

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РАЗМЕРА 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

Рассмотрены теоретические основы определения размеров частиц сферической и неправильной формы, используемые для упрощения их измерения. Отмечено, что разные методы измерения могут давать различные результаты. Дан анализ проблем, возникающих при измерении частиц неправильной формы. Приведена краткая характеристика методов определения размеров частиц (метод седиментации, ситовой, микроскопии, лазерной дифракции, светоблокировки, электрочувствительных зон), показаны преимущества, недостатки и возможности их применения в фармацевтической отрасли. Отмечена необходимость изучения свойств частиц дисперсионных материалов, в том числе фармацевтических субстанций, для лучшего понимания особенностей влияния этих свойств на качество конечной продукции, ее компонентов и закономерностей протекания технологических процессов.

Ключевые слова: размер частиц, анализ качества, методы.

*E-mail: Novik@expmc.ru

Изучение свойств частиц, из которых состоят различные дисперсионные материалы, в настоящее время получило широкое распространение во многих отраслях промышленности и науки. Особое звучание приобретает проблема анализа размеров и форм частиц в фармацевтической отрасли. Данные параметры измеряются и контролируются на различных этапах, начиная от исследований и разработки до производства и контроля качества лекарственных средств (ЛС), что помогает лучше понять технологические процессы и управлять ими.

Под частицей понимают либо «дискретное минимальное количество вещества» [1], либо «любую относительно небольшую часть вещества диаметром от нескольких ангстрем до нескольких миллиметров» [2]. Частицы могут состоять из органических и неорганических молекул, иметь гомогенную и негетерогенную структуру, находиться в твердом или жидком состоянии, являться изотропными или анизотропными и иметь разнообразную геометрическую форму. Наиболее важные характеристики частиц: размер, форма, свойства поверхности, механические свойства, заряд, микроструктура. Из перечисленных параметров относительно простыми для измерения и наиболее часто определяемыми являются размер и форма частиц. Размер частиц различных дисперсионных материалов определяют во многих отраслях промышленности, поскольку именно этот параметр влияет на реакционную способность, скорость растворения, вязкость, стабильность суспензий, эффективность действия лекарственных препаратов и др.

Частицы представляют собой трехмерные объекты, и если форма частицы неидеальная сферическая, то ее размеры невозможно описать полностью с помощью одного измерения диаметра или радиуса. Единственная форма объекта, размер которого может быть описан одним числовым значением, — это сфера. При исследовании частицы сферической формы ее периметр, площадь проекции поперечного сечения, площадь поверхности и объем могут быть выражены через один линейный размер — диаметр проекции поперечного сечения. Для частиц неправильной формы трудно выбрать какой-либо геометрический размер в качестве основного.

Тот факт, что частицы неправильной формы имеют множество различных поперечных сечений в зависимости от ориентации — это лишь одна из проблем измерения. Другая проблема заключается в том, что эти поперечные сечения имеют различные «диаметры», определяемые расположением хорды. Для решения этих проблем вводится понятие «статистические геометрические диаметры». Они являются статистическими, поскольку вычисляются как среднее значение из большого количества измерений. Примером может служить диаметр Мартина, вычисляемый как длина хорды, которая делит проекцию поперечного сечения на 2 равные площади, или диаметр Ферета, представляющий собой расстояние между 2 параллельными линиями, касательными к проекции поперечного сечения. Линейные размеры можно определять с учетом площади проекции частицы («площадной диаметр»), по диаметру круга площади, равной площади проекции частицы, а также по окружности вокруг изображения частицы, выполненной так, чтобы изображение полностью вписалось в эту окружность [3]. Если есть возможность определить объем частицы неправильной формы, ее

диаметр может быть вычислен как диаметр шара такого же объема («объемный диаметр»).

