

Изучение процесса измерения размера частиц лактозы лазерным анализатором размера частиц

Х. Ли, Ш. Лю, М. Ли, Л. Сюй

(Исследовательская лаборатория, Dandong Bettersize Instruments Ltd, КНР)

Свойства порошков наполнителей имеют большое влияние на процесс приготовления и качество фармацевтических препаратов. Для обоснованного выбора наполнителя для изготовления таблеток требуется осуществить переход от «традиционного» подхода к научному и количественному изучению физических свойств порошкообразного наполнителя. В то же время, количественный контроль наполнителей помогает гарантировать качество и стабильность таблетированных фармпрепаратов.

Лактоза представляет собой один из наиболее часто используемых видов наполнителей для таблеток. Фармакопея США (USP) имеет четкое регулирование размеров частиц исходных материалов методом лазерной дифракции, где прописаны структура и принцип измерения, методы сухого и мокрого диспергирования, факторы измерительного процесса и т. д. Тем не менее для лактозы не существует определенных методик по выбору давления диспергирования и правил обработки результатов сухого и мокрого методов. В данной статье было проведено системное исследование измерения распределения частиц лактозы по размеру в соответствии с USP и стандартом ISO 13220.

1. Эксперимент.

1.1. Приборы и материалы

- Лазерный анализатор размера частиц Bettersizer 2600 производства Dandong Bettersize Instrument Ltd.
- Электронные весы MS303S производства Mettler Toledo.
- №1 не микронизированный образец лактозы (номер партии 00116-17)
- №2 микронизированный образец лактозы

2. Измерение распределения частиц по размеру и разработка методики

2.1. Изучение методологии метода сухого диспергирования

Сухое диспергирование переносит частицы порошка при помощи сжатого воздуха, диспергирует материал за счет столкновений частиц с частицами, стенками трубы и сдвига воздушным потоком. Порошок лактозы состоит из мелких частиц, которые в свою очередь могут быть разрушены сильным напряжением или соударением. Для того чтобы диспергировать крупные агломераты не затрагивая при этом индивидуальные частицы USP требует проверки эффекта интенсивности диспергирования на результаты анализа (USP 429).

В сухом диспергировании мы проводили исследование влияния давления диспергирования на результаты анализа. Давление диспергирования меняли в пределах от 0.05 МПа до 4 МПа, результаты измерения фиксировали через каждые 0.5 или 1 бар.

По оси абсцисс отложено давление диспергирования, по оси ординат — размер частиц, голубая кривая: D10, оранжевая кривая: D50, зеленая кривая: D90.

Анализ распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции

USP30-NF25

PREPARATION OF THE SAMPLE

Prepare a representative sample of suitable volume for the measurement by an adequate sample splitting technique.

Sprays, aerosols, and gas bubbles in liquid should be measured directly, provided that their concentration is at an appropriate level, since sampling or dilution is generally impossible without altering the particle size distribution.

The dispersion procedure is adjusted to the purpose of the measurement. For example, whether agglomerates should be detected or broken down to primary particles.

For the development of a method, it is necessary to check that comminution of the primary particles does not occur, and conversely that a good dispersion of the agglomerates has been achieved. The dry particles may be examined microscopically before and after the addition and dispersion of aliquots of the dispersing liquid to determine if the particle size has changed, and if the agglomerates are dispersed but the primary particles are not fractured. The effect of the dispersion process can usually be checked by changing the dispersing energy and monitoring the change of the size distribution. The measured size distribution does not change significantly if the sample is well dispersed and the particles are neither fragile nor soluble. Microscopy may also be used to investigate primary particle comminution and adequacy of dispersion.

Dispersion Liquids

A variety of liquids are available for the dispersion of powders and must have the following characteristics:

- be transparent at the laser wavelength and free from air bubbles or other particles,
- be compatible with the materials used in the instrument (O-ring, tubing, etc.),
- not dissolve or alter the size of the particulate materials,
- favor easy and stable dispersion of the particulate material,
- have suitable viscosity to enable calculation,
- have a refractive index that differs from that of the material (for the Mie calculation), and
- not be hazardous to health and meet safety requirements.

