

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФОРМЫ ЧАСТИЦ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Е.С. Новик*, кандидат биологических наук, **А.В. Доренская**, кандидат фармацевтических наук, **Н.А. Борисова**, **О.В. Гунар**, доктор фармацевтических наук
Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения Российской Федерации; Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Форма частиц и размер определяют большинство технологических характеристик лекарственных субстанций, таких как сыпучесть, прессуемость, электризуемость, растворимость, реакционная способность. Для объективной характеристики свойств вещества целесообразно определять форму частиц, применяя для этого метод микроскопии с автоматизированным анализом изображений. Рассмотрены количественные параметры для описания формы частиц (вытянутость, выпуклость и округлость), приведены их значения для частиц различной формы. Проанализированы данные о влиянии формы частиц на результаты определения их размеров с помощью метода электрочувствительных зон и лазерной дифракции. Отмечена необходимость изучения свойств частиц дисперсионных материалов (в том числе фармацевтических субстанций) для выявления особенностей влияния этих свойств на качество конечной продукции и ее компонентов, а также на закономерности протекания технологических процессов.

Ключевые слова: лекарственные субстанции, форма частиц, методы анализа.

E-mail: Novik@expmed.ru

Такая характеристика фармацевтической субстанции, как форма частиц помогает лучше понимать технологические процессы и управлять ими, а также контролировать качество конечной продукции [1]. Наряду с размером частиц, измерение которого при современной оснащённости лабораторий становится рутинной процедурой, форма частиц может оказывать значительное влияние на качество лекарственного средства (ЛС), поведение его в технологическом цикле производства и на возможность обработки сыпучих материалов. Форма и размер частиц определяют большинство технологических характеристик лекарственных субстанций, таких как сыпучесть, прессуемость, электризуемость, растворимость, реакционная способность, что, в свою очередь, сказывается на качестве готовой лекарственной формы [2]. Изучение формы частиц, наряду с другими их характеристиками позволяет создавать лекарственные формы с заранее заданными свойствами для доставки лекарственных веществ к месту действия, высвобождение активного ингредиента из лекарственной формы, что в конечном счете обеспечивает эффективность терапевтического действия [3].

При изучении свойств частиц информация только о размере частиц не всегда оказывается полной [2, 4, 5]. Природа материалов и форма частиц, из которых они состоят, могут быть совершенно различны, тогда как графики распределения частиц по размерам — идентичны (рис. 1). Очевидно, что в процессе обработки представленные материалы будут вести

себя по-разному, так как показатели их текучести и абразивности заметно различаются [3]. Так материалы, состоящие из сферических частиц, обладают более высокой текучестью по сравнению с веществами из частиц прямоугольной формы [5]. Сферические частицы полнее и легче смешиваются с другими компонентами, при этом повышается выход конечного продукта, т.е. очень важно определять форму частиц в дополнение к оценке их размеров.

В настоящее время на фармацевтических предприятиях внедряется новый метод контроля качества дисперсных материалов на разных этапах производства, что способствует эффективности, повышению качества продукции, а также приводит к экономической выгоде. Наиболее распространенным методом

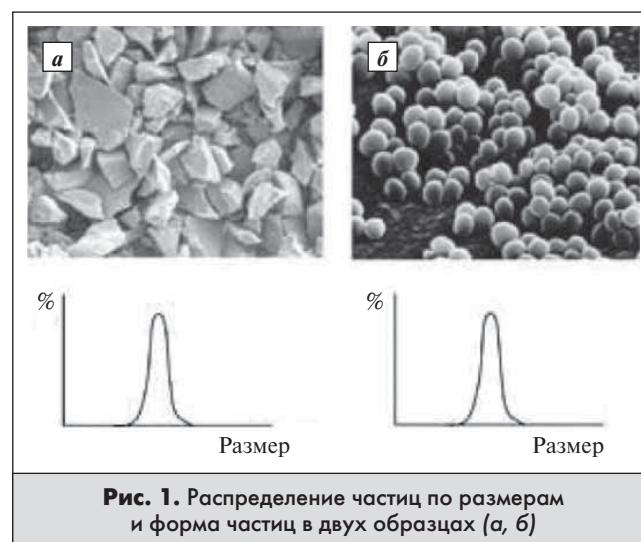



Рис. 1. Распределение частиц по размерам и форма частиц в двух образцах (а, б)

изучения размера и формы частиц фармацевтических субстанций является световая микроскопия [2, 6]. Кроме световой микроскопии, для определения формы частиц используют метод микроскопии с применением автоматизированного анализа изображений [3, 5]. Последний повышает объективность исследования и дает возможность получить статистически значимые результаты при систематическом изучении формы большого количества частиц. Программное обеспечение позволяет регистрировать несколько тысяч частиц в минуту и определять параметры, характеризующие форму частиц. При этом фиксируется изображение каждой частицы, что позволяет визуально определять форму и выявлять наличие агломератов или загрязнений.