Очевидно, что для одной частицы несферической формы может быть получено несколько различных «размеров» в зависимости от ее ориентации в пространстве или применяемого метода измерений. Примеры положения частицы в пространстве представлены на рис. 1. На каждом изображении представлена 1 из 7 плоских граней, обозначенных буквами от А до G, при этом 1 из граней расположена параллельно относительно плоскости страницы. Безусловно, это всего лишь несколько из возможных примеров ориентации частицы и при каждом частица имеет разные проекции поперечного сечения [4]. На рис. 1 показаны лишь несколько вариантов ориентации частицы и, соответственно, проекций плоскости сечения. Для каждого из представленных вариантов значения диаметра Ферета, диаметра Мартина, площадного диаметра и диаметра, определяемого по периметру частицы, различны. Неизменным остается лишь значение объемного диаметра.

Для упрощения процесса измерения определяют размер частицы, используя понятие об эквивалентных сферах. При этом размер частицы определяется диаметром эквивалентной сферы, имеющей такие же свойства, как реальная частица, например, объем или массу [1]. Согласно В.Т. Самсонову [5], понятие «эквивалентный диаметр» – это «диаметр условной шарообразной частицы из того же вещества, производящей какое-либо действие, равновеликое действию измеряемой частицы неправильной формы». Концепция «эквивалентного сферического размера», называемая также «теорией эквивалентной сферы», лежит в основе практически всех методов определения размеров частиц. За эталон принимается сферическая частица эквивалентного диаметра X мкм, т.е. свойства этой частицы (способность проходить через отверстия такого же диаметра, скорость оседания и др.) аналогичны свойствам исследуемых частиц. Необходимо отметить, что в разных методах измерения размера частиц используются различные модели эквивалентной сферы, а значит совсем не обязательно, что размеры диаметра частицы будут одинаковыми.

Определение размера одних и тех же частиц разными методами может привести к различным результатам, которые могут считаться верными. Теория эквивалентной сферы хорошо «работает» при измерении частиц, имеющих правильную форму, например сферы латекса, моноклональные антитела, глобулы эмульсий «масло-в-воде» и «вода-в-масле» [3]. Однако эта теория не всегда подходит для частиц неправильной формы, таких как иглы или пластины, когда, по меньшей мере, один из размеров значительно отли-

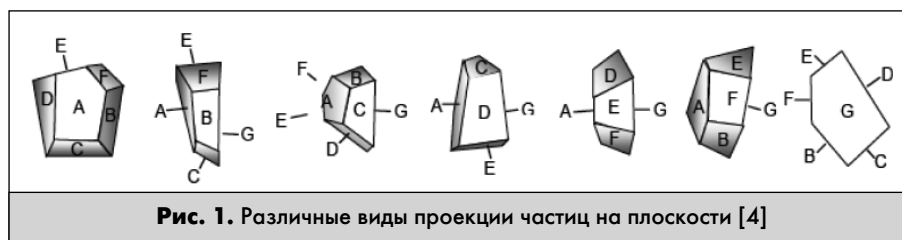


Рис. 1. Различные виды проекции частиц на плоскости [4]

чается от другого. Применение теории эквивалентной сферы приводит к проявлению некоторых эффектов, зависящих от формы объекта. Например, при подсчете диаметра частицы, имеющей форму палочки, с применением теории эквивалентной сферы диаметр частицы равен 198 мкм (рис. 2). Однако эту частицу можно представить в виде цилиндра такого же объема, имеющего длину 360 мкм и ширину 120 мкм. Этот подход более точно описывает размер частиц [1].

За исключением случая, когда образец монодисперсный, вещества состоят из частиц различного размера и их распределение описывается статистическими методами, а именно, в виде кривой частоты встречаемости или интегральной кривой распределения [1], а для геометрического изображения дисперсного состава может быть построена кривая плотности распределения. Для упрощения интерпретации данных распределения частиц по размерам вводится определенный набор статистических параметров (среднее значение, медиана, мода), которые в случае нормального распределения по Гауссу (рис. 3) будут расположены в одной точке [6].