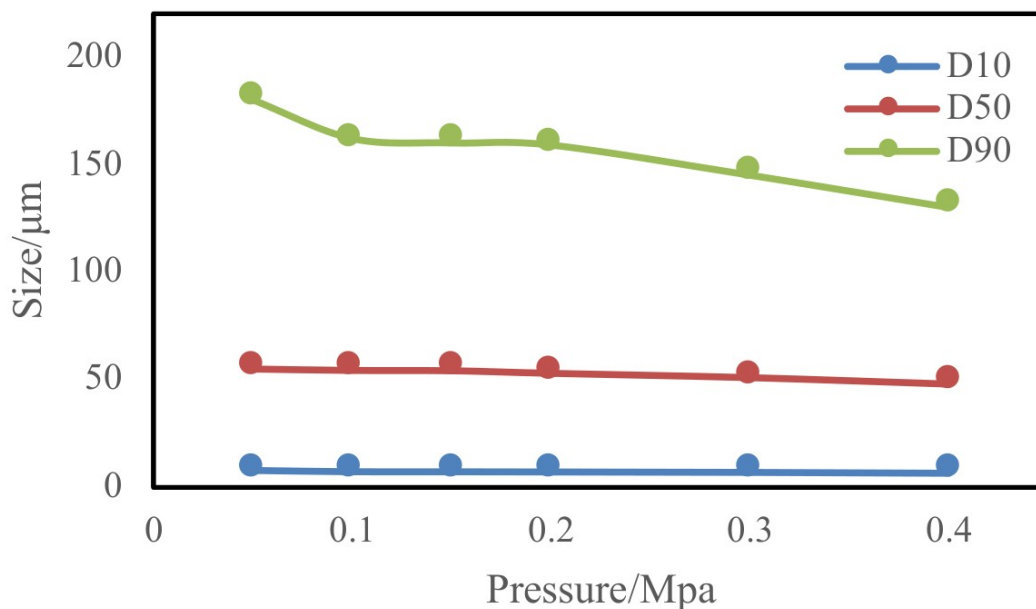


Рис.1. Титрование по давлению образца №2 микронизированной лактозы

Классическая кривая титрования давлением. По мере возрастания давления диспергирования, размер частиц соответственно уменьшается и кривая выходит на плато.

Этот этап соответствует диспергированию агрегатов. Если увеличивать давление дальше кривая снова начинает идти вниз, что уже указывает на разрушение индивидуальных частиц.

Изучение кривой титрования показало наличие очевидной «платформы стабилизации» между 0.1 и 0.2 МПа. Для дальнейшего изучения мы получили изображения образца микронизированной лактозы (рис. 2 и 3), на котором видно, что образец представляет собой полупрозрачные кристаллические частицы неправильной формы. Исходя из того, что образец легко разрушается, при увеличении давления диспергирования существенно повышается риск разрушения отдельных частиц.