Частицы – сложные трехмерные объекты, поэтому так же, как и при определении размера, необходимо применять некоторые упрощения при описании их формы, чтобы сделать измерения и анализ полученных данных возможными. Параметры, характеризующие форму частиц, могут быть рассчитаны с учетом двухмерных проекций с помощью простых геометрических вычислений, например,

Таблица 1

ЗАВИСИМОСТЬ ЗНАЧЕНИЙ ВЫТЯНУТОСТИ, ВЫПУКЛОСТИ И ОКРУГЛОСТИ ЧАСТИЦ ОТ ИХ ФОРМЫ

Форма частиц	Вытянутость	Выпуклость	Округлость
	0	1	1
	0	1	0,89
	0,82	1	0,47
	0,79	1	0,52
	0,24	0,7	0,47
	0,83	0,73	0,21

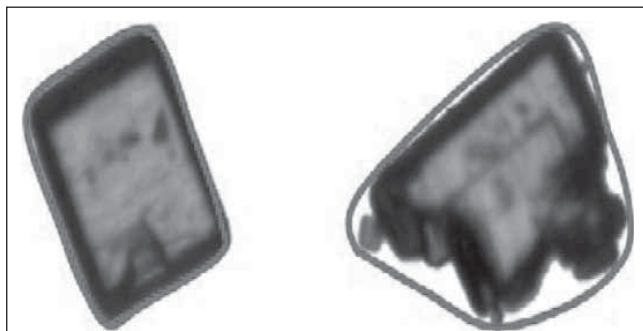


Рис. 2. Определение периметра выпуклой оболочки для частиц различной формы

подсчета соотношения сторон (ширина/длина). Определение соотношения сторон может быть использовано для частиц, имеющих регулярную симметрию (сфера или куб), и частиц с различными размерами по одной оси (в форме иглы или эллипса). Однако применение таких подходов для всех форм частиц не всегда возможно.

Была предпринята попытка ввести количественные характеристики для описания формы частиц с помощью таких параметров, как вытянутость, выпуклость и округлость [3, 4]. Вытянутость – степень соотношения длины и ширины частицы; значения параметра могут колебаться в пределах от 0 до 1. Вычисляется вытянутость по следующей формуле: $1 - \text{[длина/ширина]}$. Для форм, симметричных относительно всех осей (окружности, квадраты), имеющих близкие значения длины и ширины, вытянутость стремится к 0, тогда как для частиц в форме игл или нитей – приближается к 1. Вытянутость – более общая характеристика частиц разной формы, чем шероховатость поверхности, например, гладкий эллипс будет иметь то же числовое значение этого параметра, что и эллипс с шероховатой поверхностью, при одинаковом соотношении размеров сторон (табл. 1).

Выпуклость является мерой поверхностной шероховатости (неровности) частицы и подсчитывается делением периметра выпуклой оболочки на фактический периметр частицы. Периметр выпуклой оболочки, в свою очередь, рассчитывается как длина воображаемой эластичной ленты, натянутой вокруг контура частицы (рис. 2). Диапазон значений выпуклости, так же, как и вытянутости, колеблется в пределах от 0 до 1. Частица с гладкой поверхностью, независимо от ее формы, имеет выпуклость, равную 1, тогда как у частиц с неровной поверхностью с заметными выступами или у частиц неправильной формы этот параметр приближается к 0 (см. табл. 1).

Округлость – одновременно характеристика формы и контура – указывает, насколько форма частицы соотносится с идеальной сферой. Этот параметр рассчитывается как отношение длины окружности круга с той же площадью, что и частица, к фактическому периметру частицы. Частицы, округлость которых приближается к 1, по форме стремятся к идеальной сфере, тогда как частицы со значением округлости, близкой к 0, имеют более сложную, неправильную форму с множеством выпуклостей. Таким образом, округлость – мера «неправильности» формы или степень ее отличия от идеального круга. Значение округлости зависит как от формы и симметрии, так и от степени шероховатости поверхности частицы (см. табл. 1).

Как видно из приведенных данных, нет полной информации о размере частиц и их форме. Особенно это важно в тех случаях, когда необходимо выя-

вить и понять различия между партиями фармацевтических субстанций, как на стадии разработки ЛС, так и при контроле качества готовой продукции. Размер частиц в образцах может практически совпадать, тогда как форма частиц различается. Этим объясняется различное поведение этих образцов при их обработке. В таком случае для их дифференциации целесообразно проводить оценку формы частиц методом микроскопии с применением автоматизированного анализа изображений [1].

