попадание частиц нерастворенного активного лекарственного средства в линии отбора проб и тракт может привести к невольному завышению результатов измерения растворимости, связанному с дополнительным растворением частиц активного лекарственного средства под действием усилий сдвига и турбулентности в системе для отбора проб. Использование фильтра предварительной очистки Full Flow также позволит предотвратить забивание фильтров с порами меньшего размера и даже сделает возможным использование одного и того же фильтрационного планшета для нескольких целей.

Еще одним способом поддержания сохранности состава пробы является измерение степени адсорбции активного лекарственного средства фильтром и определение того количества пробы, которое необходимо пропускать через фильтры, чтобы предотвратить связывание активного лекарственного вещества материалами фильтра. Компанией Agilent разработан детальный шаблон валидации фильтров для станции 850-DS, который



может пригодиться при разработке новых методик испытания растворимости, при переносе методик и при определении возможности применения других фильтров.

Загрузите протокол валидации фильтров Agilent по адресу www.agilent.com/chem/5991-3341EN



Дополнительная информация

При возникновении вопросов, связанных с протоколом, воспользуйтесь горячей линией по испытанию растворимости dissolution.hotline@agilent.com.



Система Agilent 850-DS с дополнительным приспособлением для смены фильтров и фильтрационными планшетами

Изменения, предлагаемые к внесению в процедуру испытания поперечно-сшитых желатиновых оболочек капсул

Проблемы, связанные с поперечной сшивкой в желатиновых капсулах, являются настолько распространенными, что вызвали необходимость проведения семинара ФармСША по испытанию растворимости капсул, где проходили обсуждения по улучшению глав <711> и <2040> ФармСША, направленные на поиск оптимальных путей решения вопроса.

Поперечная сшивка оболочек капсул в последние годы представляет собой один из наиболее сложных аспектов испытания растворимости. Поперечная сшивка представляет собой образование новых связей между желатином и соседними цепями его самого, а также альдегидными группами, свободными радикалами и т. п., особенно под действием света, нагревания

и влаги. Когда это происходит, оболочка капсулы становится устойчивой к разрушению и может замедлить или предотвратить растворение активного лекарственного средства. В большинстве случаев это изменение можно наблюдать в виде тонкой пленки на оболочке капсулы, которая может принимать форму вздутий, щупалец или иную.

продолжение на стр. 3

Испытание растворимости этих продуктов с поперечной сшивкой часто заканчивается неудачей, поскольку размер образующихся в оболочках отверстий оказывается ограничен. В результате главы <711> и <2040> ФармСША традиционно разрешали использование биологических ферментов, присутствующих в желудке и органах кишечника, для испытания растворимости — пепсина в средах с кислотными величинами pH и панкреатина в средах с нейтральными значениями pH. Эти ферменты могут быть добавлены, если признаки поперечной сшивки наблюдаются визуально или если испытание растворимости прошло неудачно и подозревается влияние поперечной сшивки. Применение пепсина и панкреатина в борьбе со сложностями, вызванными поперечной сшивкой, было отчасти успешным, однако ни один из этих ферментов не подходит для диапазона pH 4–6,8.

Находящуюся в процессе обсуждения редакцию главы <711> в настоящий момент можно найти на форуме фармакопей ФармСША 40(6). Эта редакция содержит модификации в отношении использования фермента для оболочек капсул, два дополнительных фермента, предназначенных для применения в промежуточном диапазоне значений pH, и увеличение количества панкреатина для нейтральных значений pH. Другие редакции включают предварительную обработку продукта ферментами в том случае, когда ферменты несовместимы с поверхностно-активными веществами и другими ингредиентами среды. Крайним сроком публичного обсуждения редакций главы <711> было 31 января 2015 г.

Выбор фермента для испытания растворимости

Ферменты могут применяться, когда лекарственные формы не соответствуют критериям таблицы приемки для данного продукта. В этих случаях определение растворимости следует повторить с добавлением ферментов к среде для растворения, либо во время теста, либо в рамках процесса предварительного замачивания. Нет необходимости проходить через все три стадии с неудачным результатом, если присутствуют свидетельства поперечной сшивки, как то описано в главе <1094> ФармСША: Капсулы: растворимость и связанные с ней аспекты качества.

