

激光散射法测定阿伐那非粒度分布

杨琪 姜鹰雁 王帆 朱小敏 国璐路 刘亚方¹

(山东省药学院 山东省皮肤与黏膜给药工程技术研究中心)

摘要: 目的: 建立激光散射法测定阿伐那非原料药粒度分布的方法。方法: 采用 Malvern Mastersizer 2000 型激光粒度分析仪, 样品采用 2% 曲拉通分散, 样品折射率 1.65, 样品吸收率 0.01, 遮光比 8%~20%, 超声 4 min, 循环速度 2000 r/min, 样品测量 6 次。结果: d(0.5) 值的 RSD 均小于 3%, d(0.1) 和 d(0.9) 值的 RSD 均小于 5%。结论 本法可准确测定阿伐那非原料药的粒度。

关键词: 阿伐那非; 激光散射法; 粒度测定

阿伐那非(Avanafil)是由日本田边三菱制药株式会社授权美国 Vivus 公司开发的用于治疗男性勃起功能障碍的药物^[1]。阿伐那非在水中几乎不溶。原料药的粒度大小影响制剂的溶出度^[2], 从而影响制剂的质量和疗效, 作为关键质量属性是其质量控制的重要指标之一。

常用的粒度测定方法有显微镜法、筛分法、沉淀法及激光散射法^[3]。其中显微镜法直观、可靠, 可直接观察颗粒的形状, 但测定结果受取样影响, 不能给出详细的粒度分布; 筛分法简单、直观, 但测定结果受人为因素和筛孔变形影响较大^[4]。激光散射法是当前较先进的粒度测定方法, 激光散射法依据的光学理论是米氏理论或弗朗霍夫理论, 米氏理论主要用于从亚微米至微米的尺寸段, 对于微米以上较大的颗粒, 可以将其近似为弗朗霍夫理论^[5]。因其测量范围宽, 测试速度快, 重复性好等优点得到广泛使用。目前, 国内尚未见有阿伐那非原料药粒度测定方法的文献报道。本文运用激光散射仪, 采用湿法测定阿伐那非原料药的粒度, 为其质量控制及相关制剂的制备提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Malvern Mastersizer 2000 型激光粒度分析仪, HYDRO2000MU 型湿法进样器(英国 Malvern 公司)。

1.2 试剂

阿伐那非(批号: 20190411、20190508、20190722 含量: 99.78%、99.82%、99.65%); 十二烷基硫酸钠(分析纯, 天津市大茂化学试剂厂, 批号: 20191201), 曲拉通 X-100(化学纯, 国药集团化学试剂有限公司, 批号: 20190119), 六偏磷酸钠(化学纯, 国药集团化学试剂有限公司, 批号: 20190506), 水(纯化水)。

2 方法与结果

2.1 测定方法的选择

阿伐那非在水中几乎不溶, 故首选湿法测定。以水为分散介质时样品不能很好的分散, 故选择合适的分散剂将供试品制成稳定的混悬液后加入到含有 900 ml 水的测量杯中进行测定。

2.2 分散剂的选择

分别尝试将六偏磷酸钠、十二烷基硫酸钠(SDS)、曲拉通配制一定浓度的溶液作为分散剂。经试验发现 10% 的六偏磷酸钠溶液作为分散剂时, 阿伐那非漂浮在上层, 无法均匀分散; 采用 2% 的曲拉通和 2% 的 SDS 作为分散剂时, 两者均可将阿伐那非分散, 采用 2% SDS 作为分散剂, 样品在测定过程中发生团聚现象, 数据不稳定; 而采用 2% 曲拉通时, 阿伐那非分散均匀, 故最终选择 2% 曲拉通作为分散剂。

