

· 检验检测 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.06.010

布洛芬原料药粒度分析方法研究

王红¹, 廖敏杰², 官倩倩^{2△}

(1. 湖北省荆州市妇幼保健院, 湖北 荆州 434020; 2. 湖北百科格莱制药有限公司, 湖北 荆门 448000)

摘要:目的 建立布洛芬原料药粒度分析方法。方法 采用激光粒度分析仪, 湿法进样进行粒度扫描测定。结果 标准粒子 d(0.5) 准确度的 RSD 为 1.0% ($n=6$), 样品 d(0.5) 方法精密度的 RSD 为 1.8% ($n=6$), 中间精密度的 RSD 为 3.3% ($n=6$), 耐用性试验的 RSD 均小于 3.0% ($n=3$)。结论 该方法准确度、精密度及耐用性均符合规定, 方法可靠, 操作简便, 能有效控制布洛芬原料药的粒径。

关键词: 布洛芬; 原料药; 粒度; 分析方法

中图分类号: R917; R971⁺.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)06-0029-03

Study on Analytical Method of Particle Size of Active Pharmaceutical Ingredient of Ibuprofen

WANG Hong¹, LIAO Minjie², GUAN Qianqian²

(1. Maternal and Child Health Hospital of Jingzhou, Jingzhou, Hubei, China 434020; 2. Hubei Biocause Pharmaceutical Co., Ltd., Jingmen, Hubei, China 448000)

Abstract: Objective To establish an analytical method of particle size of active pharmaceutical ingredient of ibuprofen. **Methods** The particle size was determined by laser particle size analyzer and wet dispersion method. **Results** RSD of the accuracy for reference particle d(0.5) was 1.0% ($n=6$), RSD of method precision for sample d(0.5) was 1.8% ($n=6$), RSD of intermediate precision was 3.3% ($n=6$), RSD of durability test was less than 3.0% ($n=3$). **Conclusion** The accuracy, precision and durability of the method are in line with the requirements. The method is reliable, simple and can effectively control the particle size of active pharmaceutical ingredient of ibuprofen.

Key words: ibuprofen; active pharmaceutical ingredient; particle size; analytical method

一致性评价和仿制药开发过程中, 粒度是原料药、辅料和制剂中间体粉体学研究的重要技术指标。传统的粒度测量方法中, 以过筛最常见, 虽然成本低, 但难以给出具体的粒度分布。随着技术的进步, 多种新型测量仪器的应用也使得对粒度的把握更加准确。现在较通用的方法是采用激光粒度仪进行粒度测试, 给出的粒径称为等效散射光粒径。激光衍射粒度仪主要是利用了光的散射原理测量粒径, 是基于颗粒体积的计算技术, 将不规则颗粒假设为等体积球模型。本研究中根据 2015 年版《中国药典(四部)》^[1]并参考文献[2-10], 对布洛芬原料药的粒度分析方法进行了研究。根据布洛芬的物理性质, 选择激光衍射粒度仪湿法进样进行布洛芬原料药粒径的检测并进行方法验证, 现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Mastersize3000 型激光粒度分析仪(配备标准粒子, 英国马尔文仪器有限公司); KQ-250 型超声振荡器(昆山超声仪器有限公司, 功率为 250 W); XW-80A 型旋涡混合器(上海隆拓仪器设备有限公司, 2 800 r/min)。

1.2 试剂

布洛芬原料药(湖北百科格莱制药有限公司, 批号分别为 C100-1711133M, C100-1711136M, C100-

1711138M, 45 等级; C100-1711144M, C100-1711145M, C100-1612041A, C100-1612042A, C100-1612048A, 60 等级); 盐酸和聚山梨酯-80 均为分析纯, 水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 仪器操作条件及步骤

选择湿法, 激光粒度分析仪参数设置, 颗粒折射率为 1.44, 遮光度为 10%~20%, 分散介质为水(折射率为 1.33), 校正模型为通用模型, 测量时间为 12 s, 泵速为 2 000 r/min。清洗完成后, 将饱和布洛芬溶液倒入样品仓, 进行扫描扣除背景参数; 再将样品溶液倒入样品仓中, 遮光度为 10%~20%, 开始扫描。在测量完一个样品后, 以水清洗系统, 重复操作。

2.2 溶液制备

饱和布洛芬溶液: 将 2 000 mL 水加入具塞广口瓶中, 加入浓盐酸 1 mL, 混匀后加入布洛芬约 1.0 g, 强烈振摇, 静置使溶液平衡, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2% 聚山梨酯-80 溶液: 加聚山梨酯-80 20 mL 和布洛芬 0.5 g, 置 1 000 mL 容量瓶中, 摇匀后用水定容。强烈振摇, 静置使溶液平衡, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过。取续滤液, 即得。

第一作者: 王红, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电话)0716-8436497(电子信箱)jzwh1967@163.com。

[△]通信作者: 官倩倩, 女, 大学本科, 工程师, 主要从事药品质量检验工作, (电话)0724-2223295(电子信箱)Guanqianqian@biocause.net。

样品溶液:取适量布洛芬样品,置100 mL烧杯中,加上述2%聚山梨酯-80溶液10 mL,用旋涡混合器混合30 s,超声处理1 min,即得。

2.3 方法学考察

2.3.1 准确度试验

取标准粒子,按上述方法扫描测定,重复测量6次。结果的RSD为1.00% ($n=6$)。标准d(0.5)为 61.594 ± 3.080 ,6次测得结果的RSD小于规定的5%,详见表1。