Выбор фермента зависит от pH среды для испытаний. Для среды с $\text{pH} \leq 4,0$ можно использовать пепсин в количестве 750 000 ед. на литр среды для растворения. Для среды с $\text{pH} > 4,0$ и $< 6,8$ можно использовать ферменты папаин и бромелаин в количестве 550 000 ед. или не более 30 единиц растворения желатина (GDU) на литр среды для растворения соответственно. Для среды с $\text{pH} \geq 6,8$ можно использовать панкреатин в количестве 2 000 ед./л, что превышает ранее установленный предел 1 750 ед./л.

Определение активности каждого из ферментов можно найти в разделе спецификации реагентов ФармСША под каждым из их названий. Для определения вида и количества используемого фермента необходимо исследовать поперечную сшивку в процессе разработки методики испытания растворимости для заключенных в капсулы продуктов. Для исследования вынужденного поперечной сшивки можно подвергнуть лекарственные формы воздействию высокой влажности или добавить к ним формальдегид или другие агенты для поперечной сшивки.

Предварительное замачивание с ферментами

Как известно, ферменты денатурируют или меняют свою активность в присутствии ПАВ и других ингредиентов. В этих случаях можно предварительно замочить пробу в среде для растворения в отсутствие ПАВ. Период предварительной обработки входит в общее время процесса растворения; предварительная обработка может выполняться либо в сосуде для испытания растворимости, либо в другой емкости, например в лабораторном стакане. Рекомендуется ограничивать время предварительной обработки 15 минутами.

Предварительное замачивание можно выполнять в небольшом объеме раствора, который затем добавляю к оставшемуся объему среды для растворения в конце периода замачивания; однако общий объем должен быть равен общему объему, требуемому в методике испытания растворимости. Методика предварительного замачивания, объем, условия смешивания и пр. должны определяться в рамках общей разработки методики для каждого продукта.

Предотвращение поперечной сшивки

Поперечная сшивка становится проблемой при испытании растворимости и *in vivo*, и *in vitro*. Ее предотвращение посредством правильного подбора лекарственной формы и упаковки является наиболее значимым аспектом при работе с оболочками желатиновых капсул. Использование высококачественного желатина и выбор наполнителей, менее склонных к образованию альдегидов, позволяет уменьшить вероятность поперечной сшивки. Также замедляет образование поперечной сшивки упаковка, защищающая капсулы от воздействия влажности и света.

Выводы

Добавление папаина и бромелаина для решения трудностей, связанных с поперечной сшивкой, так же как и увеличение допустимого количества панкреатина, должны помочь в решении многих проблем, возникавших ранее при выполнении методик ФармСША. Как и всегда, методы должны быть валидированы для использования с ферментами или без них при работе с оболочками желатиновых капсул, что гарантирует точное и надежное испытание растворимости.

Литература

- USP Workshop on Dissolution Testing of Capsules, March 24-25, 2014, Rockville, MD. US Pharmacopeia <711> Dissolution, Pharmacopeial Forum 40(6), Nov-Dec, 2014
- US Pharmacopeia <1094> Capsules-Dissolution Testing and Related Quality Attributes, Pharmacopeial Forum 40(6), Nov-Dec, 2014
- US Pharmacopeia <2040> Disintegration and Dissolution of Dietary Supplements, Pharmacopeial Forum 40(6), Nov-Dec, 2014
- US Pharmacopeia, "Stimuli to the Revision Process: Use of Enzymes in the Dissolution Testing of Gelatin Capsules and Gelatin-Coated Tablets — Revisions, Pharmacopeial Forum 40(6), Nov-Dec, 2014
- US Pharmacopeia, "Stimuli to the Revision Process: Collaborative Development of Two-Tier Dissolution Testing for Gelatin Capsules and Gelatin-Coated Tablets Using Enzyme-Containing Media, Pharmacopeial Forum 24(5), Sept.-Oct. 1998.

