

О. І. Черняєва¹, Л. Є. Нікішина¹, С. В. Кравченко¹, І. С. Гриценко²

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України»

² Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Визначення розміру частинок субстанції катіазину методом лазерної дифракції

Мета роботи – методом лазерної дифракції визначити розмір частинок нової оригінальної субстанції катіазину.

Матеріали та методи. Субстанцію катіазину було синтезовано на основі d,l-камфорової кислоти та 2-амінотіазоліну в Інституті проблем ендокринної патології. Спермомодулювальну дію нової сполуки доведено на піддослідних тваринах, а також підтверджено низьку токсичність субстанції за достатньо високої ефективності. Дослідження розміру частинок порошку субстанції катіазину проводили методом лазерної дифракції. Дослідження виконували на трьох лабораторних серіях. Для порівняння та підтвердження результатів використовували метод оптичної мікроскопії.

Результати та їх обговорення. Визначено, що середній медіанний розмір частинок порошку субстанції катіазину становить: для серії 1 – 38 мкм, для серії 2 – 33 мкм, для серії 3 – 53 мкм. Максимальний розмір для 80 % частинок серії 1 дорівнює 115 мкм, серії 2 – 90 мкм, серії 3 – 125 мкм. Наведено мікрофотографії трьох серій субстанції катіазину, одержані методом оптичної мікроскопії. Цей метод також підтвердив, що розмір зареєстрованих частинок не перевищує 200 мкм, що добре узгоджується з попередніми дослідженнями, у яких рекомендований середній розмір частинок не має перевищувати 100 мкм, а масову частку фракцій більшого розміру запропоновано контролювати.

Висновки. Отримано значення розмірів частинок порошку субстанції катіазину для трьох лабораторних серій. Визначено, що розмір частинок та їх відповідний розподіл у всіх лабораторних серіях субстанції катіазину значущо не відрізняється. Одержані дані можна використовувати для нормування розмірів частинок у технології під час розроблення лікарських засобів.

Ключові слова: катіазин; субстанція; розподіл частинок за розміром; лазерна дифракція

О. І. Cherniaieva¹, L. Ye. Nikishyna¹, S. V. Kravchenko¹, I. S. Gritsenko²

¹ State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

² National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Determination of the particle size of the cathiazine substance by laser diffraction

Aim. To determine the particle size distribution of the new original substance cathiazine by laser diffraction.

Materials and methods. The substance cathiazine was synthesized on the basis of d,l-camphoric acid and 2-aminothiazoline at the Institute of Endocrine Pathology Problems. The sperm-modulating effect of the new compound was proven in experimental animals. Its low toxicity at rather high efficiency was also confirmed. Determination of the particle size of the powder of the substance cathiazine was performed by laser diffraction. The study was conducted on three laboratory batches. Optical microscopy was used to compare and confirm the results.

Results and discussion. It was found that the average median particle size of the powder of the substance cathiazine was: for batch 1 – 38 μm, for batch 2 – 33 μm, for batch 3 – 53 μm. The maximum size for 80 % of particles of batch 1 was 115 μm, batch 2 – 90 μm, batch 3 – 125 μm. Microphotographs of three batches of the substance cathiazine obtained by optical microscopy were presented. This method also confirmed that the size of the registered particles did not exceed 200 μm. This was in good agreement with the previous studies, in which the recommended average particle size should not exceed 100 μm, and the mass fraction of larger fractions was proposed to be controlled.

Conclusions. The particle size values of the powder substance cathiazine for three laboratory batches have been obtained. It has been found that the particle size and their size distribution in all laboratory batches of the substance cathiazine do not differ significantly. The data obtained can be used to normalize particle sizes in technology when developing drugs.

Key words: cathiazine; substance; particle size distribution; laser diffraction

Е. И. Черняева¹, Л. Е. Никишина¹, С. В. Кравченко¹, И. С. Гриценко²

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского НАМН Украины»

² Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Определение размера частиц субстанции катиазина методом лазерной дифракции

Цель работы – методом лазерной дифракции определить размеры частиц новой оригинальной субстанции катиазина.

