

AGILENT TECHNOLOGIES ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ

The Measure of Confidence

ТОМ 15, ВЫПУСК 4

СТР. 1

Испытания растворимости
гелей, кремов местного
применения и мазей

СТР. 4

Развевая миф:
6- или 12-позиционные
приборы для испытания
растворимости

СТР. 6

Полнопотоковые фильтры

ДЭН СПАЙСАК (DAN SPISAK), МЕНЕДЖЕР ОТДЕЛА ПРОДУКТОВ ДЛЯ ИСПЫТАНИЙ
РАСТВОРИМОСТИ

ИСПЫТАНИЯ РАСТВОРИМОСТИ ГЕЛЕЙ, КРЕМОВ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ И МАЗЕЙ

Аппарат для испытания растворимости должен обеспечивать получение точных и воспроизводимых данных и быть простым в использовании. Ячейка-выделитель Agilent (в ФармСША называется иммерсионной ячейкой) представляет собой бюджетный вариант, отвечающий всем необходимым требованиям.



Agilent Technologies

Обязательные исследования характеристик и поведения продукта для полутвердых лекарственных средств приобрели официальный статус в первом дополнении от августа 2013 года к 36-му пересмотренному и исправленному изданию ФармСША, в общей главе <1724> ФармСША. Аналогично традиционным фармацевтическим продуктам, например таблеткам, в случае с полутвердыми лекарственными средствами, испытания качества и эффективности продукта должны обеспечивать их идентичность, силу, качество, чистоту, сопоставимость, а также характеристики и поведение [1]. В данной общей главе ФармСША описаны три типа оборудования:

- вертикальная диффузионная ячейка (также известная как диффузионная ячейка Франца);
- иммерсионная ячейка (также известная как ячейка-выделитель);
- ячейка для аппарата типа 4 ФармСША.

Оборудование может использоваться для оценки высвобождения лекарственных средств из таких полутвердых лекарственных средств, как крема, мази, гели и лосьоны. Испытания часто выполняются в процессе исследований и разработки, в рамках контроля качества и при внесении пострегистрационных изменений.



Рис. 1. Ячейка-выделитель Agilent сборной конструкции в трех размерах в зависимости от свободной площади поверхности

Получение данных с более высокой воспроизводимостью

Каждый из трех типов ячеек является хорошим вариантом для исследования качества, характеристик и поведения продукта для полутвердых лекарственных форм. Однако иммерсионная ячейка, или ячейка-выделитель, имеет существенные преимущества по отношению к другим типам и позволяет получить более единообразные и надежные данные [2, 3, 4]. Сборное устройство ячейки-выделителя Agilent (рис. 1) включает политетрафторэтиленовую (ПТФЭ) ячейку регулируемого объема и навинчивающуюся крышку для фиксации кожной или искусственной мембраны. Необходимо контролировать доступную площадь поверхности, поскольку это чрезвычайно важно для достижения воспроизводимых результатов. Контроль осуществляется посредством «шайбы» с заданным отверстием 4,0, 2,0 или 0,5 см².

Корпус ячейки является регулируемым, что позволяет контролировать объем резервуара внутри корпуса ячейки. Варьируемая глубина позволяет проводить испытания полутвердых препаратов, растворов, суспензий и эмульсий.

Мембрана отделяет среду для растворения от пробы. Мембрана должна иметь высокопористую структуру и минимальную толщину и не связываться с активным фармацевтическим ингредиентом, чтобы минимизировать сопротивление переносу активного лекарственного вещества. Мембрана для продукта должна выбираться на основании этих характеристик.