Сборник документов по испытанию растворимости (три формата)

Впервые сборник документов по системам испытания растворимости был выпущен в трех разных форматах: печатный каталог, электронная версия в формате PDF, а теперь, в 2014–2015 гг., и интерактивная версия, которую мы с радостью назвали цифровым сборником документов.

В то время как версия в формате PDF идентична печатному каталогу, цифровой сборник документов предлагает большое количество улучшений и новшеств:

- простая навигация, включая содержание с гиперссылками и эскизами;
- встроенные видеоролики о продуктах и демонстрационные материалы;
- ссылки на брошюры и официальные документы;
- сведения о порядке заказа каждого из продуктов.

Упрощенная навигация

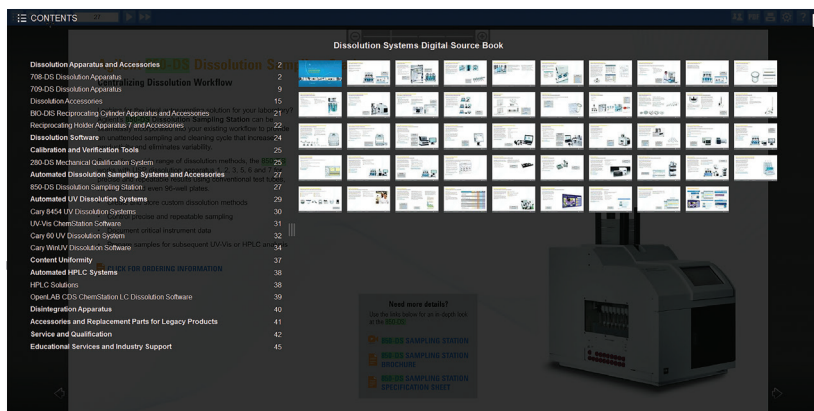
Наш цифровой сборник документов представляет собой модернизированную альтернативу печатной версии и электронной версии в формате PDF. Более 190 страниц были сжаты в 49 слайдов интерактивного содержания, причем акцент был сделан на предоставлении необходимой информации о продуктах в более доступной форме. Новое содержание включает удобные в использовании эскизы, позволяющие по изображению переходить к любому прибору или услуге. Мы также добавили простое в использовании поле поиска, доступное на каждой странице. Содержание состоит из цифровых глав, позволяющих быстро переходить из раздела в раздел, в зависимости от потребности.

Встроенные видеоролики

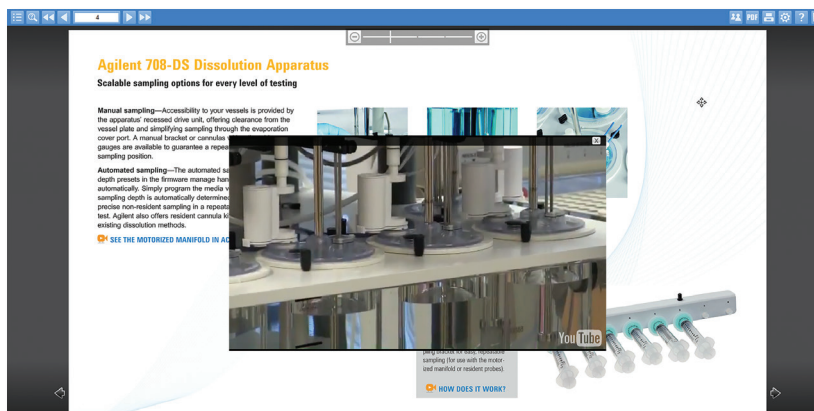
Хотите понять, как работает определенный прибор или функция аппаратного или программного обеспечения? Желаете узнать, как валидировать фильтры или как преобразовать прибор для исследования растворимости для испытания растворимости в малом объеме? Хотите быстро просмотреть обзор материалов дискуссионной группы Dissolution Discussion Group, системы для наблюдения за растворением dissoGUARD или курса семинаров по растворимости и т. п.?