При бимодальном распределении (рис. 4) значение среднего размера частиц будет соответствовать точке, которая расположена точно между двумя кривыми распределения. Величина среднего значения, медианы и моды не всегда совпадают. Величина этих значений в большой степени зависит от симметрии кривой распределения [6].

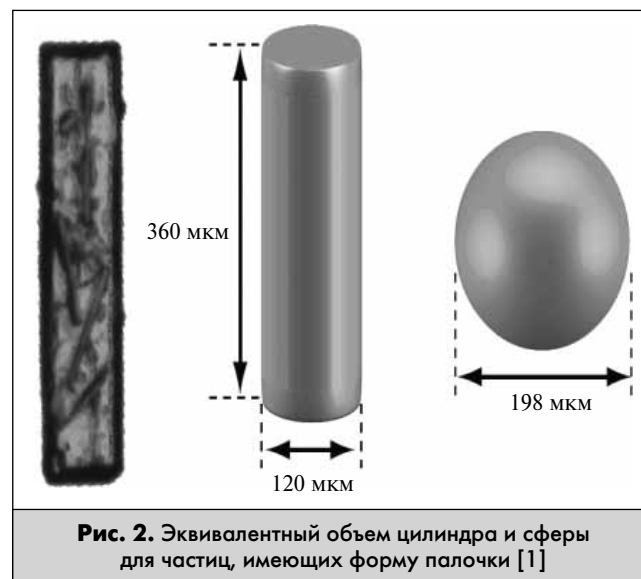
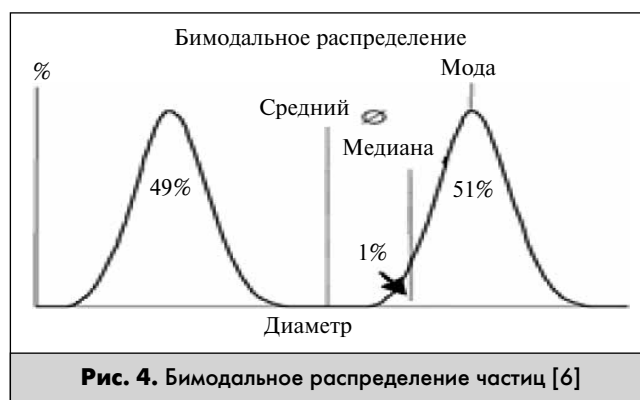


Рис. 2. Эквивалентный объем цилиндра и сферы для частиц, имеющих форму палочки [1]



Как уже отмечалось, при изучении размера частиц становится очевидно, что каждый метод дает разные результаты [1, 6]. Сравнение методов, наиболее часто используемых в практике измерения размеров частиц (см. таблицу), показало, что ситовой метод — самый древний из известных способов дисперсионного анализа; основные его преимущества: дешевизна оборудования и возможность применения для грубодисперсных частиц. При ситовом анализе частиц вытянутой или игольчатой формы не воспроизводится истинное значение распределения. Это может служить причиной получения противоречивых результатов при многократном анализе одного и того же образца (например, стержнеобразных частиц парацетамола).

В настоящее время широко распространены метод седиментации и световая микроскопия, которые при-

меняются для оценки размеров и формы частиц, например фармацевтических субстанций [7]. Метод микроскопии рекомендован современными фармакопеями для определения механических включений в растворах для парентерального применения, так как позволяет оценить природу посторонних частиц, что особенно важно для производителей ЛС, и способствует выяснению причин и устранению источников загрязнения.