Простой в использовании аппарат, экономящий время и деньги

Хотя качество данных представляет большую значимость, самым существенным преимуществом ячейки-выделителя Agilent является все-таки простота в использовании. Это сборное устройство совместимо с любыми аппаратами для испытания растворимости, настроенными в соответствии с требованиями ФармСША к аппарату типа 2 (с лопатной мешалкой); этот вариант является универсальным для большинства лабораторий и позволяет сэкономить на специализированном оборудовании [5]. Использование знакомого оборудования дает возможность сократить период обучения и позволяет быстрее начать получать результаты [6]. Кроме того, ячейку-выделитель можно использовать в сосудах в диапазоне от 200 мл до традиционного объема 1 л. Вне зависимости от объема, с данным устройством легко настроить автоматизированный отбор проб и анализ при работе с распространенными аппаратами, например со станцией отбора проб для испытания растворимости Agilent модели 850-DS.

Поскольку ячейка-выделитель Agilent изготовлена из ПТФЭ, она является инертной, что исключает взаимодействие с препаратами в ячейке. Ячейку невозможно разбить, в отличие от большинства стеклянных диффузионных ячеек. В отличие от диффузионной ячейки Франца, температура донорного отсека ячейки-выделителя, содержащего препарат, контролируется внутри сосуда.

Таким образом, ячейка-выделитель от Agilent использует проверенную надежную технологию, совместимую с уже знакомыми сотрудникам лаборатории приборами для испытания растворимости. Погружение ячейки-выделителя в среду с контролем температуры обеспечивает необходимую для донорного отсека стабильность температуры. Это также предохраняет мазь или крем от воздействия окружающей среды, которое может повлиять на состояние лекарственного средства, что имеет место в случае с традиционной вертикальной диффузионной ячейкой. Наконец, толщина слоя лекарственного средства может равномерно контролироваться посредством регулируемой поверхностной пластины.

Сочетание надежности, регулирования температуры и защиты от влияния окружающей среды делает ячейку-выделитель отлично подходящей для испытаний характеристик и поведения мазей, кремов и гелей.

Сведения о порядке заказа

Количество	Описание	Кат. номер
6	Ячейка-выделитель, площадь поверхности мембраны 4 см ² (по одной на каждую позицию аппарата)	12-4000
1	Проставка для регулировки высоты (1 см)/деталь для центрирования ячейки-выделителя с площадью мембраны 4 см ² (требуется только одна)	12-4020
1	Деталь для регулирования объема к ячейкам-выделителям всех типоразмеров (требуется только одна)	12-4015
6	Мешалка лопастная малогабаритная с заменяемой нижней частью, нержавеющая сталь электрополированная	13-3608
6	Сосуды для систем с автоматическим центрированием TruAlign с плоским дном, 200 мл (по одному на позицию)	12-5170
6	Комплект для переоборудования под систему автоматического центрирования с сосудами TruAlign на 100 и 200 мл (в составе: адаптерное кольцо для сосудов и крышка для ограничения испарения)	12-6368

Таблица 1. Пример заказов ячеек-выделителей. Переоборудование прибора 708-DS, 6 позиций, ячейка-выделитель 4 см²

Литература

1. U.S. Pharmacopoeia 36 / NF 31, 1st Supplement, <1724> Semisolid Drug Products, **2012**.
2. P.P. Sanghvi, C.C. Collins, Drug Development Ind. Pharm. 19 (**1993**) 1573–1585.
3. J.L. Zatz, H. Fares, Pharmaceutical Technology. 19 (1) (**1995**) 52–55.
4. M. J. Lucero, Carbohydrate Polymers. **2013** January 30; 92(1): 149–56.
5. P.R. Rege et al. J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 17 (**1998**) 1225–1233.
6. M. Rapedius, J. Blanchard. Pharmaceutical Research, vol. 18 (10), October **2001**.