Материалы и методы. Субстанция катиазина синтезирована на основе d,l-камфоровой кислоты и 2-аминотиазолина в Институте проблем эндокринной патологии. Спермомоделирующее действие нового соединения доказано на подопытных животных, а также подтверждена его низкая токсичность при достаточно высокой эффективности. Определение размера частиц порошка субстанции катиазина проводили методом лазерной дифракции. В эксперименте использовали три лабораторные серии. Для сравнения и подтверждения результатов использован метод оптической микроскопии.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что средний медианный размер порошка субстанции катиазина составил: для серии 1 – 38 мкм, для серии 2 – 33 мкм, для серии 3 – 53 мкм. Максимальный размер для 80 % частиц для серии 1 равен 115 мкм, для серии 2 – 90 мкм, для серии 3 – 125 мкм. Представлены микрофотографии трех серий субстанции катиазина, полученные методом оптической микроскопии. Этот метод подтвердил, что размер зарегистрированных частиц не превышает 200 мкм, что хорошо согласуется с предыдущими исследованиями, в которых рекомендованный средний размер частиц не должен превышать 100 мкм, а массовую долю фракций большего размера предложено контролировать.

Выводы. Получены значения размеров частиц порошка субстанции катиазина для трех лабораторных серий. Полученные результаты можно использовать для нормирования размеров частиц в технологии при разработке лекарственных средств.

Ключевые слова: катиазин; субстанція; распределение частиц по размерам; лазерная дифракция

Вступ. У фармацевтичній промисловості широко використовують порошкоподібні субстанції. У деяких монографіях на лікарські субстанції наведено нормативні вимоги до розміру частинок порошку, зокрема в тих випадках, якщо цей показник якості суттєво впливає на вияв терапевтичного ефекту активного фармацевтичного інгредієнта [1]. Від цього параметра залежать певні фармакотехнологічні властивості лікарського засобу (біодоступність, розчинення тощо). Розподіл частинок за розміром усіх компонентів, які входять до складу твердого лікарського засобу, важливий на всіх етапах виробництва. Отже, під час розроблення лікарського засобу необхідно враховувати вплив розміру частинок, а наприкінці – нормувати ці розміри [2, 3].

Метод лазерної дифракції застосовують для лікарських засобів і допоміжних речовин, що входять до складу порошків, емульсій, суспензій, настоянок тощо, під час контролю якості за показником «Розмір частинок та їх розподіл». Він дозволяє не тільки визначати розмір та розподіл частинок, а й нормувати цей показник у порошку субстанції або для допоміжних речовин. Як середовище для диспергування зазвичай використовують воду очищену або такі органічні розчинники, як-от: спирт етиловий, спирт ізопропіловий тощо. Ці відомості обов'язково повинні бути внесені до монографії [4].

Метод лазерної дифракції заснований на аналізі діаграми розсіювання, що формується за освітлювання частинки зразка монохроматичним світлом [5]. Сучасне обладнання дозволяє вимірювати розмір частинки дисперсної фази в межах від 0,1 до 2000 мкм.

Субстанцію катиазину було синтезовано на основі d,l-камфорої кислоти та 2-аміногіазоліну в Інституті проблем ендокринної патології. Це білий з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху, розчинний у диметилформаміді, мало розчинний у метанолі, дуже мало розчинний у хлороформі, практично не розчинний у воді. Спермомодулювальну дію нової сполуки було доведено на піддослідних тваринах, а також підтверджено низьку токсичність субстанції катиазину за достатньо високої ефективності [6].

Метою роботи було визначити розподіл частинок порошку субстанції катиазину за розміром методом лазерної дифракції.

Матеріали та методи. Визначення розміру частинок активного фармацевтичного інгредієнта методом лазерної дифракції проводили на аналізаторі Laser diffraction particle size analyser SALD-2201 (Shimadzu Corporation, Японія) з програмним забезпеченням WingSALD-II, version 2.1.0. Діапазон вимірювання приладу від 0,03 мкм до 1000 мкм. Дослідження виконували на трьох лабораторних серіях субстанції катиазину. Як розчинник використовували воду очищену.

Дослідження розміру частинок та їх розподіл проведено за такою методикою: 50 мг зразка субстанції катиазину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 50 мл води очищеної і ретельно перемішують до повного змочування субстанції, після чого доводять об'єм дисперсії до позначки й обробляють ультразвуком із потужністю 50-100 Вт протягом 1-3 хв, ретельно перемішують і негайно відбирають пробу для вимірювання.

