

颗粒分析的准确度对生产过程和最终产品的影响

图像分析系统可以测量颗粒大小、形状和浓度，并且允许用户对特定的颗粒设置测量参数。

作者: PETER BOUZA

颗粒分析在医药行业中，无论是生产效率或生产过程，都起着关键性的作用。粒径可以影响辅料或活性药物成份（API）的溶解度，并也可能会影响到药物制剂。各种已有的颗粒分析技术完全能满足今天的药品市场所需的颗粒粒度测量要求。

然而，在某些情况下，简单的控制颗粒大小并不能完全的控制最终产品。对监测和控制颗粒的形状尤为重要。近年来，在制药行业的研究和质量控制中，了解颗粒形状的信息促进了图像分析的发展。

测量颗粒形状

大多数粒度分析方法在分析颗粒时，都把颗粒假定为球形，输出的报告也为“相当于球形直径”的结果。这种假设在大多数情况下是不能接受的。例如，样品在流动生产过程中，单独监测颗粒大小是不准确的。有些粒子可能是球形，一些可能是矩形，球形颗粒比长方形颗粒流动性更好些—需要更少的能量。为确保矩形颗粒均匀流动，则需要更多的能量。颗粒形状影响流动性，颗粒与其他样品组成成分正确地混合能力将影响最终产品的结果。

图 1 表示的是一个真实的样品例子。大多数用来测量颗粒粒度的方法都认为样品的颗粒形状类似于球形。该颗粒粒径是“相当于球形”大约 63 微米的直径，这是由接近于具有相同

面积的球体颗粒计算得到的。虽然报告粒径结果认为得到了类似的统计直方图，但这些颗粒实际是不一样的。在生产环境中，形状的不规则性巨大地影响流动性，形状边缘也会影响与其他颗粒的粘接能力，暴露的表面也会影响所需的覆盖量。如果这些和其他与形状相关的因素在分析过程中是很重要的因素，那么使用单一的粒度分析仪在分析过程中就可能无法捕捉到必要的参数。

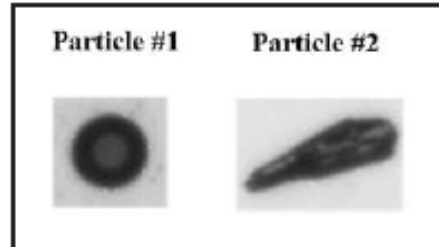


图 1：两种相当于大约 63 微米球形直径的粒子。然而，两者在形状和作用上有明显的区别。

图像分析系统的其他功能

除了能够测量颗粒大小和形状，图像分析系统也可以测量浓度。这些系统可以分析被捕获的颗粒，同时，他们也可以对颗粒计数，提供一个颗粒浓度参数。此外，如果样品中含有大量各种形状的颗粒，大多数图像分析系统都可以在软件-计算形状参数的基础上定出一个分析样品的数量。在图 2 上的直方图中显示的是两个完全不同的样品峰。图像分析系统可以