БРАЙАН КРИСТ (BRYAN CRIST), МЕНЕДЖЕР ПО НАУЧНЫМ ВОПРОСАМ

РАЗВЕИВАЯ МИФ: 6- ИЛИ 12-ПОЗИЦИОННЫЕ ПРИБОРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ

При испытании растворимости учитывают шесть результатов, и аппарат обычно имеет не менее шести позиций для установления достаточного количества сосудов для выполнения теста полностью. Количество подвергаемых испытанию образцов упоминается в общей главе ФармСША <711> «Растворимость», где представлены таблицы с критериями приемлемости для всех лекарственных форм. Это количество и конфигурация появились в научной литературе в 1950-х и 1960-х гг. и были официально представлены на Фармакопейном форуме США в 1970 г. Часто для критериев приемлемости или сравнительных данных требуется повторение шести испытаний несколько раз для получения 12 или 18 результатов, и такое тестирование традиционно проводится на 6-позиционном аппарате. Примечательно, что количество подвергаемых испытанию таблеток в гармонизованной Международной конференцией по гармонизации (ICH) фармакопее (ФармСША, Европейской и Японской фармакопее) подразумевает работу со сборкой в рамках единого аппарата, как это описано в гармонизованной главе о растворении.

С учетом нормативных требований к испытаниям растворимости, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США предлагает испытывать реализуемые лекарственные формы для установления их характеристик в 12 или более опытах. Это количество также коррелирует с количеством предписанных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США испытаний на людях ($n \geq 12$), установленным для определения биодоступности продуктов и сопоставления поведения в лабораторных условиях и в организме. Спецификации (Q) основаны на 12 опытах и выражаются в виде процента по отношению к заявляемому в аннотации к лекарственному средству характеристикам, требуемых для демонстрации терапевтического эффекта, но это *не означает, что это тестирование должно проводиться одновременно или на едином 12-позиционном приборе для испытания растворимости.*

Таким образом, число 12 — лишь ориентировочное минимальное число опытов, требуемых для адекватного установления характеристик и обеспечения биоэквивалентности между воспроизведенными

и сравнительными лекарственными средствами; наличие 12 позиций у аппарата не является обязательным требованием. Очень часто производится большее количество опытов (18 или 24) для обеспечения большей точности и воспроизводимости при использовании методик статистической обработки результатов, таких как использующие фактор f_2 . Приборы для испытания растворимости разрабатываются и используются по всему миру на базе шести позиций по причинам, связанным с удобством и взаимосоответствием. Двенадцать опытов легко провести на одном шестипозиционном аппарате, повторив методку дважды.

Факторы, влияющие на выбор количества позиций в аппарате

Нормативные требования

Хотя для сравнения на основе f_2 требуется провести не менее 12 опытов, выполнение испытания растворимости на единой 12-позиционной системе *не* является нормативным требованием. Не существует нормативных требований об одновременном получении всех необходимых для сравнения результатов.

Фармакопейное требование 1

Пробы необходимо отбирать только в определенные моменты времени, причем этот процесс должен занимать не более 2% от прошедшего с начала испытания времени. Пробу следует анализировать только после ее фильтрации для остановки процесса растворения. Это равносильно извлечению и фильтрации 6 проб в течение ± 36 секунд для 30-минутной временной точки, причем это должно выполняться для всех соответствующих позиций. При использовании 12-позиционного аппарата необходимо собрать и профильтровать 12 проб в пределах ± 36 секунд; то есть за 3 секунды на каждую позицию.

Фармакопейное требование 2

Исходя из предыдущего требования, можно вводить лекарственные формы через последовательные интервалы (например, каждые 30 секунд), оставляя время на отбор проб. Таблетки можно трясти, однако лекарственные формы необходимо помещать в перемешиваемую среду. Если поместить таблетку в первый сосуд и запустить аппарат, то перемешивание начнется для всех позиций. 12-позиционный аппарат должен иметь возможность не допускать перемешивания прежде ввода каждой дозы.

Гибкость

Два шестипозиционных прибора позволяют начать и остановить два независимых испытания в различное время. При использовании одного 12-позиционного аппарата скорость выполнения методики и продолжительность испытания должны быть одинаковы для двенадцати отдельных позиций. В случае с шестипозиционными системами можно запускать и останавливать два аппарата вне зависимости друг от друга.

Определение причин неудачных испытаний

Два шестипозиционных аппарата потребуют меньше времени на выяснение причин и повторные испытания в случае неудачи. Если результаты неудачны в случае с одной таблеткой из 12 по механическим причинам, нужно ли выполнять повторные испытания обеих серий? В случае с двумя независимыми аппаратами неопределенность в случае неудачи меньше, так как каждый отдельный тест связан с отдельным аппаратом.