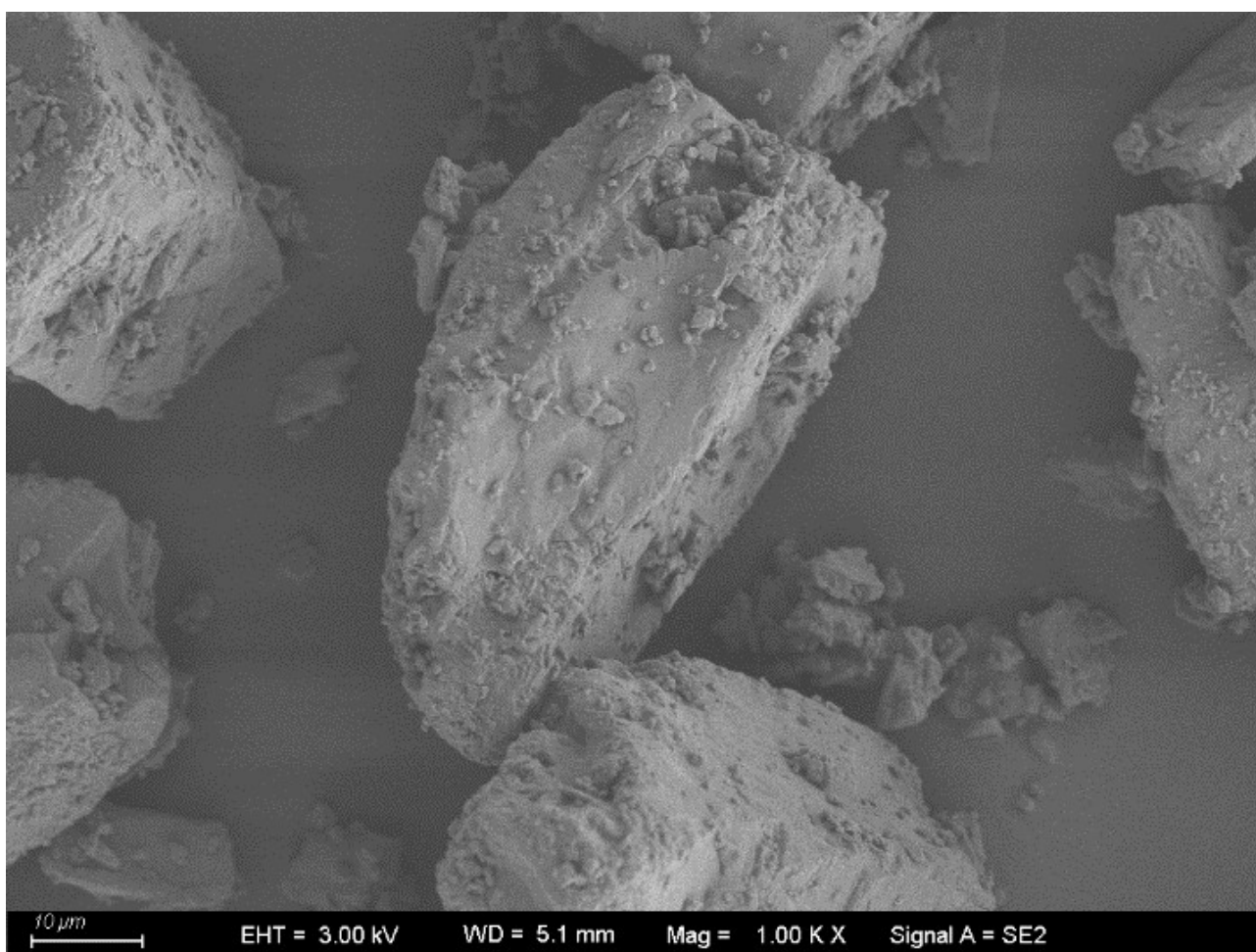


Рис.2. Фотография образца №2 микронизированной лактозы.