Сравнение результатов определения размеров частиц различной формы и пористости (табл. 2) с помощью методов электрочувствительных зон (на приборе Мультисайзер-3 фирмы Beckman Coulter) и лазерной дифракции (на анализаторе размера частиц LS 130 той же фирмы) позволило получить интересные данные о влиянии формы частиц на результаты измерения их размеров [8]. Прибор Мультисайзер работает по принципу электрочувствительных зон и регистрирует электрические импульсы, возникающие при прохождении частиц через апертуру. Уровень каждого импульса пропорционален объему частицы и переводится в эквивалентный сферический диаметр частицы [7]. Принцип работы анализатора LS 130 основан на взаимодействии частиц в растворе с лучом света (метод дифракции света).

При проведении испытания существенную роль играла пробоподготовка образца. Диспергирование латексных частиц не требовало специальных приемов. Образцы алмазной пыли подготавливали с помощью ультразвука (в ультразвуковой бане 50 Вт в течение 20 с), смешивая с 20 мл очищенной воды и добавляя неионный дисперсант. Образец карбида бора растворяли в деионизированной воде и перемешивали вручную. Солянокислую соль дифлоксацина диспергировали и анализировали в n-бутилацетате (для метода лазерной дифракции) и в пропанол-2 (для метода электрочувствительных зон). Определение методом электрочувствительных зон проводили в 0,9% растворе натрия хлорида (за исключением дифлоксацина), а методом лазерной дифракции – в профильтрованной деионизированной воде.

Размеры сферических частиц, определение методами лазерной дифракции и электрочувствительных зон совпадали. Средние величины отличались лишь на 0,4%. Данные, полученные для сферических частиц алмазной пыли, содержащей также кубические частицы, оказались схожими. Средние значения, рассчитанные методом электрочувствительных зон, были на 7% ниже, чем методом лазерной дифракции. Различия, выявленные для частиц алмазной пыли, можно объяснить присутствием частиц кубической формы. При анализе частиц карбида бора в виде пластинок было показано, что средний размер, вычисленный методом электрочувствительных зон на 33% меньше, чем методом лазерной дифрак-

ции. Для таких частиц различия 2 методов более заметны, чем в предыдущих случаях, так как частицы в форме пластинок рассеивают свет по-разному, что зависит от их положения по отношению к лучу лазера. При попадании луча на широкую сторону результат регистрируется как большая сфера, на край пластины – как меньшая. По этой причине метод лазерной дифракции дает более широкое распределение по размерам для частиц, имеющих форму пластинок, в то же время при анализе их размеров методом электрочувствительных зон получается более компактное распределение с меньшим средним размером. Представим данные анализа частиц дифлоксацина гидрохлорида в виде палочек: средний размер, полученный методом электрочувствительных зон, на 28% меньше, чем методом лазерной дифракции. Эти различия понятны: причины те же, что и в случае частиц-пластинок. Особенно отличаются результаты указанных 2 методов при анализе пористых пластинок гиалуроновой кислоты: средний размер, полученный методом электрочувствительных зон, был на 85% меньше по сравнению с данными метода лазерной дифракции. Пластины гиалуроновой кислоты имеют поры, в которые может проходить растворитель, за счет чего в ходе исследования не вытесняется такой же объем электролита, как это наблюдается при определении размеров цельных пластинок. Таким образом, хотя распределение по размерам, рассчитанное методом электрочувствительных зон, находится в довольно узкой области, средние значения значительно меньше истинного размера частиц.

Согласно результатам проведенных анализов, метод электрочувствительных зон, преобразующий вытесняемый объем в диаметр эквивалентной сферы, обычно дает более низкие значения средних размеров, чем метод лазерной дифракции [8]. Чем значительнее форма исследуемых частиц отличается от сферической, тем большие различия выявлены авторами при сравнении средних размеров частиц, полученных методами электрочувствительных зон и лазерной дифракции. Это происходит потому, что в

Таблица 2

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИССЛЕДУЕМЫХ ОБЪЕКТОВ

№	Форма частиц	Исследуемые материалы
1	Сферические	Латекс
2	Сферические/ кубические	Алмазная пыль
3	Пластины	Карбид бора
4	Палочки	Дифлоксацина гидрохлорид
5	Пористые пластины	Гиалуроновая кислота

методе лазерной дифракции частица представляется как двухмерный объект, а ее размер — как функция площади поперечного сечения частицы. Так как идеальная, правильная сфера, непористая или с незначительной пористостью имеет поперечное сечение, не зависящее от ориентации в пространстве, результаты указанных методов близки.