2.3 分散剂用量考察

分散剂(2% 曲拉通)的制备: 取曲拉通 2 ml, 加水至 100 ml 超声溶解, 摇匀, 经 0.45 μm 滤膜过滤后使用。

称取阿伐那非约 0.3 g, 共 3 份, 分别加入 2% 曲拉通 2 ml、3 ml、4 ml, 进行充分搅拌后加入含有 900 ml 水的湿法进样器中以频率 2000 Hz, 循环速度 2000 r/min, 超声 4 min, 分别进行测定, 不同用量分散剂的粒度分布测定结果见表 1。

表 1 不同用量分散剂的考察结果(n=6)

Tab 1 Investigation results of particle size with different quantity dispersant agent(n=6)

用量/ml	D(0.1)/μm	D(0.5)/μm	D(0.9)/μm
2	6.662	19.258	43.191
3	6.545	18.910	42.763
4	6.336	18.193	41.006

结果表明, 当分散剂用量分别为 2 ml、3 ml、4 ml 时, 样品分散良好, 测定结果稳定, 无明显差异, 最终选择分散剂用量为 3 ml。

2.4 光学参数

分散介质采用 2% 曲拉通水溶液, 折射率为 1.33; 阿伐那非为类白色结晶性粉末, 吸收率为 0.01, 折射率为 1.65。

2.5 超声时间的考察

称取阿伐那非约 0.3 g, 共 3 份, 各加入 2% 曲拉通 3 ml, 充分搅拌后作为供试品溶液, 加入含有 900 ml 水的湿法进样器中以频率 2000 Hz, 循环速度 2000 r/min, 分别超声 3 min、4 min、5 min, 分别进行测定, 不同超声时间的粒度分布测定结果见表 2。

表 2 不同超声时间的粒度测定结果(n=6)

Tab 2 Determination results of particle size with different ultrasonic time(n=6)

超声时间/min	D(0.1)/μm	D(0.5)/μm	D(0.9)/μm
3	7.075	20.742	44.024
4	6.545	18.910	42.763
5	6.196	17.729	40.096

结果表明, 超声时间分别为 3 min、4 min、5 min 时, 样品均分散良好, 粒径测定结果随超声时间延长略下降, 最终选择超声时间为 4 min。

2.6 搅拌器循环速度的考察

称取阿伐那非约 0.3 g, 共 3 份, 各加入 2% 曲拉通 3 ml, 充分搅拌后加入含有 900 ml 水的湿法进样器中, 频率 2000 Hz 分别以循环速度 1800 r/min、2000 r/min、2200 r/min 超声 4 min, 分别进行测定, 每份样品连续测定 6 次, 结果显示不同的搅拌速度测定的结果及 RSD 基本一致, 最终选择搅拌器循环速度为 2000 r/min。

2.7 确定测定方法

设定样品折射率为 1.65, 样品吸收率为 0.01, 分散介质折射率为 1.33。

称取阿伐那非约 0.3 g, 加分散剂(2% 曲拉通)3 ml, 充分搅拌后作为供试品溶液, 加入含有 900 ml 水的湿法进样器中以频率 2000 Hz, 循环速度 2000 r/min 超声 4 min 后进行测定, 要求遮光比 8%~20%, 连续测定 6 次。粒度分布图见图 1。

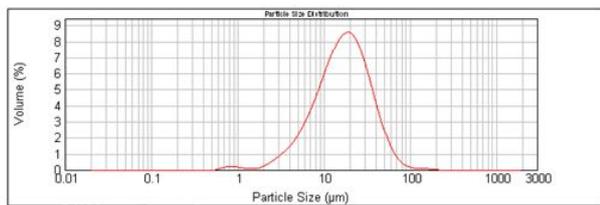


图 1 阿伐那非的粒度分布图

Fig.1 Particle size distribution pattern of avanafil

2.8 方法学验证

2.8.1 重复性试验 分析人员 1 取本品照“2.7”项下方法分别进行测定,统计 6 份样品样品的 D(0.1)、D(0.5)、D(0.9)值的平均值及 RSD,结果见表 3,均符合相关研究。

