

УДК 678+681.625.9

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.71.82.007>

ОЦЕНКА РАЗМЕРА И ФОРМЫ ГРАНУЛ ГСБ-106, ПОЛУЧЕННЫХ ВЛАЖНЫМ ГРАНУЛИРОВАНИЕМ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА АНАЛИЗА ИЗОБРАЖЕНИЙ

Е.В. Блынская, канд. фарм. наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных средств опытно-технологического отдела, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

В.В. Буева, младший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных средств опытно-технологического отдела, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, vikabueva@yandex.ru

К.В. Алексеев, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по инновационной работе, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

В.К. Алексеев, младший научный сотрудник химико-технологической лаборатории опытно-технологического отдела, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

С.В. Минаев, канд. фарм. наук, руководитель опытно-технологического отдела, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

С.В. Тишков, канд. фарм. наук, старший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

Проведена оценка размера, формы и фракционного состава гранул ГСБ-106, полученных технологией влажного гранулирования, с использованием современного высокоскоростного анализатора изображений QicPic (Sympatec Inc., Германия).

Ключевые слова: ГСБ-106, диаметр частицы, соотношение сторон, сферичность, фактор формы

Прессуемость и степень сыпучести считаются основными параметрами порошковых материалов, обуславливающими технологические характеристики получаемых в фармацевтической промышленности таблеток. Известно, что размер, форма частиц и их фракционный состав (распределение частиц по размерам) в большей мере оказывают влияние на сыпучесть порошков и гранул и их

перераспределение [1,2]. Одним из способов улучшения технологических характеристик таблеточных смесей является направленное укрупнение частиц технологией гранулирования, в частности технологией влажного гранулирования. Однако такой способ не исключает повторной оценки получаемых гранул и их свойств [3].

В настоящее время широко используются экспериментальные и имитационные системы, основанные на цифровых подходах, которые позволяют измерить физические свойства частиц, такие как фактическая форма и размер. Один из таких методов – цифровой анализ изображений частиц [4].

В связи с этим **целью** настоящего исследования является оценка размера, формы и фракционного состава гранул ГСБ-106, полученных влажным гранулированием, с использованием метода анализа изображений [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы: Фармацевтическая субстанция (ФС) ГСБ-106 [6], лактозы моногидрат (Lactochem Fine Powder, DFE Pharma, Германия), микрокристаллическая целлюлоза (Microcel MC 101, Blanver Farmoquimica Ltda, Бразилия), сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (Kollicoat IR, BASF, Германия), вода очищенная (ФС.2.2.0020.15), магния стеарат (magnesium stearate, EP 01/2008:0229).

Смесь для таблетирования изготавливали методом влажного гранулирования. Увлажнение проводили 10% водным раствором Kollicoat IR, после чего смесь пробивали через сито с диаметром отверстий 2 мм, высушивали при температуре 45°C, проводили ситовую калибровку высушенных гранул и опудривание.

Методы: Изображения, характеристики распределения по размерам гранул ГСБ-106 и их форм получали на высокоскоростном анализаторе изображений QicPic (Sympatec Inc.,

Германия) с воздушным диспергирующим модулем Rodos (Sympatec Inc., Германия).

Для оценки измеренных данных использовали расчет диаметров частиц (диаметр окружности, равной проекционной площади частицы, и диаметр Ферета).

EQPC (*Equivalent Projection Area of a Circle*) является диаметром окружности, который имеет такую же площадь поверхности, как и частица в действительности:

$$EQPC = \sqrt{\frac{4 \times P_{EQPC}}{\pi}},$$

где P_{EQPC} – периметр частицы.

Диаметр Ферета задается расстоянием между двумя параллельными касательными к поверхности частицы и измеряется для достаточного количества углов (0...180°), из которых выбирается максимальное, F_{MAX} , и минимальное, F_{MIN} , значения (рис. 1).