Обложка цифрового сборника документов



Содержание цифрового сборника документов



Видеоролики цифрового сборника документов

Один из способов увидеть наше оборудование в действии — это заказать демонстрацию лабораторных исследований в режиме реального времени в высоком качестве, выполняемых нашей командой экспертов по испытанию растворимости (с помощью ссылки «Контакты») на каждом слайде цифрового сборника документов). Другой способ — воспользоваться новыми ссылками со встроенным видео в цифровом сборнике документов. Видеоматериалы включают ролики различной длины: от описания отдельных особенностей до полнometражных семинаров и демонстраций.

Брошюры и официальные документы

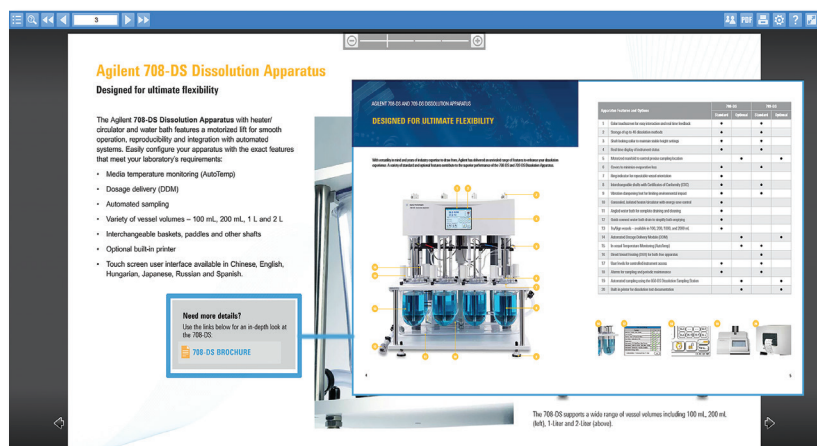
К многообразию брошюр и официальных документов по нашим продуктам для испытания растворимости теперь можно получить доступ непосредственно со слайдов электронного сборника документов. Эти ресурсы входят в содержание электронного сборника документов, предоставляя больше информации, чем в печатном каталоге.

Сведения о порядке заказа

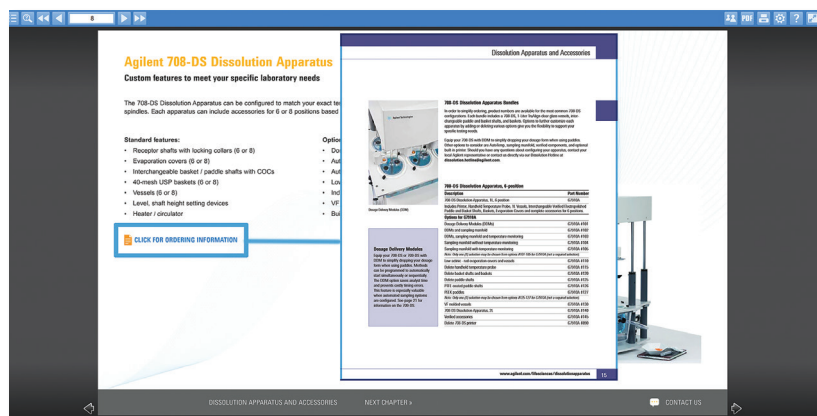
Хотя в электронном сборнике документов было уменьшено количество страниц, это не отразилось на сведениях о порядке заказа. Сведения о порядке заказа, различающиеся в зависимости от контекста, доступны на всех слайдах цифрового сборника документов, откуда по ссылкам можно непосредственно перейти к соответствующему разделу сборника документов в формате PDF.

Мы надеемся, что ознакомление с новой версией сборника документов станет для вас полезным и интересным. Его можно просмотреть с компьютера или любого мобильного устройства, поддерживающего Adobe Flash.

Чтобы получить копию, посетите www.agilent.com/chem/dissolution-source-book или свяжитесь с нами по электронной почте dissolution.hotline@agilent.com.