Частицы в форме пластинок или палочек могут отличаться разнообразием вариантов размеров поперечных сечений, что приводит к разбросу в размерах частиц. В этом случае метод электрочувствительных зон характеризуется более узким распределением по сравнению с методом лазерной дифракции. Имея в виду такие особенности 2 методов, результаты, полученные с их помощью, могут служить инструментом для лучшего понимания и характеристики частиц, из которых состоит вещество, например ЛС.

Для предсказания формы частиц предложено также использовать соотношение значений средних размеров частиц, полученных методами электрочувствительных зон и лазерной дифракции [9, 10]. Принимая во внимание, что результаты указанных методов могут стать инструментом прогнозирования морфологических характеристик частиц в образце, за исключением частиц с пористой структурой, весьма актуальны дальнейшие всесторонние исследования влияния формы частиц на результаты определения их размеров с помощью различных методов.

Таким образом, форма и размер частиц фармацевтических субстанций — ключевые параметры при разработке и производстве широкого спектра фармацевтической продукции. Поэтому необходимо контролировать данные характеристики, уделяя особое внимание развитию технологий измерения размера и формы частиц, которые помогают лучше понимать особенности протекания технологических процессов и позволяют управлять ими.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Высокоэффективные технологии измерения формы и размера частиц при разработке и обеспечении качества твердых лекарственных форм. Фармацевтическая отрасль, 2013; 3 (38): 96–100. (High-performance technologies for particle size and shape measurement during development and maintenance of solid finished dosage forms quality. Pharmaceutical field, 2013; 3(38): 96–100 (in Russian)).
2. Емшанова С.В., Абрамович Р.А., Потанина О.Г. Влияние формы и размера частиц субстанций на качество готовых лекарственных средств. Научно-производственный журнал, 2014; 7: 45–63. (Emshanova S.V., Abramovich R.A., Potanina O.G. Influence form and size particles of substances on the finished dosage forms quality. Nauchno-proizvodstvennyy jurnal, 2014; 7: 45–63 (in Russian)).
3. Crompton C. Particle Shape, an Important Parameter in Pharmaceutical Manufacturing. Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer. Samedan Ltd.; 2005.
4. Particle shape – An Important Parameter in Pharmaceutical Manufacturing. Malvern Instruments Ltd., Category: Pharmaceutical Manufacturing 11/12/2006.
5. Bouza P. Accuracy of Particle Analysis Impacts Manufacturing Process And Final Product. (Electronic resource). Access mode: www.pharmaceuticalonline.com // Pharmaceutical online the magazine, 2013, 23, 3.
6. Новик Е. С., Доренская А. В., Борисова Н. А., Гунар О. В. Оценка размера и формы частиц фармацевтических субстанций микроскопическим методом. Успехи современного естествознания, 2016; 11: 249–55. (Novik E.S., Dorenskaya A.V., Borisova N.A., Gunar O.V. Assessment of particle size and shape of pharmaceutical substances with microscopic technique. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya, 2016; 11: 249–55 (in Russian)).
7. Новик Е.С., Гунар О.В. Метод электрочувствительных зон для определения невидимых механических включений в лекарственных препаратах для парентерального применения. Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2012; 1: 58–61. (Novik E.S., Gunar O.V. Electrical sensing zone method for determination of invisible particulate matters in parenteral medicines. Scientific center for expertise of medical application products bulletin, 2012; 1: 58–61 (in Russian)).
8. Comparison of sizing results obtained from electrical sensing zone and laser diffraction methods. (Electronic resource). Access mode: www.coultercounter.com
9. Ferrein P.J., Rasteiro M.G., Figueiredo M.M. Influence of shape on particle size analysis. Particulate Sci Techno, 1993; 11: 199–206.
10. Xu R.L., Di Guida O.A. Comparison of Sizing Small Particles Using Different Technologies. Powder Technology, 2003; 132/2-3: 145–53.

Поступила 23 января 2017 г.

METHODS OF ASSESSING THE PARTICLE SHAPE IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

E.S. Novik, PhD; A.V. Dorenskaya, PhD; N.A. Borisova; O.V. Gunar, PhD

Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Petrovsky Boulevard, Build. 2, Moscow 127051, Russian Federation

SUMMARY

Particle shape and size determine most of the technological characteristics of medicinal substances, such as flowability, compressibility, static characteristic, solubility, and reactivity. For objective characteristics of the properties of a substance, it is advisable to determine the shape of particles, by using a microscopic method with automated image analysis. The paper considers quantitative parameters for describing the particle shape (elongation, convexity, and roundness) and gives their values for particles of different shapes. It analyzes data on the impact of particle shape on the results of determining their sizes, by employing the electrosensitive area method and laser diffraction. It is noted that there is a need to investigate the properties of particles of dispersion materials (including pharmaceutical substances) to identify the specific features of the impact of these properties on the quality of a final product and its components, as well as on the regularities of technological processes.

Key words: medicinal substances, particle shape, methods of analysis.