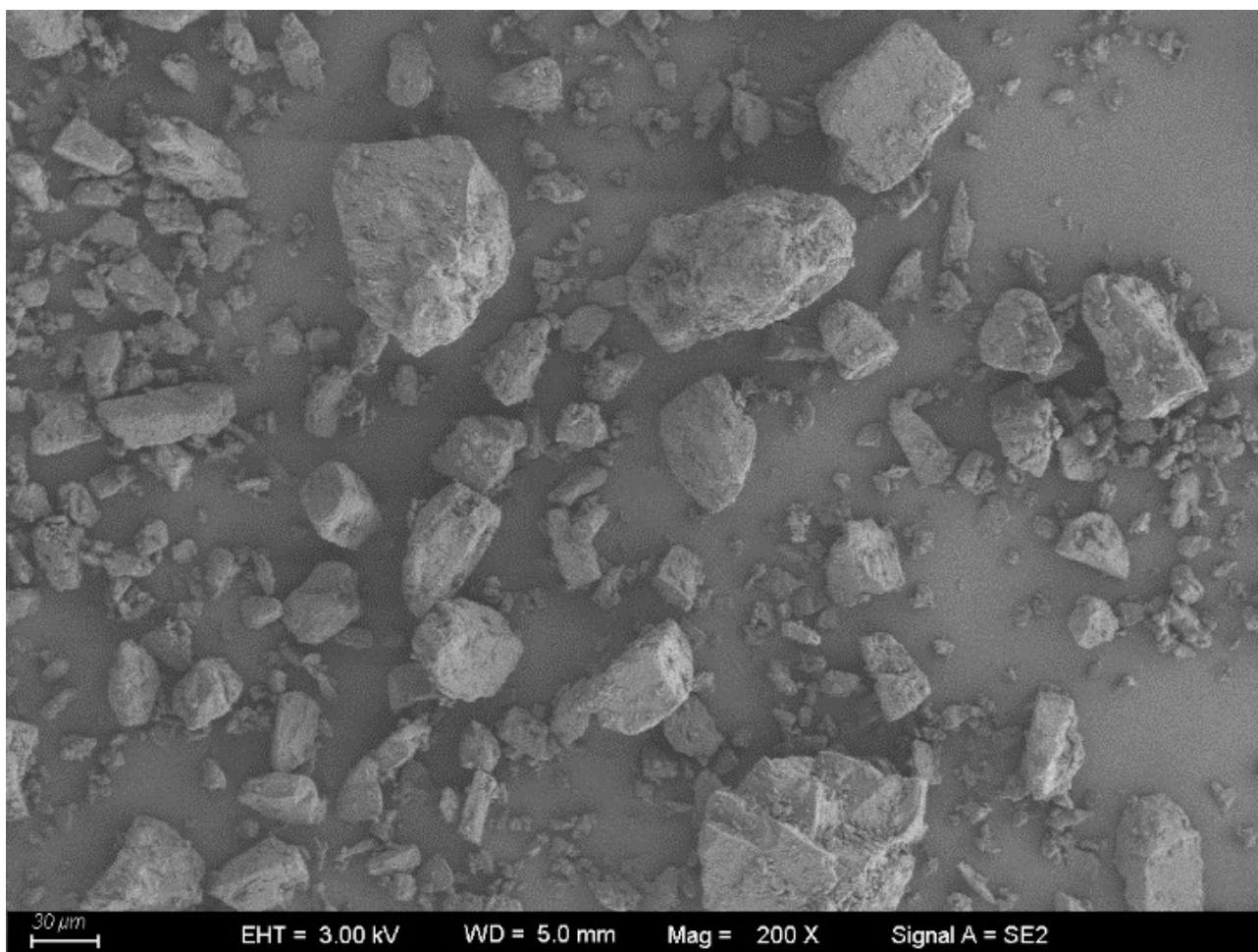
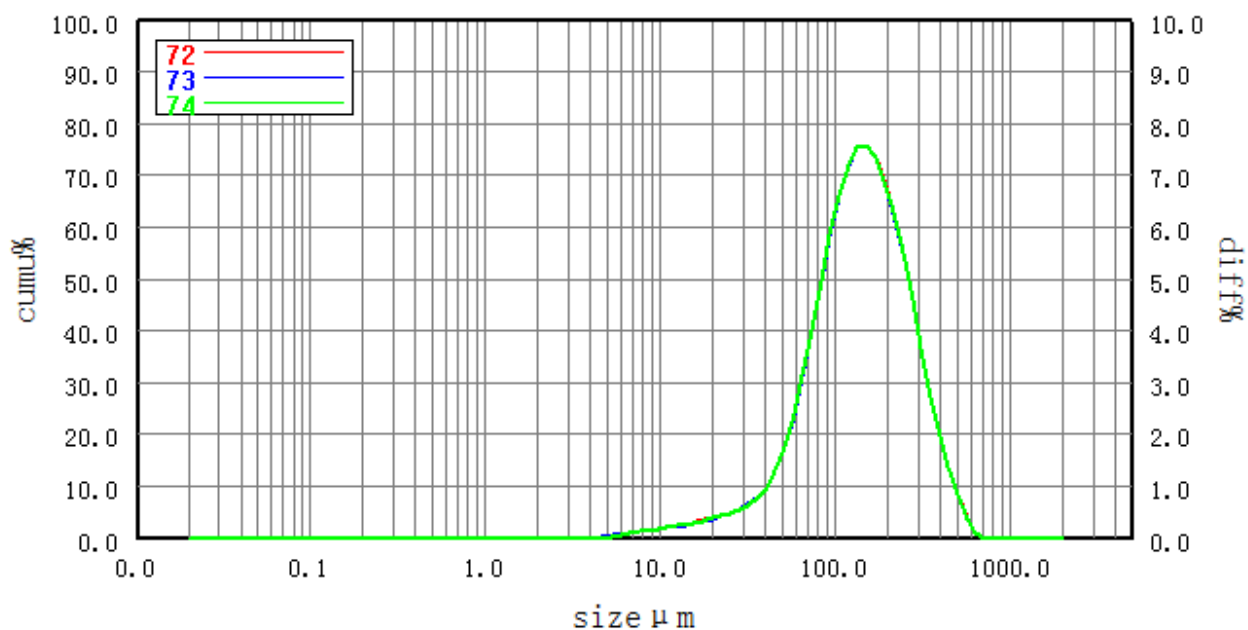


Рис.3. Фотография образца №2 микронизированной лактозы.