Если у частицы нестандартная форма, то диаметры имеют большее число значений по сравнению с близкой к сферической форме

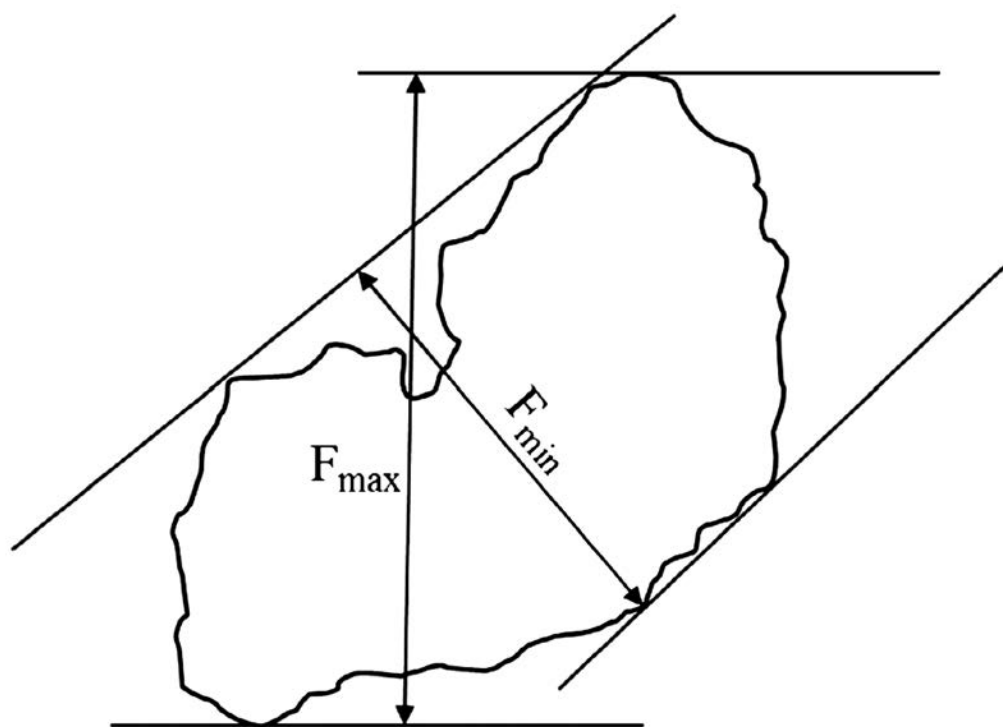


РИС. 1. Максимальный и минимальный диаметры Ферета гранул

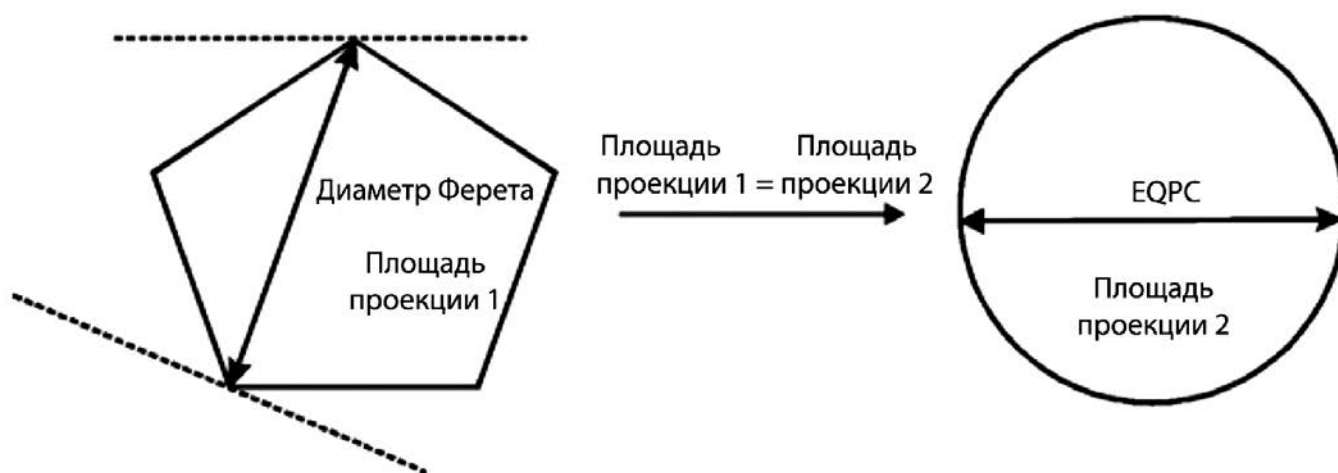


РИС. 2. Схематичное изображение EQPC и диаметра Ферета

частицей. F_{MAX} таким образом, может быть значительно больше, а F_{MIN} – значительно меньше, чем EQPC.

Для сферических частиц диаметр частиц равен как EQPC, так и F_{MAX} и F_{MIN} . Однако для частиц неправильной формы подобное равенство не действует и метод оценки будет оказывать влияние на конечное распределение частиц по размерам (рис. 2) [7].

Форму частиц описывали показателями фактора формы: сферичностью и соотношением сторон. Сферичность, S (*sphericity*), вычисляется следующим образом:

$$S = \frac{P_{EQPC}}{P_{реальный}} = \frac{2\sqrt{\pi \times A}}{P_{реальный}},$$

где A – площадь частицы, P – периметр частицы.

Поскольку неправильная форма частицы приводит к увеличению ее периметра, низкие

значения сферичности указывают на неровные границы частицы. Таким образом, отношение всегда основано на периметре EQPC, так как это наименьший возможный периметр для данной области проекции [7,8].

Соотношение сторон, AR (*aspect ratio*), определяется как отношение F_{MIN} к F_{MAX} и представляет информацию о том, насколько вытянутой является частица.

Результаты S и AR представляются в виде значений от 0 до 1 [9,10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристики кривых среднего интегрального распределения гранул ГСБ-106 и их расчетные методы приведены в табл. 1 и на рис. 3.

Гранулы характеризуется достаточно узким распределением частиц по размерам и низким

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПО РАЗМЕРАМ ГРАНУЛ ГСБ-106

Расчет	D_{10r} мкм	D_{50r} мкм	D_{90r} мкм
EQPC	$36,91 \pm 0,58$	$86,36 \pm 3,56$	$213,71 \pm 75,56$
F_{MAX}	$45,23 \pm 0,59$	$113,95 \pm 4,36$	$357,32 \pm 67,50$
F_{MIN}	$31,84 \pm 0,38$	$74,52 \pm 2,58$	$255,75 \pm 57,21$