К методам светорассеяния относятся лазерная дифракция и светоблокировка. Последний обычно применяют для контроля механических включений в лекарственных препаратах (ЛП); при этом детектором регистрируются рассеянные частицами лучи, не достигающие фотоэлемента. Таким образом, каждая частица вызывает затухание света, амплитуда которого соответствует ее эффективной площади рассея-

ХАРАКТЕРИСТИКИ ОСНОВНЫХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ

Метод	Диапазон измерений, мкм	Среднее время анализа	Преимущества	Ограничения
Ситовой	>50	30 мин – 1 ч	Дешевое оборудование	Затруднено измерение частиц вытянутой формы, требуется большое количество образца
Седиментация	1–100	25 мин – 1 ч	Возможность применения простого оборудования	Необходим точный контроль температуры; дает заниженные результаты
Оптическая микроскопия	1–100	30 мин – 1 ч	Наблюдение реальных частиц	Субъективная оценка оператора, длительность анализа
Лазерная дифракция	0,1–8000	Менее 1 мин	Высокая точность, возможность анализа в жидкой и сухой средах	Не проводится подсчет отдельных частиц, нет регистрации частиц при их низкой концентрации
Свето-блокировка	0,1–8000	Менее 1 мин	Высокая точность	Невозможны измерения в мутных и окрашенных растворах и подсчет прозрачных частиц
Электро-чувствительных зон	0,2–1600	Менее 1 мин	Высокая точность, возможность подсчета единичных частиц	Необходимость выполнять измерения в электролите

ния. Угол рассеяния света пропорционален размеру частиц. Этот метод описан в ряде фармакопей [8, 9].

Метод лазерной дифракции находит более широкое применение в различных отраслях промышленности и науки [6]. Он основан на анализе профиля рассеяния света, возникающего при освещении частиц лазерным лучом. Взаимодействие луча падающего света и частиц дисперсной фазы приводит к образованию профиля рассеяния света, который регистрируется детектором. Результаты представляют в виде интегрального распределения частиц по размеру.

Метод электрочувствительных зон основан на принципе Култера [10, 11]. С его помощью определяют размеры частиц различных материалов (например, минералов, тонеров, пигментов, пищевых про-

дуктов, абразивных и стоматологических материалов, моющих порошков и др.). Этот метод недостаточно использовался в фармацевтической отрасли. Однако с помощью валидационного исследования показана целесообразность и возможность его применения для оценки размеров частиц и определения количества невидимых механических включений в различных парентеральных препаратах, например окрашенных и непрозрачных ЛП, в частности в эмульсиях, суспензиях, коллоидных и липосомальных препаратах [12–15].

Преимущество этого метода – возможность подсчета каждой частицы, проходящей через «чувствительную зону» апертуры, в широком диапазоне измерений (от 0,2 до 1600 мкм). При этом эквивалентный объем электролита удаляется из «чувствительной зоны», что вызывает короткое изменение сопротивления в апертуре. Высота этого импульса пропорциональна объему частицы. Используя электрическую схему для анализа числа и уровня импульсов, можно подсчитать число частиц и измерить объем каждой частицы. Кроме того, с помощью метода электрочувствительных зон можно охарактеризовать дисперсный состав жировых эмульсий для парентерального применения, получив распределение жировых капель по размерам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение научных публикаций и результаты исследований авторов подтверждают необходимость определения размеров частиц различных дисперсионных материалов с применением современных и эффективных методов, что особенно важно в фармацевтической отрасли на всех стадиях производственного процесса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. A Basic Guide to Particle Characterization. (Электронный ресурс) Application notes – Режим доступа: <http://www.malvern.com/contact>.
2. Dictionary of Scientific and Technical Terms, Third Ed., McGraw Hill Book Company, N.Y. 2010.
3. Brookhaven Instruments Corporation White Paper, What Is Particle Size? By Bruce B. Weiner Ph.D., November 2010.
4. Webb P.A. Interpretation of Particle Size Reported by Different Analytical Techniques (Электронный ресурс). Micromeritics Instrument Corp –Режим доступа:<http://www.micromeritics.com/pdf/mas/interpretation%20of%20particle%20size%20by%20different%20techniques.pdf>.
5. Самсонов В.Т. О законе распределения размеров частиц пыли (Электронный ресурс). Научные работы институтов охраны труда

ВЦСПС. Выпуск 3 (29). М.: Профиздат, 1964; 12. (Samsonov V.T. About principle of dust particle distribution (Electronic resource). Scientific works of institutes for labour safety of AUCCTU, №3 (29). Moscow: Profizdat, 1964;12) (in Russian).