表1 准确度试验结果[粒径分布(%), $n=6$]

指标	1	2	3	4	5	6	RSD
d(0.5)	61.0	59.4	59.7	59.5	59.5	59.7	1.0

2.3.2 精密度考察

方法精密度:称取布洛芬原料药(批号为C100-1711138M)适量,共6份,同法制备样品溶液,置样品仓中,同法测试。结果见表2。

中间精密度:不同日期、不同操作员,溶液重新制备。称取布洛芬样品(批号为C100-1711138M)适量,6份,同法制备样品溶液,置样品仓中,同法测试。结果见表3。

表2 方法精密度考察结果[粒径分布(%), $n=6$]

粒径	1	2	3	4	5	6	RSD
d(0.1)	20.1	19.9	19.9	19.8	19.7	20.3	1.1
d(0.5)	45.2	44.1	44.3	44.0	43.4	45.6	1.8
d(0.9)	100.0	96.1	96.4	95.3	93.2	103.0	3.6

表3 中间精密度试验结果[粒径分布(%), $n=6$]

粒径	1	2	3	4	5	6	RSD	RSD'
d(0.1)	18.9	19.1	19.2	19.2	19.2	19.3	0.7	2.3
d(0.5)	41.7	41.8	41.9	42.0	41.9	42.0	0.3	3.3
d(0.9)	89.3	89.5	89.7	90.0	89.5	90.0	0.3	5.0

注:RSD'为2名操作员共测12次的结果。

2.3.3 耐用性试验

改变遮光度:改变样品溶液浓度,使遮光度值分别为5%~10%,20%~25%,其他条件保持不变。称取布洛芬原料药(批号为C100-1711138M)适量,3份,同法制备样品溶液置样品仓中,同法测试。结果见表4。改变超声时间:改变样品溶液超声时间为55 s和65 s,其他条件保持不变。称取布洛芬样品(批号为C100-1711138M)适量,3份,同法制备样品溶液,置样品仓中,同法测试。结果见表5。

表4 改变遮光度耐用性试验结果[粒径分布(%), $n=6$]

粒径	遮光度5%~10%				遮光度20%~25%			
	1	2	3	RSD	1	2	3	RSD
d(0.1)	20.1	21.2	20.4	2.8	20.3	21.1	20.3	2.3
d(0.5)	43.6	46.2	45.1	2.9	46.3	48.4	46.3	2.6
d(0.9)	94.9	99.5	97.5	2.4	105.0	109.0	105.0	2.2

表5 改变样品超声时间耐用性试验结果[粒径分布(%), $n=6$]

粒径	超声55 s				超声65 s			
	1	2	3	RSD	1	2	3	RSD
d(0.1)	20.5	19.9	20.3	1.5	20.0	20.0	20.4	1.2
d(0.5)	46.5	44.8	45.0	2.1	44.8	45.1	46.2	1.6
d(0.9)	106.0	101.0	96.3	4.8	99.6	102.0	104.0	2.2

2.4 样品检测

称取8批2种粒径规格的布洛芬原料药样品,湿法测试。结果见表6。

表6 样品检测结果统计[粒径分布(%)]

批号	d(0.1)	d(0.5)	d(0.9)	批号	d(0.1)	d(0.5)	d(0.9)
C100-1711133M	20.6	44.6	91.8	C100-1711145M	19.1	39.4	74.4
C100-1711136M	19.6	47.9	120.0	C100-1612041A	0.04	5.65	18.4
C100-1711138M	18.2	41.1	93.7	C100-1612042A	0.04	5.45	18.3
C100-1711144M	20.5	44.1	95.4	C100-1612048A	0.04	5.10	19.3

3 讨论

3.1 仪器选择

目前市场主要导向和国际上应用较广的为Mastersize 3000型马尔文粒度测试仪,该仪器是基于激光散射技术表征颗粒样品粒径分布的仪器^[11],继承了Mastersize 2000型仪器的优点,并拓宽了其测试范围至0.01~3 500 μm ,提高了自动化水平和测试速度,是一种快速、准确、无破坏性的粒子尺寸测量仪器^[12],不需要更换透镜,每秒可测量10 000次,对任何分布不规则的样品均可达到极高的测量精度,体积小,运行软件简单、直观,支持个性化的测量设置与数据呈现,完全符合ISO13320标准。

3.2 干法与湿法选择

Mastersize 3000型激光粒度分析仪可应用湿法和干法测试原料药的粒径。干法测试原料药的粒径时,需要配备吸尘装置,对空气压力也有要求,且需对吸尘装置进行清洗、更换,故选择湿法进行测试。

3.3 测试参数选择

湿法测试影响因素为超声功率、超声时间、搅拌速率、分散均匀性。结合布洛芬原料药晶型特征,布洛芬在水中不易分散均匀,几乎不溶于水,因此在混旋时,采用2%聚山梨酯-80对布洛芬进行混旋分散均匀后再超声。在布洛芬饱和水溶液中搅拌混匀测试,超声时间越长,细长颗粒越容易折断变小,超声时间过短或不超速,在结晶过程中2个细小晶型结合在一起的颗粒又不容易分散,经过摸索筛选确定混旋30 s、超声1 min。做好以上优化选择后要注意,测量前最重要的是充分准备样品,包括典型抽样、分散剂、表面活性剂和混合剂选用,超声波的使用等;其次是要确保测量区的主要组成部件即检测器和样品池窗口一直清洁,并利用背景属性测量