

激光散射法测定阿维A原料药粒度

吴芸*,孙小路(重庆华邦制药有限公司,重庆 401121)

中图分类号 R917;R986 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)17-1606-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.27

摘要 目的:建立测定阿维A原料药的粒度及其分布的方法。方法:采用 Malvern Mastersizer 2000 激光粒度分析仪、Hydro 2000 MU 湿法进样器,以《中国药典》粒度和粒度分布测定法中的光散射法进行阿维A原料药的粒度分析并进行方法学考察,泵速为 1 500 r/min,遮光比为 5%~15%,背景与样品的扫描时间为 5 s,样品折射率为 1.569,样品吸光率为 0.01。结果:方法学考察结果 $d(0.5)$ 的 RSD 均 < 3%, $d(0.1)$ 和 $d(0.9)$ 的 RSD 均 < 5%;4 批阿维A原料药的 $d(0.1)$ 均小于 5 μm , $d(0.5)$ 均小于 10 μm , $d(0.9)$ 均小于 20 μm ,符合《中国药典》相关要求。结论:该方法简便、准确、重复性好,适用于阿维A原料药的粒度控制。

关键词 粒度分析;激光粒度分析仪;阿维A原料药

Determination of Particle Size of Acitretin Crude Drug by Laser Light Scattering Method

WU Yun, SUN Xiao-lu (Chongqing Huapont Pharm. Co., Ltd., Chongqing 401121, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the determination of particle size and distribution for acitretin crude drug. METHODS: Malvern Mastersizer 2000 laser size analyzer, Hydro 2000 MU wet autosampler were used, the light scattering method for the determination of particle size and distribution of *Chinese Pharmacopeia* was adopted to analyze the particle size of acitretin crude drug and then methodological study was carried out. The conditions of determination were: pump speed: 1 500 r/min, obscuration: 5%-15%, measurement time of background and sample: 5 s, sample RI: 1.569, sample AI: 0.01. RESULTS: RSD of methodological study $d(0.5)$ was lower than 3%, and that of $d(0.1)$ and $d(0.9)$ were lower than 5%. All the $d(0.1)$ of 4 batches of acitretin drug substance were less than 5 μm , the $d(0.5)$ were less than 10 μm and the $d(0.9)$ were less than 20 μm , which were all in line with the requirements of *Chinese Pharmacopeia*. CONCLUSIONS: The method is simple, accurate and producible, which is suitable for the particle size control of acitretin crude drug.

KEY WORDS Analysis of particle size; Laser size analyzer; Acitretin crude drug

阿维A(Acitretin)属于第2代维A酸类衍生物,其活性成分为依曲替酸,具有清除迅速、体内不易蓄积的特点;在临床上主要用于治疗严重银屑病和角化异常性皮肤病^[1-2],也可用于皮脂腺和汗腺相关疾病的治疗,并在皮肤肿瘤治疗和预防上也显示有一定的应用价值。阿维A是一种难溶性药物(在水中几乎不溶)^[3],其粒度的大小直接影响药物的溶出速度,因此粒度为其质量控制的重要指标之一。本研究经过一系列探索,建立以光散射法(所用仪器为激光粒度分析仪)测定阿维A

原料药粒度的方法,结果表明该方法操作简便、准确、快速,适用于药品生产中原料药粒度分布的测定。

1 材料

Malvern Mastersizer 2000 激光粒度分析仪、Hydro 2000 MU 湿法进样器(英国 Malvern 公司);LE225D 分析天平(德国 Sartorius 公司);KB-400B 超声波清洗机(巩义市英峪仪器有限责任公司)。

阿维A原料药(重庆华邦制药有限公司,批号:110601、

- [2] Keith D, Kaufman MD, Elise A, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenitalopecia[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1998, 39(4):578.
- [3] 周海钧.药品注册的国际技术要求:质量部分[M].北京:人民卫生出版社,2001:343.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录204-206.
- [5] 吴春丽,张俊霞,史云涛,等.顶空毛细管气相色谱法测定来曲唑原料药中有机溶剂残留量[J].*中国药房*,2010,21

(17):1 601.