Для визначення базової оптичної густини використовують як розчинник воду очищену.

Результати та їх обговорення. У результаті експерименту одержано об'ємні частки Q3(%) частинок з діаметром менше x мкм, q3(%) – об'ємні частки частинок з діаметрами в інтервалі (x_n – x_{n+1}) мкм. Дані експерименту для серії 1 наведено на рис. 1. Для серій 2 та 3 також було отримано дані. Для зручності порівняння кривих розподілу частинок трьох серій результати наведено на рис. 2.

Розміри частинок, що відповідають об'ємним часткам трьох серій катиазину наведено в таблиці.

Для порівняння було використано також метод оптичної микроскопії.

На рис. 3-5 подано мікрофотографії трьох серій субстанції катиазину, одержані методом оптичної микроскопії, які підтверджують отримані результати досліджень, проведених методом лазерної дифракції.

Аналіз рисунків засвідчив, що 80 % частинок мають розмір від 8,0 мкм до 190 мкм. Середній медианный розмір частинок порошку субстанції катиазину становить: для серії 1 – 38 мкм, для серії 2 – 33 мкм, для серії 3 – 53 мкм. Максимальний розмір для 80 % частинок серії 1 дорівнює 115 мкм, серії 2 – 90 мкм, серії 3 – 125 мкм. Це добре узгоджується з дослідженнями [7], у яких рекомендований середній розмір частинок не має перевищувати 100 мкм, а масову