让用户选择性的查看创建每个直方图 峰值的实际颗粒的分析结果。

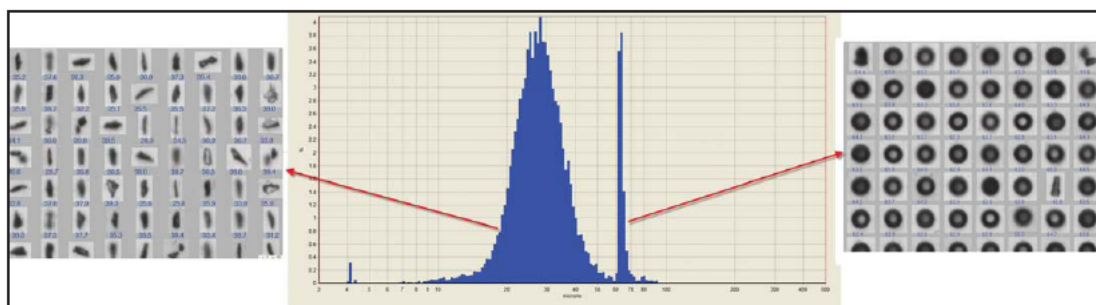


图 2：大多数图像分析系统使用户能够根据具体形状参数有选择性地查看颗粒不同部分的统计直方图。

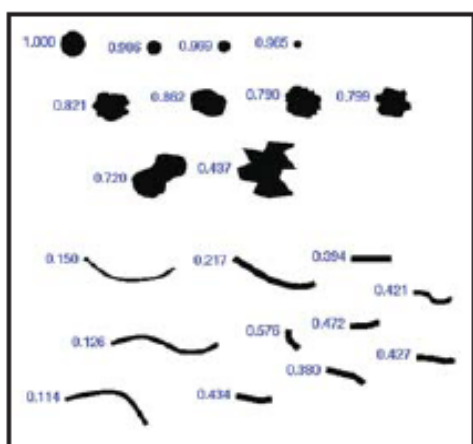


图 3：外形表面粗糙度的形状参数。备注：表面粗糙度影响形状因素，而不是大小或圆形度。

当然，大多数图像分析系统在分析颗粒图像时总是有益的。而且，除了可以统计颗粒分析结果外，图像分析系统还可以采集每一个被分析颗粒的图像。很多时候，用户可以得到样品粒度的“指纹”统计直方图，但无法确定某些分布颗粒的类型。用户可根据需要设置代表性颗粒、所有颗粒或者只有那些可能影响部分直方图的某些颗粒的统计范围。例如，用户可以设定一系列的圆来查看样品中的球形颗粒。用户可设定一个完美的圆 1，选择圆幅度接近 1，以查看所有球形颗粒。

更多的实际例子，如使用多个形状参数的图像分析系统直接测量颗粒表面粗糙度或平滑度，使用户能够监测相关的颗粒形状。例如，设置一个程序，随着粒径的增大，颗粒变得更

光滑。只有图像分析系统才能实现自动化的测量和相关系数与统计值的结合。

下列案例研究显示了在实际药物辅料中使用动态图像分析仪在自动图像分析里的一些优点。正如这个研究表明的一样，用户利用形状参数，可以更好地控制和监测样品颗粒，从而得到更有效的结果和更有效的成本控制。

案例研究：八个辅料表面粗糙度的对比

在制药行业中，辅料的选择是基于所起的不同作用来选择的。除了作为API的非活性载体外，他们在生产中还起了重要的作用。有些辅料的选择是根据他们作为粘结剂、填料和控制API溶解速度的媒介来选择的。然而，在保护易损坏的涂料和润滑油中，确保他们的流动性也是很重要的。无论如何，都必须监控辅料的表面粗糙度。形状特征，特别是形状因素所界定的不规则度都决定了表面粗糙度。颗粒形状分析仪能监测和控制颗粒在包装和制剂的过程中是如何与API相互作用的，以及在通过消化道时的吸收情况。用在本案例研究的仪器- Particle Insight (Particulate Systems)-可以分析在水相或者有机溶剂中的悬浮颗粒。在这个案例研究中，Particle Insight的尺寸和形状参数的9/28被选择来分析八个辅料。

在这一案例研究只有一个参数——形状因素被讨论。形状因素可根据颗粒的面积和投影的周长来计算。参数是一个介于 0 和 1 之间的数字，一个平滑的圆圈形状因素等于 1。类似于圆形度的情况，一般颗粒形状因素受非圆程度的影响。然而，不规则的周长，也就是表面粗糙度，也影响形状因素。参阅图 3 可看出测试不同形状的颗粒的形状因素是不同的。如图所示，颗粒表面粗糙度也可改变颗粒的形状因素。

分析结果

本研究是建立在 60 秒至 4 分钟之间采集多达 10,000 个颗粒的分析结果基础之上的，并与被使用的每个样品的分散度有关。

文件名	平均形状因素
硬脂酸钙	0.888
硬脂酸钠	0.843
硬脂酸镁	0.807
滑石粉	0.768
硬脂酸	0.669
乳糖水合物	0.655
明胶	0.607
微晶纤维素	0.483