- [6] 姜建国,宋更申,张西如,等.顶空气相色谱法测定洛伐他汀原料药中的有机溶剂残留量[J].*中国药房*,2011,22(17):1 607.
- [7] 周妍,刘波平,罗香,等.顶空毛细管气相色谱法测定非那雄胺中有机溶剂的残留量[J].*分析测试学报*,2007,26(1):131.
- [8] 刘继华,刘屹,李慧义,等.气相色谱法测定非那雄胺中11种有机溶剂残留量[J].*药物分析杂志*,2009,29(3):475.

* 工程师,硕士。研究方向:药物分析。电话:023-67886740。E-mail:wuyun55@yahoo.com.cn

(收稿日期:2012-07-23 修回日期:2012-09-01)

110701、110702、110703,纯度: >99.0%);吐温 80 为分析纯,水为蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 仪器设置条件

样品折射率:1.569;样品吸光率:0.01;分散介质折射率:1.33;分析模式:通用模式;灵敏度:普通;泵速:1 500 r/min;测量次数:5;测量时间:5 s;背景时间:5 s;遮光比:5%~15%。试验数据的采集和分析采用 Mastersizer 2000 工作站。

2.2 溶液的制备

分散介质为水。分散剂:取 0.5 g 吐温 80,加蒸馏水超声溶解并稀释至 100 ml,摇匀,用 0.45 μm 的微孔滤膜过滤后使用。

2.3 检测方法

2010 年版《中国药典》(二部)附录^[9]描述了测定粒度的 3 种方法:第一法(显微镜法)、第二法(筛分法)和第三法(光散射法)。其中,第一法、第二法用于测定药物制剂的粒子大小或限度,第三法用于测定原料药或药物制剂的粒度分布。本文研究的是原料药的粒度分布,因此采用的是第三法。

将阿维 A 原料药充分混合均匀,取约 200 mg,置于一个 50 ml 量瓶中,加 20 ml 分散剂后立即振摇约 5 min,使得得到分散均匀的样品悬浊液(此悬浊液可在 5 h 内使用)。取样品悬浊液(用前摇匀)至进样器中,使遮光比在 5%~15% 之间,平衡(等待)5 min 后开始测定。

激光散射法测定阿维 A 样品的粒度分布图见图 1。

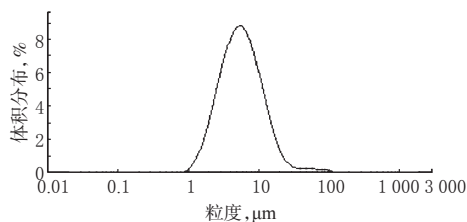


图 1 阿维 A 原料药的粒度分布图

Fig 1 Particle size distribution pattern of acitretin crude drug

2.4 方法学考察

选取 4 种主要的仪器参数测量时间、平衡时间、悬浊液放置时间和线性/遮光比进行考察,并对最终确定参数后的方法进行精密度试验。

2.4.1 测量时间。取一批阿维 A 原料药,按“2.3”项下方法处理,设定测量时间为 2、5、10、15 s,分别测定样品,每个测量时间均测定 10 次。统计每个测量时间下的 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)$ 值(此 3 个指标为粒度分布特征值),并计算平均值及 RSD,以确定最优测量时间。限度要求: $d(0.5)$ 的 RSD < 3%, $d(0.1)$ 和 $d(0.9)$ 的 RSD 均 < 5%。测定数据的统计见表 1。

表 1 测量时间考察试验结果

Tab 1 Results of measurement time test

测量时间, s	$d(0.1)$, μm (RSD, %)	$d(0.5)$, μm (RSD, %)	$d(0.9)$, μm (RSD, %)
2	2.080(0.10)	4.866(0.20)	10.818(0.25)
5	2.082(0.07)	4.868(0.10)	10.815(0.11)
10	2.084(0.04)	4.864(0.07)	10.788(0.09)
15	2.085(0.05)	4.865(0.05)	10.784(0.08)

结果表明,所有测量时间下测定结果的 RSD 均符合限度要求,测量时间为 5、15 s 时 RSD 值相对小些。在测量时,为了既有一定的测量时长以避免测量结果的偶然性,又能在保证测量结果准确性的基础上尽量缩短分析周期,故最终选择 5 s 作为测量时间。

2.4.2 平衡时间。取一批阿维 A 原料药,按“2.3”项下方法处理,分别平衡 2、5、12、20 min 后测量,每种平衡时间均测定 5 次。统计每种平衡时间下的 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 值,并计算平均值及 RSD。限度要求:同“2.4.1”项。测定数据的统计见表 2。

