

光散射法测定精氨酸培哌普利粒度和粒度分布

陈娜 赵磊 王磊

淄博万杰制药有限公司 山东省淄博市 255213

摘要: 目的 建立光散射法测定精氨酸培哌普利粒度和粒度分布的方法。方法 采用 Bettersize2600 激光粒度仪, BT-80 溶剂型循环分散进样系统; 分散剂为培哌普利精氨酸盐饱和 Isopar G, 分散剂折射率 1.432, 颗粒折射率 1.55, 吸收率 1, 遮光度 10%~20%, 搅拌速度 1200 转 / 分, 涡旋时间 15s。结论 本方法精密度和耐用性好, 可用于精氨酸培哌普利粒度和粒度分布的测定。

关键词: 光散射法; 精氨酸培哌普利; 粒度测定

精氨酸培哌普利是一种强效和长效的血管紧张素转换酶抑制剂, 可使外周血管阻力降低, 而心输出量和心率不变。用于治疗各种高血压与充血性心力衰竭。在制剂研究过程中, 精氨酸培哌普利原料药的粒度大小和粒度分布影响制剂的质量, 因此把原料药的粒度作为重要检验项目进行控制。

1 仪器与试剂

1.1 仪器: Bettersize2600 激光粒度仪 (丹东百特), BT-80 溶剂型循环分散进样系统 (丹东百特), XS205DU 电子天平 (Mettler-Toledo)。

1.2 试剂: 精氨酸培哌普利 (浙江美诺华药物化学有限公司), 卵磷脂 (上海瑞永生生物科技有限公司), Isopar G (河源市生兴石化有限公司), 水为纯化水。

2 方法

2.1 仪器参数

分析模式为通用, 分散剂折射率 1.432, 颗粒折射率 1.55, 吸收率 1, 仪器遮光度 10%~20%, 搅拌速度 1200 转 / 分, 涡旋时间 15s, 测量次数 3 次。

2.2 溶液配置

培哌普利精氨酸盐饱和 Isopar G: 称取培哌普利约 2~5g

置于玻璃烧杯中, 加入 500ml 烷烃, 在室温下搅拌 2 小时以上直到形成饱和溶液, 使用前过滤。

1% 卵磷脂饱和 Isopar G: 称取 1g 卵磷脂至 100ml 容量瓶中, 缓慢加入培哌普利精氨酸盐饱和 Isopar G 定容至刻度, 密闭摇匀即可。

供试品溶液: 称取供试品约 25mg 置于 10ml 容量瓶中, 加 1% 卵磷脂饱和 Isopar G 1ml, 至涡旋混合器使其分散, 然后加入 1% 卵磷脂饱和 Isopar G 9ml, 再至涡旋混合器使其分散形成均一的混悬液, 即得。供试品溶液需用现配。

2.3 测定

让耐腐蚀湿法进样器中充满饱和 Isopar G, 并使其循环, 用饱和 Isopar G 清洗系统至少 3 次。清洗后, 加入饱和 Isopar G, 循环使其排出气泡后校正光路, 进行背景测定, 加入适量已分散的 (均一的) 供试品溶液至分散器中, 使仪器遮光度在 10%~20% 之间, 进行测定。

3 方法学验证

3.1 重复性

按溶液制备方法平行配置 6 份供试品溶液, 按测定方法进行测定, 结果见图 1。

图 1 重复性结果

编号	样品名称	D06	D10	D16	D25	D50	D75	D84	D90
2	培哌普利粒度重复性1-平均	2.997	4.126	5.882	9.161	20.42	35.85	46.27	58.74
3	培哌普利粒度重复性2-平均	2.942	4.050	5.765	8.966	20.10	35.15	45.00	56.63
4	培哌普利粒度重复性3-平均	2.947	4.056	5.781	8.995	20.12	35.25	45.17	56.87
5	培哌普利粒度重复性4-平均	2.932	4.032	5.743	8.910	19.95	34.90	44.64	56.00
6	培哌普利粒度重复性5-平均	2.937	4.039	5.759	8.955	20.06	35.18	45.03	56.58
7	培哌普利粒度重复性6-平均	2.942	4.050	5.774	8.990	20.15	35.28	45.24	57.13
	重复性	0.81%	0.84%	0.86%	0.96%	0.78%	0.89%	1.22%	1.64%