Список литературы цифрового сборника документов



Сведения о порядке заказа цифрового сборника документов

Полезные советы по определению растворимости



Замена среды или математические вычисления?

В главе <711> ФармСША сказано: «В том случае, если предписан отбор проб в несколько моментов времени, необходимо замещать аликвоты, отобранные для анализа, соответствующими объемами свежей среды для растворения с температурой 37 °С». Это указание требует добавления замещающей среды для всех методик с отбором проб в несколько моментов времени. Хотя большинство производителей приборов для исследования растворимости предлагают это как стандартную (как в случае с автоматической станцией отбора проб 850-DS от Agilent) или дополнительную функцию, важно понимать, действительно ли это необходимо — является ли это самым точным способом учета объема, потерянного при отборе проб?

Условия достаточного разбавления

Объем среды, втрое превышающий объем, требуемый для образования насыщенного раствора лекарственного вещества.

В действительности полный текст главы <711> призывает «заместить аликвоты, отобранные для анализа, соответствующими объемами свежей среды для растворения с температурой

37 °С или в тех случаях, где в замещении среды нет очевидной необходимости, ввести расчетную поправку на изменение объема». Это означает, что для демонстрации отсутствия влияния на результаты испытания растворимости может быть проведено исследование эквивалентности подходов — один раз с замещением отобранной среды, а другой раз без него. В этом случае также необходимо убедиться, что условия достаточного разбавления продолжают выполняться при отборе среды по ходу эксперимента и остается достаточный для перемешивания объем.

Выполнение таких исследований и демонстрация того, что а) поддерживаются условия достаточного разбавления, б) остается достаточный для перемешивания объем и в) отбор не влияет на результаты — позволит не только избавиться от лишнего этапа процесса испытания, но и исключить потенциальный источник ошибок. С математической точки зрения необходимо учитывать отобранное или, в соответствующих случаях, замещенное количество пробы в расчетах количества растворенного вещества, выраженного в процентах и миллиграммах. Однако при добавлении свежей среды в сосуд для испытания растворимости — вручную или автоматически — точность выдерживания объема оказывается под угрозой.

Минимизация отбираемого и добавляемого объема снижает вероятность возникновения неточностей и накладывающихся ошибок. Подбор соответствующей методики формулы позволяет сэкономить время, снизить количество этапов и повысить общую точность испытания растворимости.

Разбавление пробы для испытания растворимости: физическое или оптическое

Пробы для испытания растворимости иногда становятся источником аналитических трудностей. Они могут возникнуть по нескольким причинам, и могут потребовать разбавления проб ради улучшения надежности анализа. Зачастую самым простым способом кажется разбавление проб свежей средой, что может быть выполнено вручную или автоматически, в зависимости от имеющихся насосов и приборов. Однако во многих случаях это не самый эффективный и точный способ получить высококачественные результаты.

Ручное разбавление пробы удлинит процесс испытания растворимости и является потенциальным источником ошибок, связанных с загрязнением и неточностью. Хотя автоматическое разбавление и экономит время, оно может вызвать неточность поддержания объема, связанную с техническими особенностями используемых в этом процессе насосов. Для выполнения требований к разбавлению пробы в небольшом объеме необходимо учесть каждый из этих факторов.

[продолжение на стр. 7](#)

Одним из методов достижения необходимого разбавления пробы, не требующим модификации самой пробы, является оптическое разбавление. Эта практика наиболее эффективна в автоматических или работающих в режиме онлайн системах со спектрофотометрической детекцией в УФ-видимой области, работающих в режиме онлайн, где для анализа проб доступны несколько проточных кювет. Одно лишь изменение длины оптического пути проточной кюветы и максимизация диапазона линейности спектрофотометра делает возможным исследование пробы со сколь угодно высокой оптической плотностью. Это позволяет выполнять анализ в широком диапазоне концентраций пробы.

Внедрение этого подхода уменьшает время пробоподготовки за счет исключения этапа физического разбавления. Он также полностью исключает вероятность возникновения неточности объема и позволяет обеспечить сохранность состава пробы.