Соответствие более строгим требованиям руководств по аттестации механического оборудования

Будет все сложнее соответствовать более строгим спецификациям по аттестации механического оборудования, предъявляемым Американским обществом по испытанию материалов (ASTM) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Необходимо удостовериться, что 12- или 14-позиционная система пройдет аттестацию согласно новым требованиям к физическим параметрам. Допуск центрирования сосуда или мешалки теперь составляет только 1,0 мм. Если в одной из позиций отклонение превышает 1,0 мм в верхней и нижней частях сосуда, то следует прекратить использование всего прибора до его ремонта или регулировки и повторной аттестации.

Меньшее время простоя

Если приходится прекратить использование 12- или 14-позиционного прибора по механическим причинам или в связи с ремонтом, то теряется производительность, эквивалентная двум системам меньшего размера. Если возникнут проблемы с одним из двух шестипозиционных приборов, то можно продолжать использование второй системы.

Универсальность автоматизации

При автоматическом отборе проб, замене среды или измерениях в режиме онлайн с помощью спектроскопии в УФ- и видимом диапазонах или жидкостной хроматографии можно выбирать среди большого диапазона средств автоматизации для шести- или восьмипозиционных систем. Если необходимо внести изменения в испытания, более независимый подход позволит найти новые пути для внедрения автоматизации. Восьмипозиционный аппарат обеспечивает простую интеграцию в режиме онлайн, поскольку запасные сосуды во время испытания используются для холостой пробы и стандарта.



Рис. 2. Конструкция прибора для испытания растворимости Agilent 708-DS обеспечивает воспроизводимость и простоту аттестации, поэтому он является идеальной базой для стандартизации испытаний растворимости

АЛЛАН ЛИТТЛ (ALLAN LITTLE), ДИРЕКТОР ПО МАРКЕТИНГУ СИСТЕМ ИСПЫТАНИЯ РАСТВОРИМОСТИ

ПОЛНОПОТОКОВЫЕ ФИЛЬТРЫ

Фильтрация является важным этапом процесса испытания растворимости. Так как растворение продолжается до фильтрации пробы, важно производить фильтрацию немедленно. Полнопоточковый фильтр, присоединенный к управляемому вручную или автоматически пробоотборному капилляру, обеспечивает незамедлительную фильтрацию, позволяющую сохранить неизменность состава пробы после испытания растворимости.

Анализ отфильтрованных проб обычно выполняется посредством спектрофотометрии в УФ- и видимом диапазонах или ВЭЖХ. Иными словами, этап фильтрации — это момент во времени, отделяющий фазу растворения от аналитической фазы и в известной степени связанный с обеими фазами испытания растворимости.

Необходимо исследовать фильтр с трех точек зрения: в отношении эффективности, адсорбции веществ и вымываемости его материала, причем вне зависимости от того, выполняется методика испытания растворимости вручную или автоматически. Если фильтр аттестован как эквивалентный, то в том случае, если размер пор фильтра не изменился, вопрос об эффективности может быть опущен. При избыточном поглощении активного лекарственного вещества, больших помех со стороны вещества-наполнителя или засорения фильтров может возникнуть потребность в других фильтрах.

Применение полнопоточковых фильтров увеличивает площадь поверхности, что позволяет оптимизировать производительность фильтра во время испытания растворимости. При использовании совместно с оборудованием для автоматического отбора проб Agilent (VK 8000 или 850-DS) выполняется обратная промывка фильтров после каждой временной точки пробоотбора для минимизации потенциального забивания. Полнопоточковые фильтры сделаны из сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ) или, с целью добиться еще большей химической стойкости, из поливинилиденфторида (ПВДФ).