3.2 中间精密度配置 6 份供试品溶液，按测定方法进行测定，结果见图 2。

由另一名分析人员在不同日期，按溶液制备方法平行

图 2 中间精密度结果

编号	样品名称	D06	D10	D16	D25	D50	D75	D84	D90	D97
10	普利粒度中间精密度1-平	2.764	3.844	5.582	8.818	19.46	33.02	41.02	49.51	71.64
11	普利粒度中间精密度2-平	2.751	3.835	5.581	8.841	19.51	33.31	41.59	50.26	73.63
12	普利粒度中间精密度3-平	2.751	3.838	5.587	8.848	19.55	33.34	41.64	50.42	75.12
13	普利粒度中间精密度4-平	2.743	3.824	5.555	8.788	19.43	33.05	41.08	49.53	71.06
14	普利粒度中间精密度5-平	2.740	3.819	5.558	8.807	19.47	33.10	41.17	49.70	72.06
15	普利粒度中间精密度6-平	2.746	3.829	5.570	8.834	19.55	33.32	41.56	50.26	74.09
	重复性	0.31%	0.24%	0.24%	0.26%	0.25%	0.45%	0.68%	0.82%	2.17%

3.3 耐用性分别调整为 800 转 / 分和 1600 转 / 分，分别测试供试品。

测试条件进行改变，搅拌速度标准条件为 1200 转 / 分，

图 3 耐用性结果

编号	样品名称	D06	D10	D16	D25	D50	D75	D84	D90
7	普利粒度重复性6-平	2.942	4.050	5.774	8.990	20.15	35.28	45.24	57.13
8	普利粒度转速1600-平	2.949	4.069	5.824	9.107	20.36	35.67	45.88	57.85
9	普利粒度转速800-平	2.874	3.910	5.503	8.390	19.04	33.64	43.03	53.59
	重复性	1.42%	2.17%	3.03%	4.36%	3.57%	3.09%	3.34%	4.06%

备注：重复性中测定的供试品，作为耐用性条件中标准条件的结果。

产生气泡对测定有一定的干扰，选择最低搅拌速度 800 转 / 分，最高搅拌速度 1600 转 / 分，耐用性结果 RSD 值均小于 10%，搅拌速度适用。

4 结论

（1）本试验采用光散射法测定精氨酸培哌普利粒度和粒度分布，测定结果重复性和精密度的 RSD 值均小于 10%，且耐用性好，此方法能有效地控制该原料药的粒度。

（2）在分散剂的选择上比较了甲醇，水、DMSO 等，发现精氨酸培哌普利在上述分散剂中有聚集成团现象。采用 Isopar G，结果能使精氨酸培哌普利分散均匀，但有少量溶解。所以最终选择培哌普利精氨酸盐饱和 Isopar G 作为分散剂。

（3）在搅拌速度选择上，考虑到搅拌速度过低，溶液中的大颗粒因自身重力有可能沉于杯底，搅拌速度过高

参考文献：

[1] 肖艳，高永坚，梁思韵，等. 采用激光散射法测定硝苯地平原料药粒度的方法学研究 *1[J]. 抗感染药学，2022，19(4):467–471.DOE:10.13493/j.j.issn.1672–7878.2022.04–002.

[2] 王丽双，温雅静，章晓骅. 激光散射法测定苯磺酸氨氯地平原料粒度大小及其分布 [J]. 中国处方药，2022，20(2):23–25.

[3] 《中国药典》2020 年版四部通则 0982 粒度和粒度分布测定法 .