表 2 平衡时间考察试验结果

Tab 2 Results of balance time test

平衡时间, min	$d(0.1)$, μm (RSD, %)	$d(0.5)$, μm (RSD, %)	$d(0.9)$, μm (RSD, %)
2	2.788(0.09)	6.136(0.15)	12.593(0.23)
5	2.785(0.05)	6.123(0.05)	12.551(0.10)
12	2.783(0.05)	6.116(0.07)	12.545(0.14)
20	2.780(0.07)	6.104(0.06)	12.505(0.09)

结果表明,各平衡时间下测定结果的 RSD 均符合限度要求,平衡时间大于 2 min 时 RSD 更小,最终选择平衡 5 min。

2.4.3 悬浊液放置时间。取一批阿维 A 原料药,按“2.3”项下方法处理,分别于放置 0、3.5、5.0 h 后取用,测定,每个时间点测定 5 次。统计各个时间点下的 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 值,并计算平均值及 RSD。限度要求:同“2.4.1”项。测定数据的统计见表 3。

表 3 悬浊液放置时间考察试验结果

Tab 3 Results of suspension storage time test

悬浊液放置时间, h	$d(0.1)$, μm (RSD, %)	$d(0.5)$, μm (RSD, %)	$d(0.9)$, μm (RSD, %)
0	2.785(0.05)	6.123(0.05)	12.551(0.10)
3.5	2.723(4.34)	6.314(0.56)	13.476(2.50)
5.0	2.823(0.05)	6.286(0.10)	12.943(0.21)

结果表明,各放置时间下测定结果的 RSD 均符合限度要求,悬浊液放置 5.0 h 稳定,在这期间样品不会团聚或溶解,不影响测量结果。

2.4.4 线性/遮光比。取一批阿维 A 原料药,按“2.3”项下方法处理,分别于遮光比为 5%、8%、10%、12%、15% 时测量,每个遮光比下均测定 10 次。统计 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)$ 值,并计算平均值及 RSD。限度要求:同“2.4.1”项。测定数据的统计见表 4。

表 4 线性/遮光比考察试验结果

Tab 4 Results of linearity/obscuration

遮光比, %	$d(0.1)$, μm (RSD, %)	$d(0.5)$, μm (RSD, %)	$d(0.9)$, μm (RSD, %)
5	2.858(2.48)	6.396(1.63)	13.275(3.49)
8	2.856(0.09)	6.318(0.11)	13.010(0.15)
10	2.788(3.74)	6.332(0.48)	13.287(2.26)
12	2.737(4.11)	6.336(0.48)	13.531(2.58)
15	2.647(3.37)	6.275(0.38)	13.667(2.02)

结果表明,遮光比为 5%~15% 时,测定结果的 RSD 均符合限度要求。

2.4.5 精密度试验。取一批阿维A原料药,按“2.3”项下方法进行测定,第1名分析人员分别取6份样品,每份样品测定5次,统计6份样品的 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)$ 值的平均值及RSD;第2名分析人员对同一批样品进行复检,即分别取6份样品,每份样品测量5次,统计6份样品的 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)$ 值的平均值及RSD,并将 $d(0.5)$ 值与第1名分析人员的结果相比较。限度要求:同“2.4.1”项。测定数据的统计见表5、表6。

表5 第1名分析人员精密度试验结果

Tab 5 Results of precision test from 1st analyst

样品号	$d(0.1), \mu\text{m}$	$d(0.5), \mu\text{m}$	$d(0.9), \mu\text{m}$
1	2.924	6.423	13.052
2	2.963	6.466	13.003
3	2.896	6.287	12.536
4	3.026	6.637	13.392
5	3.000	6.544	13.161
6	2.863	6.237	12.511
平均值	2.945	6.432	12.943
RSD, %	2.12	2.36	2.71

表6 第2名分析人员精密度试验结果

Tab 6 Results of precision test from 2nd analyst

样品号	$d(0.1), \mu\text{m}$	$d(0.5), \mu\text{m}$	$d(0.9), \mu\text{m}$
1	3.126	6.785	13.562
2	2.996	6.485	12.992
3	2.983	6.442	12.892
4	2.925	6.321	12.694
5	2.869	6.265	12.715
6	2.774	6.500	13.860
平均值	2.946	6.466	13.119
RSD, %	4.08	2.81	3.68