Полнопоточковые фильтры Agilent имеют цветовую кодировку, позволяющую визуально различать их по размеру пор или материалу: СВМПЭ или ПВДФ. Фильтры обоих видов можно использовать с капиллярами диаметром 3 мм; они доступны в широком диапазоне размеров пор и размеров упаковки.

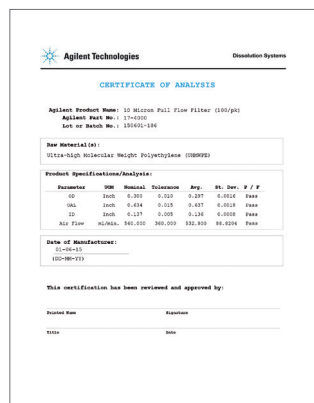


Рис. 3. Сертификаты анализов доступны по запросу. Просто обратитесь на горячую линию по испытанию растворимости Agilent по адресу электронной почты dissolution.hotline@agilent.com и получите свою копию



Рис. 4. Полнопоточковые фильтры

Сведения о порядке заказа

Кат. № Agilent	Описание	Цветовая кодировка	Количество в одной упаковке
17-4003	Полнопоточковый фильтр, сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ), 1 мкм	нет	100 шт.
17-4004	Полнопоточковый фильтр, СВМПЭ, 4 мкм	нет	100 шт.
17-4000	Полнопоточковый фильтр, СВМПЭ, 10 мкм	Синий	100 шт.
17-4001	Полнопоточковый фильтр, СВМПЭ, 10 мкм	Синий	50 шт.
17-4005	Полнопоточковый фильтр, СВМПЭ, 10 мкм	Синий	1 000 шт.
17-4010	Полнопоточковый фильтр, СВМПЭ, 35 мкм	Белый	100 шт.
17-4011	Полнопоточковый фильтр, СВМПЭ, 35 мкм	Белый	50 шт.
17-4015	Полнопоточковый фильтр, СВМПЭ, 35 мкм	Белый	1 000 шт.
17-4020	Полнопоточковый фильтр, СВМПЭ, 70 мкм	Красный	100 шт.
17-4021	Полнопоточковый фильтр, СВМПЭ, 70 мкм	Красный	50 шт.
17-4025	Полнопоточковый фильтр, СВМПЭ, 70 мкм	Красный	1 000 шт.
17-4040	Полнопоточковый фильтр, поливинилиденфторид (ПВДФ), 10 мкм	Зеленый	100 шт.
17-4045	Полнопоточковый фильтр, ПВДФ, 10 мкм	Зеленый	1 000 шт.
17-4050	Полнопоточковый фильтр, ПВДФ, 35 мкм	Желтый	100 шт.
17-4055	Полнопоточковый фильтр, ПВДФ, 35 мкм	Желтый	1 000 шт.

Таблица 2. Полнопоточковые фильтры Agilent доступны в широком диапазоне размеров пор и размеров упаковки

Узнать подробнее о решениях для испытания
растворимости Agilent

www.agilent.com/chem/dissolution

Контактная информация

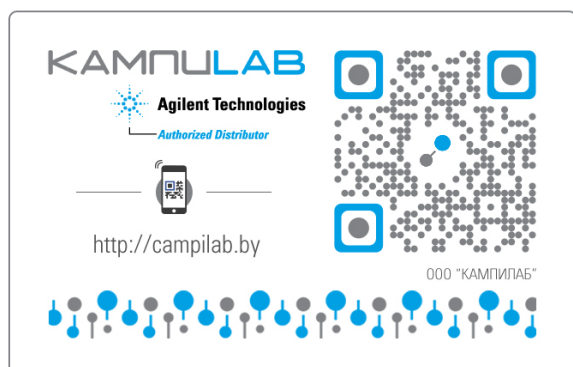
dissolution.hotline@agilent.com

Подписаться на бюллетень «Практические решения»

www.agilent.com/chem/practical_solutions

Информация в этом документе может быть изменена без предупреждения.

© Agilent Technologies, Inc. 2015
Напечатано в США 1 ноября 2015 г.
5991-6300RU



Agilent Technologies