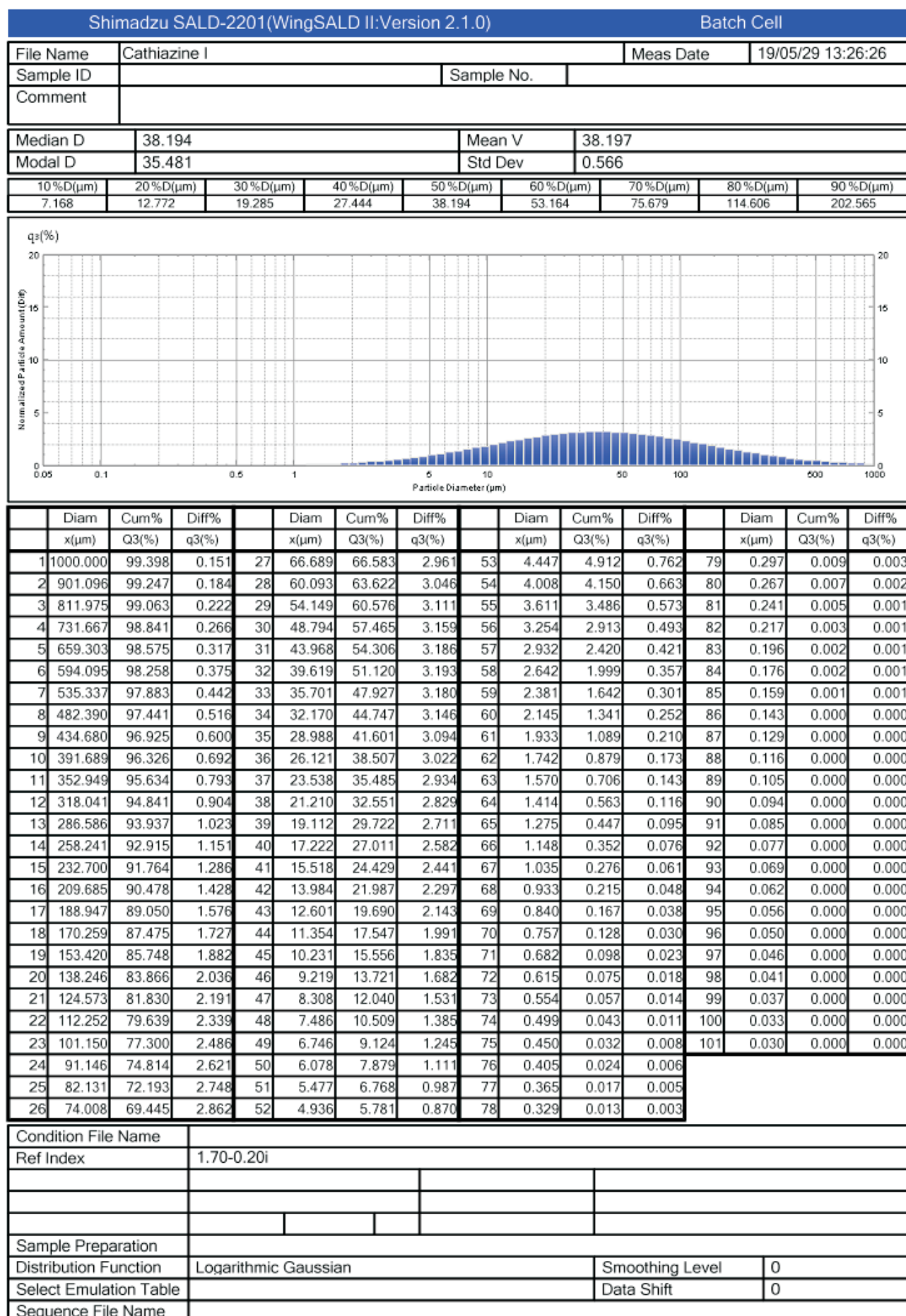


Рис. 1. Розподіл частинок за розмірами в субстанції катіазину серії 1

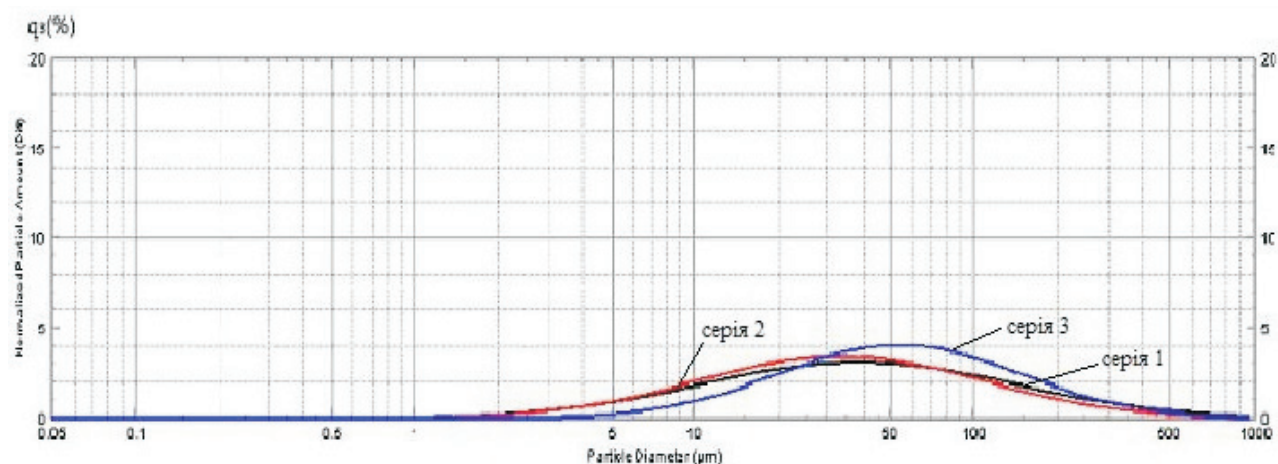


Рис. 2. Нормальний розподіл частинок за розмірами в зразках трьох лабораторних серій субстанції катіазину

Таблиця

Параметри розподілу в зразках лабораторних серій субстанції катіазину

№ серії	Розміри частинок, що відповідають об'ємним часткам								
	10 %D(µm)	20 %D(µm)	30 %D(µm)	40 %D(µm)	50 %D(µm)	60 %D(µm)	70 %D(µm)	80 %D(µm)	90 %D(µm)
1	7.168	1.772	19.285	27.444	38.194	53.164	75.679	114.606	202.565
2	7.240	12.217	17.742	24.475	33.018	44.565	61.323	89.440	150.283
3	14.757	22.969	31.723	41.589	53.656	69.260	91.007	124.734	194.318