结果表明,不同分析人员测定同一批样品,测得的6份样品 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)$ 值的RSD均符合限度要求,即重复性符合要求;两名分析人员测定的共12份样品的 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)$ 值的RSD分别为3.10%、2.49%、3.16%,表明中间精密度符合要求。

2.5 阿维A原料药粒度测定

取4批阿维A原料药,按“2.3”项下方法进行处理并测定,统计各批次样品的 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)$ 值的平均值。结果4批原料药的粒度均符合 $d(0.1) \leq 5 \mu\text{m}$ 、 $d(0.5) \leq 10 \mu\text{m}$ 及 $d(0.9) \leq 20 \mu\text{m}$ 的规定,详见表7。

表7 激光散射法测定4批阿维A原料药粒度结果

Tab 7 Particle size results for acitretin crude drug by laser-light scattering method

项目	批号			
	110601	110701	110702	110703
$d(0.1)$ 平均值, μm	2.343	2.404	2.434	2.408
$d(0.5)$ 平均值, μm	6.160	6.688	6.843	6.864
$d(0.9)$ 平均值, μm	11.438	13.271	13.308	13.772

3 讨论

Malvern Mastersizer激光粒度分析仪进行样品粒度测量的光学理论为米氏(Mie)理论^[4]。米氏理论可以正确地预计不同角度下、不同波长光线对已知大小颗粒的散射光强;对于 $<50 \mu\text{m}$ 的颗粒,米氏理论光强模型更精确。应用米氏理论,需要3个光学参数,分别是:分散介质的折射率、样品的折射率和样品的吸光率。笔者前期进行方法摸索时,在分散介质折射率及样品折射率固定的情况下,着重对样品的吸光率进行了考察。样品的吸光率体现了其吸收光量的特性,可以通过在显微镜下,对处于悬浮介质中的物质进行观察而近似估算。深色或金属粉末吸光率设为1.0,浅色粉末设为0.1,晶体粉末设为0.01,乳剂设为0.001,乳液设为0。根据阿维A原料药的性状,笔者将样品吸光率分别设为0.001、0.01和0.1进行考察。试验发现,样品吸光率对粒径分布图的形态及拟合程度有较大影响;当折射率与吸光率设定不恰当时,粒径呈非正态分布,残差与加权残差不在一个数量级且数值大,拟合情况差。通过检查拟合效果,最终确定样品吸光率为0.01时为最佳条件。

本文采用湿法测定样品的粒度,故在试验过程中对湿法进样器的泵速也进行了考察。笔者发现泵速设置过低(低于1 000 r/min),则无法充分分散样品;泵速设置过高(高于2 000 r/min),则又有气泡产生,影响测量。经考察,最终选择泵速为1 500 r/min,样品在此条件下既能很好分散并悬浮在分散介质中,又能满足测量结果的稳定性和重复性要求。

由于阿维A原料药在水中几乎不溶,也无引湿性,因此放置在空气中也不会因吸湿而导致样品团聚或溶解,故在试验过程中对环境湿度无特殊要求。

激光散射法具有粒径测试范围广、受人为操作影响小、结果重现性好等特点;已有研究证实其用于控制乳糖的粒度,比传统的筛分法更优^[5]。目前,在国内尚未见有阿维A原料药粒度测定方法的文献报道。本文运用激光散射原理,采用湿法测量阿维A原料药的粒度,该方法操作简便、准确、重复性好,已成功应用于实际生产的质量控制之中。

参考文献

- [1] 郭静,王龙成,贾惠林.阿维A治疗银屑病的临床疗效观察[J].临床皮肤科杂志,2005,34(11):776.
- [2] 赵庆利,王南,刘冷,等.小剂量阿维A治疗手部角化性湿疹[J].中华皮肤科杂志,2006,39(2):118.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:405-406.附录IXE.
- [4] 贺安之,卞保民.微粒光散射理论与测试技术研究[J].激光杂志,2000,21(3):47.
- [5] 邹文博,许明哲,王晨,等.激光散射法测定乳糖的粒度[J].药物分析杂志,2007,27(9):1 420.

(收稿日期:2012-10-17 修回日期:2012-12-04)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