图 4：8 个辅料中的每个辅料所对应的形状因素

图 4 显示了这八个被分析辅料中任何一个被恢复的形状因素（表面粗糙度的测量）。该表按递减的方式排列形状因素。请注意，形状因素越靠近 1，表面越平滑。

表 5、6 和 7 显示的是 Particle Insight 为一些辅料自动拍摄的照片。这些照片揭示：平均形状因素为 0.843 的硬脂酸钠比平均形状因素为 0.655 的乳糖水合物有更光滑的表面。作为一个实际样品，硬脂酸钠在生产、成型的过程中比乳糖水合物更容易流动。

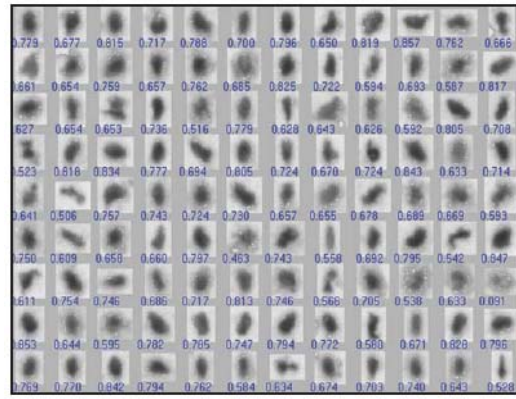


图 5：硬脂酸钠

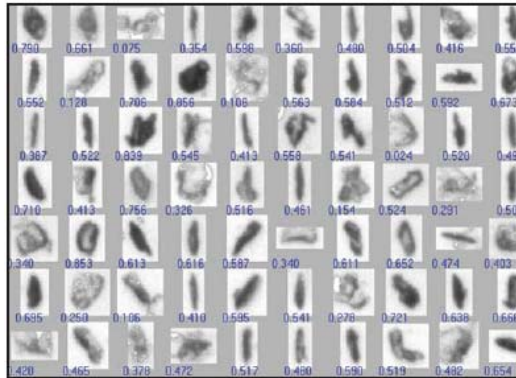


图 6：硬脂酸

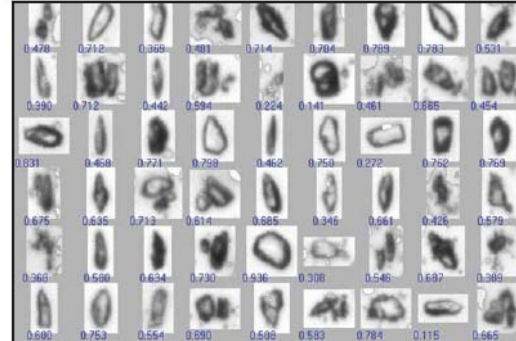


图 7：乳糖水合物

结论

在选择辅料时，对颗粒形状测量在生产过程中是非常重要的。像润滑油一样，具有低表面粗糙度的或者高形状因素的辅料可以促进粉末的流动和压片的形成。在生产过程中，表面粗糙的辅料填充剂会影响药物的粘附和溶解，并且影响 API 在消化道里释放的位置。

动态图像分析仪的出现实现了前所未有的自动化信息的传递。在这种

应 用

情况下，Particle Insight根据表面粗糙度来区分辅料的种类，并且在生产过程中，表面粗糙度也是颗粒的一个重要特征。

参 考

1. Tinke, A.P., Govoreanu, R., Vanhoutte, K. "Particle Size and Shape Characterization of Nano and Submicron Liquid Dispersions," *American Pharmaceutical Review*, Sept/Oct 2006



Peter Bouza 美国麦克仪器公司粒度市场发展部经理。他主要负责麦克公司的颗粒粒度、计数和形状分析仪器的开发。**Peter Bouza** 于 2007年加入麦克公司，并且在颗粒表征领域拥有了超过16年的经验。颗粒系统是麦克公司为创新性的OEM颗粒表征产品技术推出的一个新的品牌。