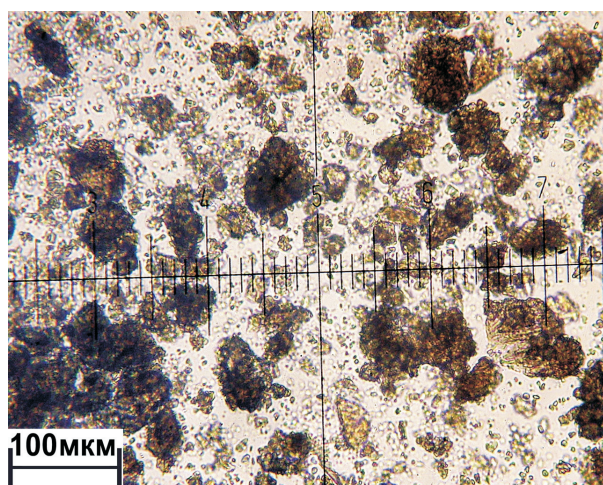


Рис. 3. Мікрофотографія субстанції катіазину, 1 серія

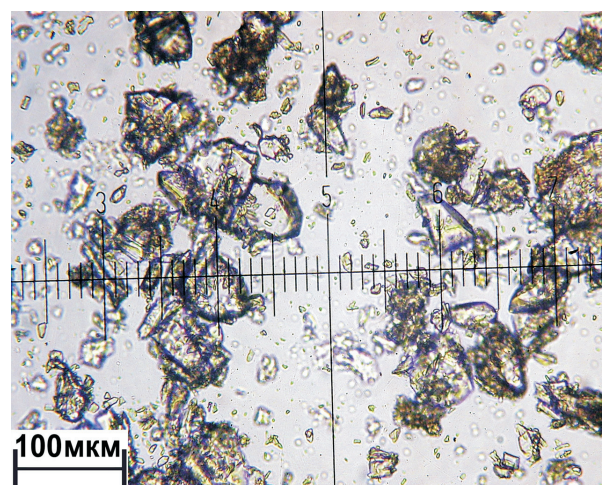


Рис. 5. Мікрофотографія субстанції катіазину, 3 серія

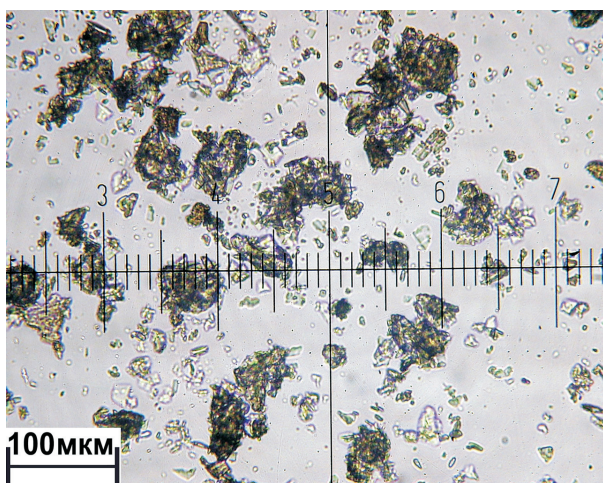


Рис. 4. Мікрофотографія субстанції катіазину, 2 серія

частку фракцій більшого розміру запропоновано контролювати.

Метод оптичної мікроскопії теж доводить, що розмір зареєстрованих частинок не перевищує 200 мкм.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Отримано значення розмірів частинок порошку субстанції катіазину для трьох лабораторних серій.

2. Визначено, що розмір частинок та їх відповідний розподіл у всіх лабораторних серіях субстанції катіазину значущо не відрізняється.

3. Отримані дані можна використовувати для нормування розмірів частинок у технології під час розроблення лікарських засобів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Фармакопейные методы определения размера частиц. Метод лазерной дифракции света в контроле гетерогенности лекарственных средств / Е. В. Успенская и др. *Health and Education Millennium*. 2016. Т. 18, № 9. Р. 112–114.
2. Дослідження розміру та форми частинок лізиноприлу дигідрату та допоміжних речовин з метою отримання оптимальних фармако-технологічних властивостей маси для таблетування / О. О. Салій та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. №. 4 (61). Р. 9–16. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.242>.
3. Particle Size Specifications for Solid Oral Dosage Forms: A Regulatory Perspective Saturday / Zhigang Sun et al. *American Pharmaceutical Review*. 2010. URL: <https://bit.ly/3m5TU0W>.
4. ОФС.1.2.1.0008.15 Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света. URL: <https://pharmacopecia.ru/ofs-1-2-1-0008-15-opredelenie-raspredeleniya-chastits-po-razmeru-metodom-lazernoj-difraksii-sveta/>.
5. 2.9.31 Визначення розміру частинок методом лазерної дифракції / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». *Державна Фармакопея України* : в 3 т. 2–е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. С. 458.
6. 3 (4,5-дигідротіазол-2-іл) амід цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти, що стимулює : пат. 38130 Україна. № у 2000063139 ; заявл. 01.06.00 ; опубл. 13.05.01, Бюл. № 4. С. 159.
7. Зависимость растворимости фенсуцинала от размера частиц / А. И. Гризодуб и др. *Фармаком*. 2008. № 1. С. 50–67.