2.8.2 中间精密度试验 不同日期,不同分析人员取本品 6 份,参考“2.7”项下方法分别进行测定,统计 6 份样品样品的 D(0.1)、D(0.5)、D(0.9)值的平均值及 RSD,并与分析人员 1 的结果进行比较,结果见表 3,均符合相关研究。

表 3 中间精密度试验结果(n=6)

Tab 3 Intermediate precision test(n=6)

试验人员	D(0.1)/µm	D(0.5)/µm	D(0.9)/µm
分析人员 1	6.479	19.125	41.884
分析人员 1	6.407	19.031	41.808
平均值	6.443	19.078	41.846

2.8.3 溶液稳定性试验 称取阿伐那非约 0.3 g,加分散剂(2% 曲拉通)3 ml,充分搅拌后作为供试品溶液,平行操作 5 份,将供试品溶液于室温下放置,分别于 0、15、30、45、60min 依法测定,记录粒度分布曲线和测定结果,计算其平均值及 RSD,结果表明,供试品溶液配制后在室温下放置 60 min 内稳定性良好,均符合相关研究。

2.8.4 耐用性试验 称取阿伐那非约 0.24g、0.3g、0.36g,分别加分散剂(2%曲拉通)3ml,充分搅拌后作为供试品溶液,依法测定,记录粒度分布曲线和测定结果,计算样品 D(0.1)、D(0.5)、D(0.9)值的平均值及 RSD,结果见表 4。

表 4 不同取样量的粒度测定结果(n=6)

Tab 4 Determination results of particle size with different sampling quantities(n=6)

样品加入量	D(0.1)/µm	D(0.5)/µm	D(0.9)/µm
-------	-----------	-----------	-----------

(g)	D(0.1)/µm	D(0.5)/µm	D(0.9)/µm
0.24	6.221	19.249	41.859
0.30	6.438	19.161	42.804
0.36	6.816	18.951	42.597

2.9 阿伐那非粒度测定

取多批次的阿伐那非,参考“2.7”项下方法分别进行测定,记录粒度分布曲线和测定结果,结果见表 5。

表 5 阿伐那非的粒度测定结果(n=6)

Tab 5 Results of avanafil particle size(n=6)

批号	D(0.1)/µm	D(0.5)/µm	D(0.9)/µm
20190411	6.479	19.125	41.884
20190508	6.201	18.564	40.013
20190722	5.879	18.498	38.714

3 讨论

阿伐那非在水中几乎不溶,故首选湿法。在方法筛选过程中,分散剂的种类和用量是方法中的关键,通过筛选六偏磷酸钠、SDS、曲拉通三种分散剂,发现曲拉通的分散效果最佳,经过对曲拉通的浓度、搅拌器的循环速度、进样器的超声时间等参数的筛选最终建立的此测定方法,该方法重复性好、精密度高、易于操作,已成功应用于实际研发和生产的质量控制。

参考文献

- [1] 徐慧兰,胡春.阿伐那非[J].中国药物分析杂志,2012,22(05):458.
- [2] 张银龙,冯悦,李巧霞,等.帕博西尼的粒度激光散射测定方法的建立和验证[J].药物分析杂志,2019,39(03):436-440.
- [3] 宋玉鹏,寻明金,冯中,等.激光散射法测定瑞舒伐他汀钙原料药的粒度分布[J].中南药学,2020,18(03):474-476.
- [4] 邹文博,王琰,尹利辉,等.应用激光散射法测定西洛司特粒度分布[J].药学研究,2018,37(2):93-95.
- [5] 耿志鹏,姜鹰雁,李永东,等.缙沙坦原料药粒度的激光散射法测定[J].中国医药工业杂志,2017,48(5):716-719.

作者简介:杨琪,女,工程师,主要从事药物分析及质量控制,E-mail:yangqisky@126.com;刘亚方,女,工程师,主要从事药物分析及质量控制,E-mail:lyf9096@163.com

山东省重大创新工程项目:绿色生物合成医药中间体关键技术研究及产业化示范(编号:2019JZZY010520)