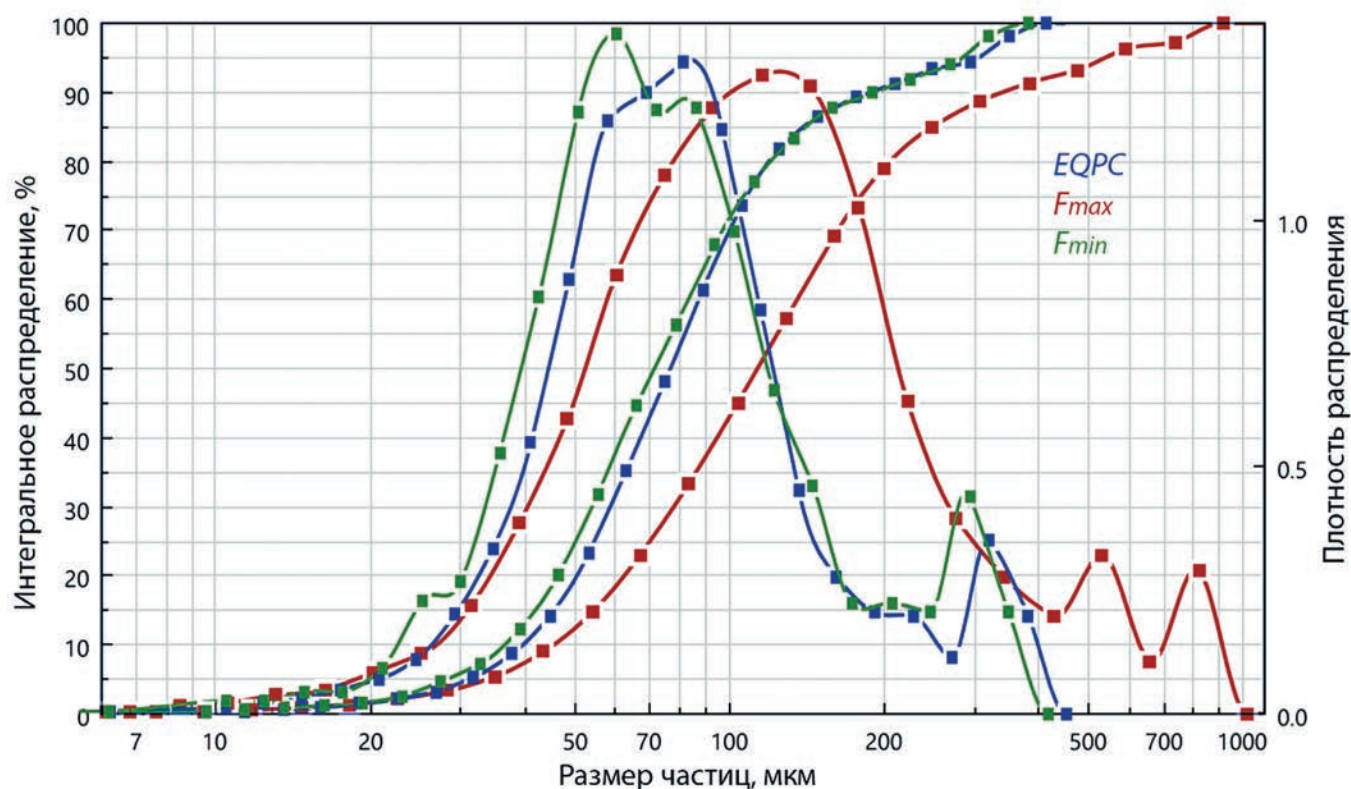


РИС. 3. Распределение гранул ГСБ-106 по размерам

содержанием мелкой фракции, однако различия в значениях диаметров частиц и кривых распределения указывают на неоднородность их формы и размеров.

Рассчитанные характеристики интегрального распределения фактора формы показаны в табл. 2.

Следующие графики 4 и 5 иллюстрируют кривые фактора формы в зависимости от размера частиц и кривых интегрального распределения.

Высокие значения сферичности (0,79) означают, что поверхность гранул не имеет значительных выступов и шероховатостей. Широкое распределение фактора соотношения сторон

(0,70) показывает, что таблеточная смесь содержит как удлиненные, так и компактные гранулы.

Распределение размеров и формы частиц рассчитывали на основе записанных изображений.

На рис. 6 приведена выборка из галереи частиц.

Стоит отметить, что содержание мелкой фракции объясняется технологией получения таблеточной смеси, которая предусматривает стадии калибровки и опудривания, в результате чего происходит повторное измельчение смеси, а также дополнительное внесение мелких частиц [3].