REFERENCES

1. Uspenskaia, E. V., Syroeshkin, A. V., Pleteneva, T. V., Dobrovolskii, V. I. (2016). *Health and Education Millennium*, 18 (9), 112–114.
2. Salii, O. O., Bessarabov, V. I., Kuzmina, H. I., Babenko, A. O. (2019). *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*, 4 (61), 9–16. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.242>.
3. Sun, Zh., Ya, N., Adams, R. C., Fang, F. S. (2010). Particle Size Specifications for Solid Oral Dosage Forms: A Regulatory Perspective Saturday. *American Pharmaceutical Review*. Available at: <https://bit.ly/3m5TU0W>.
4. OFS.1.2.1.0008.15 Opredelenie raspredeleniia chastits po razmeru metodom lazernoj difraksii sveta. Available at: <https://pharmacopecia.ru/ofs-1-2-1-0008-15-opredelenie-raspredeleniya-chastits-po-razmeru-metodom-lazernoj-difraksii-sveta/>.
5. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (Vols.1-3; Vol. 1)* (2nd ed.). Kharkiv, 1128.
6. Yaremenko, F. H., Svydlo, I. M., Vakula, V. M. et al. (2001). Pat. 38130 A Ukraina, MPK 7 A 61 K 31/16, SO7S 61/06, SO7D 277/00. 3 (4,5-dihydrothiazol-2-il) amid tsys-1,2,2-trymetylsyklopentan-1,3-dykarbonovoi kysloty, shcho stymuliuiie spermatohenez. *Biul.*, 4, 159.
7. Hryzodub, O. I., Hubarevich, I. H., Nikishina, L. Ye., Leontiev, D. A. et al. (2008). *Farmacom*, 1, 50-67.

Відомості про авторів:

Черняєва О. І., аспірантка кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України; молодший науковий співробітник лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України».

E-mail: oktaviyaelena@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5325-3165>

Нікішина Л. Є., кандидатка хім. наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України»

Кравченко С. В., науковий співробітник лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»

Гриценко І. С., доктор хім. наук, професор кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ivan.s.gritsenko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5985-3847>

Information about authors:

Cherniaeva O. I., postgraduate student of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, junior researcher of the Laboratory of Analytical and Physicochemical Research of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

E-mail: oktaviyaelena@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5325-3165>

Nikishyna L. Ye., Candidate of Chemistry (Ph.D.), senior researcher, head of the Laboratory of Analytical and Physicochemical Research, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Kravchenko S. V., researcher of the Laboratory of Analytical and Physicochemical Research of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Gritsenko I. S., Doctor of Chemistry (Dr. habil.), professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ivan.s.gritsenko@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5985-3847>

Сведения об авторах:

Черняева Е. И. аспирант кафедры аналитической химии и аналитической токсикологии Национального фармацевтического университета Министерства здравоохранения Украины; младший научный сотрудник лаборатории аналитических и физико-химических исследований ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского НАМН Украины».

E-mail: oktaviyaelena@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5325-3165>

Никишина Л. Е., кандидат хим. наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией аналитических и физико-химических исследований ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского НАМН Украины»

Кравченко С. В., научный сотрудник лаборатории аналитических и физико-химических исследований ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»

Гриценко И. С., доктор хим. наук, профессор кафедры аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: ivan.s.gritsenko@gmail.com.

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5985-3847>

Надійшла до редакції 27.08.2021 р.

Автори статті висловлюють подяку співробітникам Науково-технічного комплексу «Інститут монокристалів» Національної академії наук України за допомогу в проведенні експерименту.