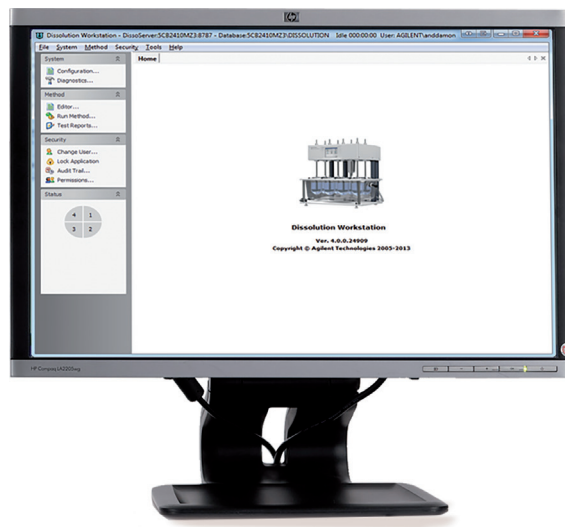


Система Cary 60 от Agilent может похвастаться линейным диапазоном до 4 единиц оптической плотности и использует проточные кюветы от 0,2 до 10 мм в системе для системы исследования растворимости в режиме онлайн с УФ-детектором.

**БЕСПЛАТНО в течение ограниченного времени —
откройте для себя безбумажный лабораторный
комплекс, соответствующий стандартам**

Теперь при заказе любого из представленного ниже оборудования Agilent вы бесплатно получите последнюю версию ПО Dissolution Workstation.

- Приборы для исследования растворимости 708-DS и 709-DS
- Прибор с возвратно-поступательным цилиндром Bio-Dis (прибор типа 3 ФармСША)
- Прибор с возвратно-поступательным держателем (прибор типа 7 ФармСША)
- Автоматическая станция отбора проб 850-DS



ПО Dissolution Workstation от Agilent

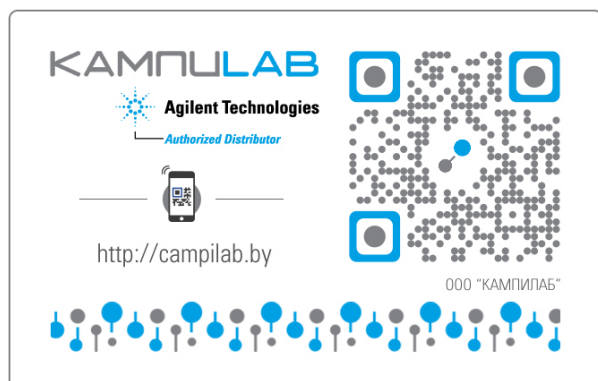
ПО Dissolution Workstation обеспечивает контроль за четырьмя ручными или полуавтоматическими системами определения растворимости с одной рабочей станцией. Идеально подходит для лабораторий, выполняющих требования главы 11 раздела 21 свода законов США; это простое в использовании ПО:

- объединяет и сохраняет все данные по определению растворимости в надежной централизованной базе данных;
- соответствует последним усовершенствованным требованиям к аттестации механического оборудования (MQ);
- объединяет новую систему 850-DS и ее автоматизированный цикл очистки, позволяющий продлить срок службы;
- позволяет сократить время поиска причин отказа в работе за счет мониторинга прибора для определения растворимости на предмет вибраций с помощью приборного модуля системы аттестации механического оборудования 280-DS.

Это временное предложение, поэтому воспользуйтесь этой прекрасной возможностью и узнайте, как легко управлять методиками и системами испытания растворимости с помощью одного удобного и соответствующего стандартам приборного комплекса. Обратитесь за подробностями к представителю Agilent уже сегодня!

Дополнительная информация

Свяжитесь с нами по электронной почте
dissolution.hotline@agilent.com.



Для получения дополнительной
информации посетите сайт

www.agilent.com/lifesciences/dissolution

Информация может быть изменена без предупреждения.

© Agilent Technologies, Inc., 2015.

Напечатано в США 1 февраля 2015 г.

5991-5462RU



Agilent Technologies