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФАКТОРА ФОРМЫ

Фактор формы	D_{10} , мкм	D_{50} , мкм	D_{90} , мкм
AR	0,46	0,70	0,87
S	0,66	0,79	0,86

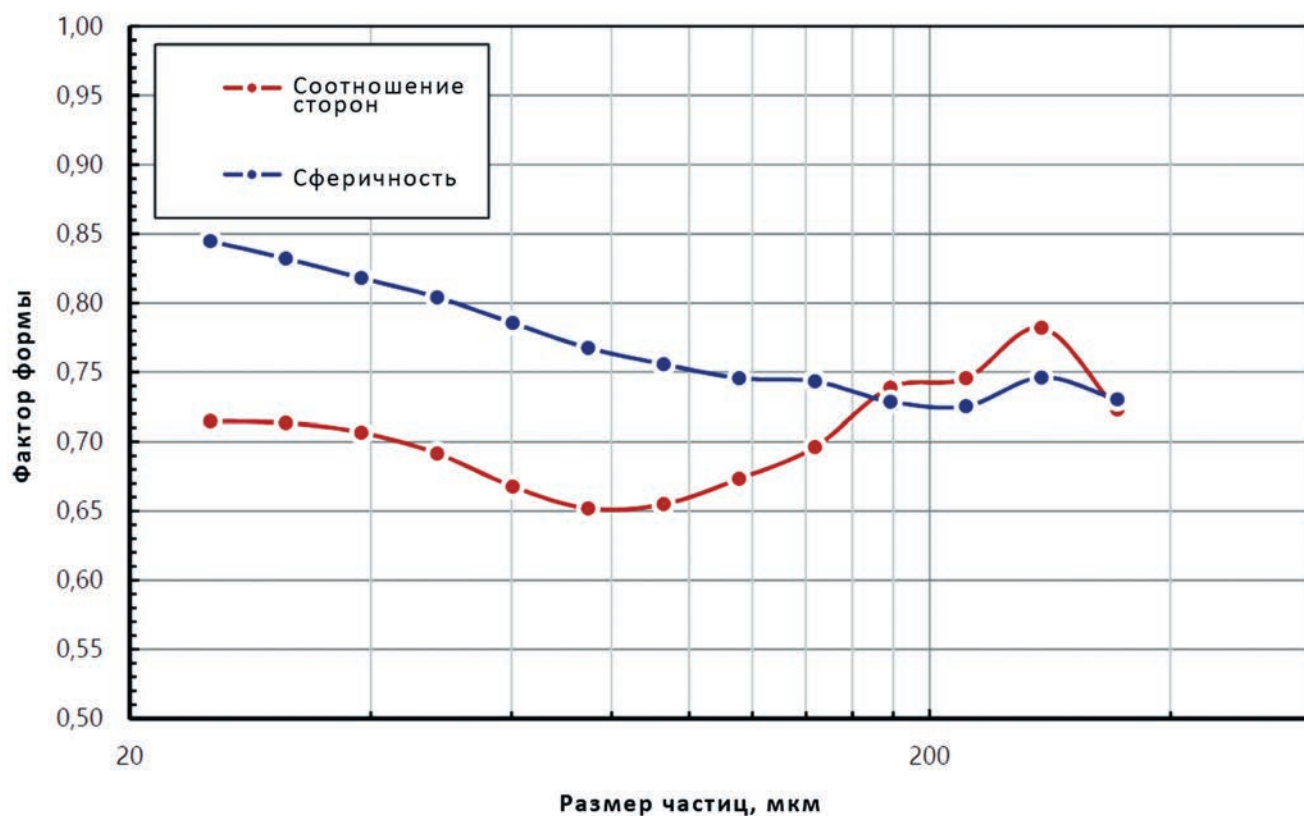


РИС. 4. Зависимость фактора формы гранул ГСБ-106 от размера

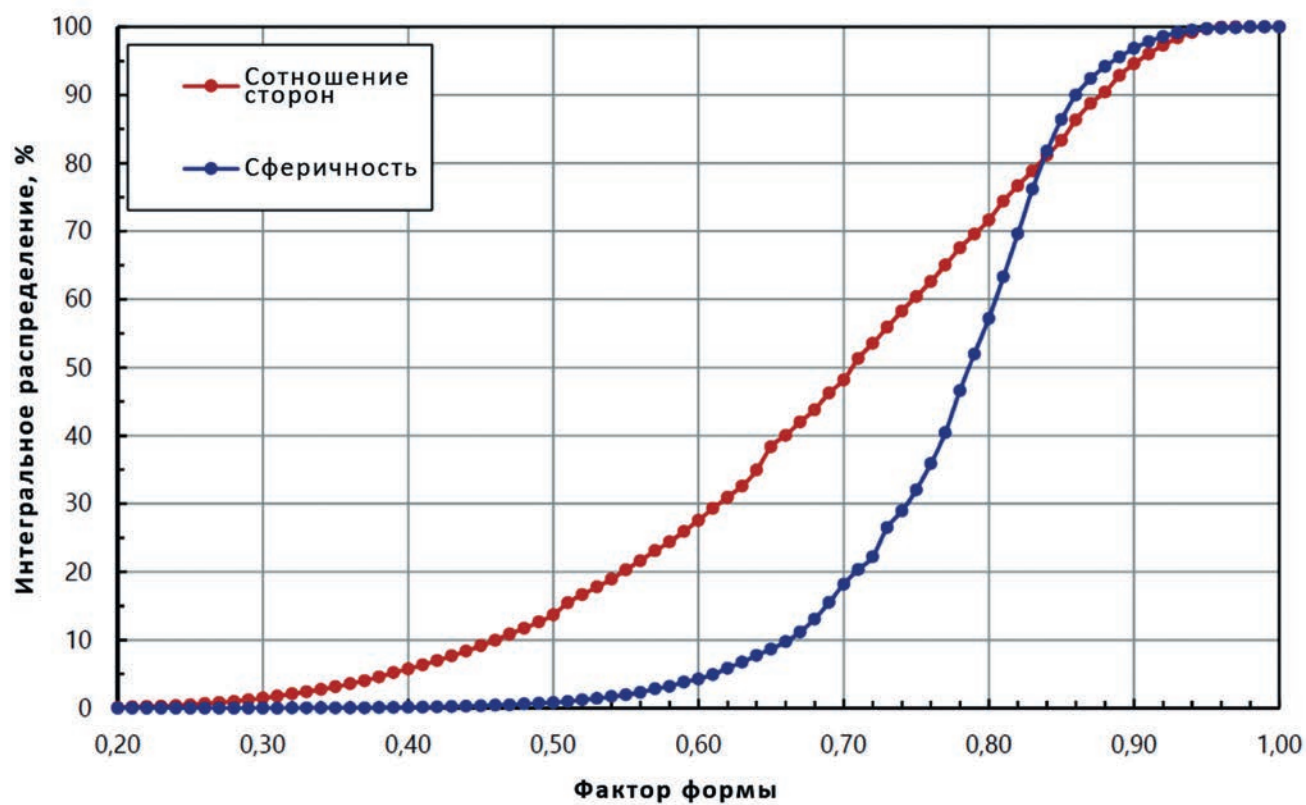


РИС. 5. Зависимость фактора формы гранул ГСБ-106 от интегрального распределения частиц









 <p>EQPC 133,659 мкм Fmax 157,960 мкм Fmin 128,267 мкм S 0,840 AR 0,812 Номер изображения 152</p>	 <p>EQPC 136,679 мкм Fmax 185,883 мкм Fmin 112,493 мкм S 0,829 AR 0,605 Номер изображения 113</p>	 <p>EQPC 57,455 мкм Fmax 65,955 мкм Fmin 52,129 мкм S 0,850 AR 0,790 Номер изображения 148</p>	 <p>EQPC 91,087 мкм Fmax 134,685 мкм Fmin 77,732 мкм S 0,753 AR 0,577 Номер изображения 71</p>
 <p>EQPC 50,243 мкм Fmax 55,291 мкм Fmin 48,406 мкм S 0,854 AR 0,875 Номер изображения 116</p>	 <p>EQPC 36,868 мкм Fmax 52,985 мкм Fmin 29,558 мкм S 0,855 AR 0,558 Номер изображения 115</p>	 <p>EQPC 127,577 мкм Fmax 184,794 мкм Fmin 120,403 мкм S 0,733 AR 0,652 Номер изображения 72</p>	 <p>EQPC 91,280 мкм Fmax 111,902 мкм Fmin 84,758 мкм S 0,807 AR 0,757 Номер изображения 111</p>

РИС. 6. Гранулы ГСБ-106 – выборка 8 из 45 545 частиц

ВЫВОДЫ

Проведена оценка размера, формы и фракционного состава гранул ГСБ-106, полученных технологией влажного гранулирования, с использованием метода анализа изображений.