2.2. Изучение воспроизводимости метода сухого диспергирования

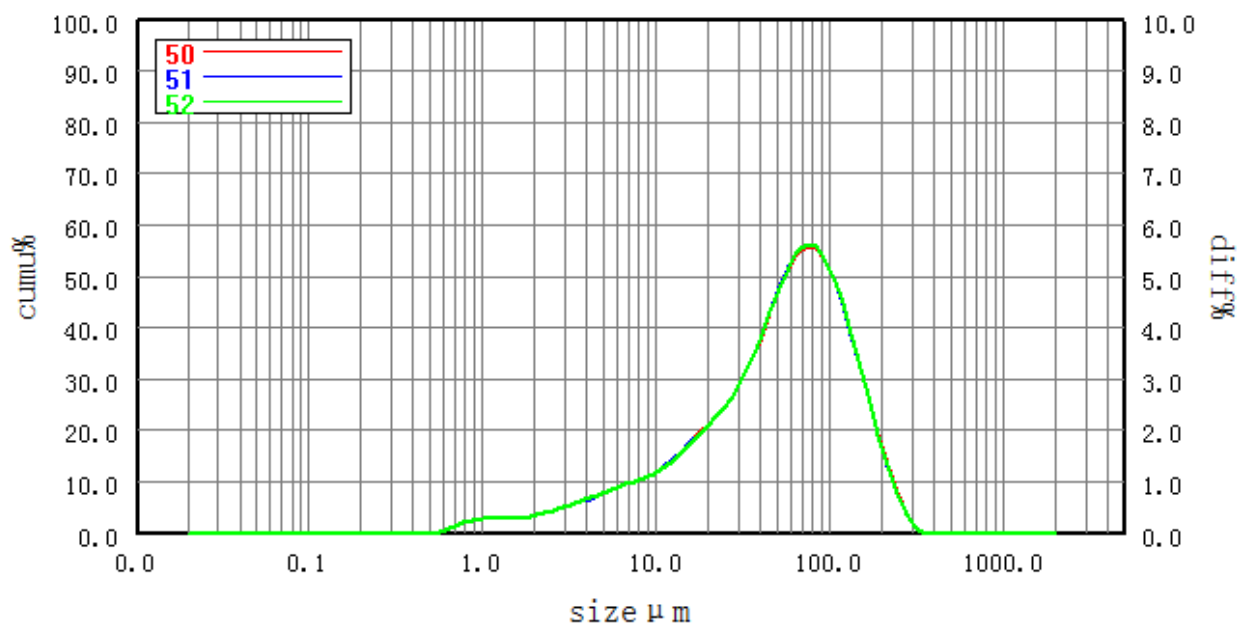
Учитывая хрупкость частиц лактозы воспроизводимость измерения изучали при давлении диспергирования 0.1 МПа. На рис.4 и 5 изображены распределения частиц по размеру и данные по воспроизводимости для р-микронизованного и микронизованного образцов.

В обоих случаях воспроизводимость превосходит требования USP: флуктуации D50 не превышают 0.5%, а относительное стандартное отклонение D10 и D90 ниже 1%, что показывает высокую точность метода сухого диспергирования.



№	Образец	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)
72	№1 лактоза	57.40	141.4	304.1
73	№1 лактоза	57.15	141.2	304.0
74	№1 лактоза	57.32	141.2	304.1
		0.22%	0.08%	0.02%

Рис.4. Распределение частиц по размеру и относительное стандартное отклонение не микронизованного образца лактозы (сухое диспергирование)



№	Образец	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)
50	№2 лактоза	7.822	55.80	144.7
51	№2 лактоза	7.840	55.76	144.0
52	№2 лактоза	7.813	55.81	144.2
		0.18%	0.05%	0.25%

Рис.5. Распределение частиц по размеру и относительное стандартное отклонение микронизованного образца лактозы (сухое диспергирование)

3. Выводы

Сухое диспергирование является приемлемым методом измерения распределения размера частиц для лактозы. Однако учитывая хрупкость кристаллов лактозы давление диспергирования следует поддерживать минимально возможным. В эксперименте выше мы выбрали 0.1 МПа и получили удовлетворительные результаты.

Перевод на русский язык: ООО «БЕТТЕРСАЙЗ РУС»