6. Основные принципы анализа размеров частиц. (Электронный ресурс). Application notes. Режим доступа: <http://www.labdepot.ru> (дата обращения: 19.12.13). (Basic guidelines to particle size analysis. (Electronic resource). Access mode: <http://www.labdepot.ru>) (in Russian).

7. 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. Scientific-manufacturing journal, 2014; 7:45–63) (in Russian).

8. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания. (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml> (дата обращения 07.11.16) (State Pharmacopoeia of Russian Federation XIII-th edition (Electronic resource). Access mode: <http://www.femb.ru/feml>) (in Russian)

9. European Pharmacopoeia 8-th edition (Электронный ресурс). EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare). Режим доступа: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.

10. История компании Beckman Coulter. (Электронный ресурс). BeckmanCoulter.URL: http://www.beckmancoulter.ru/country_information/country_information.asp (The history of Beckman Coulter Company. (Electronic resource). Access mode: BeckmanCoulter.URL: http://www.beckmancoulter.ru/country_information/country_information.asp.

11. Mingard K., Morrell R., Jackson S., Patel S., & Buxton R. (2009). Good practice guide for improving the consistency of particle size measurement. Measurement Good Practice Guide, (111).

12. Новик Е.С., Гунар О.В. Метод электрочувствительных зон для определения невидимых механических включений в лекарственных препаратах для парентерального применения. Ведомости научно-го 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).

13. Доренская А.В. Применение метода электрочувствительных зон в фармацевтическом анализе. Дисс. канд. фарм. наук. М, 2015; 134. (Dorenskaya A.V. Electrical sensing zone method applications in pharmaceutical analysis. Dis. cand. pharmaceutical sciences. Moscow, 2015: 134) (in Russian).

14. Гунар О.В., Новик Е.С., Доренская А.В. Способ измерения количества и размеров жировых капель в лекарственных препаратах для парентерального применения. Патент РФ №2593779 от 15.07.2016. (Gunar O.V., Novik E.S., Dorenskaya A.V. Technique for measurement fat droplets quantity and size in parenteral medicines. Patent RF №2593779 от 15.07.2016) (in Russian).

15. Гунар О.В., Новик Е.С., Доренская А.В. Способ определения невидимых механических включений в окрашенных лекарственных средствах. Патент РФ №2593019 от 06.07.2016. (Gunar O.V., Novik E.S., Dorenskaya A.V. Technique for measurement of invisible particulate matter in coloured medicines. Patent RF №2593019 от 06.07.2016) (in Russian).

Поступила 26 декабря 2016 г.

PARTICLE SIZE ESTIMATION TECHNIQUES IN THE 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, Moscow, 8, Petrovsky Boulevard, Build. 2, Moscow 127051, Russian Federation

SUMMARY

The paper considers the theoretical bases for determining the size of spherical and irregular-shaped particles used for their easier measurement. It is noted that various measurement techniques can yield different results. The paper analyzes the problems arising from the measurement of irregular-shaped particles. It briefly characterizes particle size determination techniques, such as sedimentation analysis, sieve analysis, microscopy, laser diffraction, light obscuration particle count test, and electrosensitive zone assay) and shows the advantages, disadvantages, and possibilities of their application in the pharmaceutical industry. It also highlights that there is a need to investigate the properties of the particles of dispersion materials, including pharmaceutical substances, in order to better understand the impact of these properties on the quality of the final product, its components and the regularities of manufacturing processes.

Key words: particle size, quality analysis, techniques.