Установлено, что гранулы характеризуются достаточно узким распределением по размерам. Форма гранул ГСБ-106 близка к сферичной.

Анализ фармацевтических порошков и гранул, таким образом, можно использовать для выявления влияния физических свойств частиц на их технологические характеристики с целью подбора вспомогательных веществ подходящего размера и формы для повышения однородности дозирования и уменьшения расслаивания таблеточных смесей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Блынская Е.В., Буева В.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Алексеев В.К. Изучение влияния фракционного состава частиц на степень сыпучести гранулята с фармацевтической субстанцией ГСБ-106 // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2018. – №4(22). – С. 28–35.
2. Li J., Tao L., Dali M., Buckley D., Gao J., Hubert M. The Effect of the Physical States of Binders on High-Shear Wet Granulation and Granule Properties: A Mechanistic Approach Toward Understanding High-Shear Wet Granulation Process. Part II. Granulation and Granule Properties // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2011. – Vol. 100(1). – P. 294–310.
3. Torrecillasa C.M., Halberta G.W., Lamprou D.A. A novel methodology to study polymodal particle

- size distributions produced during continuous wet granulation // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2017. – №519. – P. 230–239.
4. Sandler N., Wilson D. Prediction of granule packing and flow behavior based on particle size and shape analysis // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2010. – Vol. 99(2). – P. 958–968.
 5. Бueva В.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В. Изучение физико-химических и технологических характеристик фармацевтической субстанции ГСБ-10 с антидепрессивной активностью // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2018. – Т. 81. – №5. – С. 35–36.
 6. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А., Гарибова Т.Л., Молодавкин Г.М., Литвинова С.А., Елизарова О.А., Посева В.И. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного динептида ГСБ-106 // *Acta Naturae*. – 2013. – Т. 5. – №4(19). – С. 116–120.
 7. Yu W., Hancock B.C. Evaluation of dynamic image analysis for characterizing pharmaceutical excipient particles // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2008. – Vol. 361. – P. 150–157.
 8. Kumar A., Vercruyse J., Bellandi G., Gernaey K.V., Vervaet C., Remon J.P., Beer T.D., Nopens I. Experimental investigation of granule size and shape dynamics in twin-screw granulation // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2014. – Vol. 475. – P. 485–495.
 9. Mahmud M.Z. H., Hassan N.A., Hainin M.R., Ismail C.R. Microstructural investigation on air void properties of porous asphalt using virtual cut section // *Construction and Building Materials*. – 2017. – Vol. 155. – P. 485–494.
 10. Gaiani C., Boyanova P., Hussain R., Pazos I.M., Karam M.C., Burgain J., Scher J. Morphological descriptors and colour as a tool to better understand rehydration properties of dairy powders // *International Dairy Journal*. – 2011. – Vol. 21. – P. 462–469.

GSB-106 GRANULES SIZE, SHAPE AND SIZE DISTRIBUTION EVALUATING USING QICPIC

E.V. Blynskaya, V.V. Bueva, K.V. Alekseev, V.K. Alekseev, S.V. Minaev, S.V. Tishkov
 V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology, Moscow, Russia

The size, shape and size distribution of GSB-106 granules obtained by wet granulation technology was evaluated using a modern high-speed image analyzer QicPic (Sympatec Inc., GmbH).

Keywords: aspect ratio, GSB-106, EQPC, Feret diameter, form factor, sphericity