

粒度检测方法研究及其在口服吸入制剂研发中的应用

宋晓娇¹, 夏俊¹, 陈峰¹, 李志万¹, 张杰^{2*}

1. 天津药业研究院有限公司, 天津 300462

2. 天津金耀集团有限公司, 天津 300450

摘要: 随着我国药品研发与生产行业的不断发展, 以及相关法律法规与检查机制的逐步完善, 原料、辅料及成品的粉体性质逐渐被重视, 尤其是在吸入制剂领域, 粒度分布作为粉体重要性质之一, 对于产品的质量和性能起着至关重要的作用。检测粒度分布的方法种类繁多, 对常见几种检测方法进行比较研究, 介绍粒度检测在口服吸入制剂研发中的重要性。

关键词: 粉体; 粒度分布; 激光粒度检测; 口服吸入制剂; 质量控制

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 12-2319-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.005

Research on particle size measurement and its importance in development of oral inhaled preparations

SONG Xiaojiao¹, XIA Jun¹, CHEN Feng¹, LI Zhiwan¹, ZHANG Jie²

1. Tianjin Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Tianjin 300462, China

2. Tianjin KingYork Group Co., Ltd., Tianjin 300450, China

Abstract: Along with the continuous development of pharmaceutical research and manufacturing industry in China, as well as the gradual improvement of relevant laws and regulations and inspection mechanism, the powder properties of raw materials, excipients and finished products are gradually valued by researchers, especially in the field of inhalation preparations, particle size distribution, as one of the important qualities of powder, plays an important role in the quality and performance of products. There are many methods to detect the particle size distribution. In this paper, several common detection methods are compared, and the importance of particle size detection in the development of oral inhalation preparations is introduced.

Key words: powder; particle size distribution; laser particle size detection; oral inhalation preparation; quality control

在药品研发及生产领域, 很多原料、辅料及产品都是以粉体形态存在的, 例如口服干粉吸入制剂, 将原料粉末与辅料粉末混合均匀, 产品依旧是粉体状态的。粉体是指由大量的不同尺寸的颗粒组成的颗粒群, 影响粉体质量的性质主要有粒度分布、粉体的粒子形状、分子间作用力等。本文主要探讨粒度分布对这些产品的质量和性能的重要作用。粒度测试是通过特定的仪器和方法对粉体粒度特征进行表征的一项实验工作, 对于粉体的粒度分布, 有效的控制和准确的检测, 可以直接提高产品质量, 保护人类健康。

粒度分布也称粒径, 是表示粉体颗粒尺寸大小的几何参数(或量度), 又指颗粒在空间范围所占大

小的线性尺度。粒径的定义和表示方法由于颗粒的形状、大小和组成的不同而不同, 同时又与颗粒的形成过程、测试方法和用途有密切联系。通常只有圆球体才有直径, 其他形状的几何体是没有直径的, 由于粉体颗粒的形状多为不规则体, 因此用一个数值去描述一个三维几何体的大小是不可能的, 直径这个概念表示粉体颗粒是不够准确的。在实际工作中为了用粒径这个简单的量来描述非球形颗粒的大小, 在粒度测试中引入了等效粒径的概念^[1]。等效粒径是指当一个颗粒的某一物理特性(如体积、重量、沉降速度、电阻、投进面积等)与同质的球形颗粒相同或相近时, 我们就用该球形颗粒的直径来代表这个实际颗粒的粒径。用特定的

收稿日期: 2019-10-25

第一作者: 宋晓娇(1987—), 女, 天津人, 中级工程师, 从事药物分析研究。E-mail: songxiaojiao7788@163.com

*通信作者: 张杰, 男, 高级工程师, 国务院政府特殊津贴专家。E-mail: zhangjie@tjpc.com.cn

仪器和方法反映出不同粒径颗粒占粉体总量的百分数,有频度分布和累积分布两种表达形式。粒度结果大多数采用 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 表示,分别表示累积粒度分布达到10%、50%、90%时所对应的粒径值。 D_{50} 又称中位径或中值粒径,是粉体生产和应用中评价粉体粒度的一个典型指标,通常用它来评价粉体的平均粗细程度(粒度)。

评价吸入制剂的一个重要指标是空气动力学粒径,找出其与几何等效粒径之间的关联,有利于产品的研发。

1 常见粒度分布检测方法

检测粉体粒度分布有多种不同的方法,不同方法的适用范围,准确程度也不尽相同。目前常用的有沉降法、激光法、筛分法、图像法和电阻法,另外也有在特定领域中常用的方法。在工作过程中,往往不只使用单一一种方法检测粒度,而会将两种或者更多方法联合使用,从而更准确的建立检测条件、判断粒径。在药品研发生产领域,使用合适的粒度检测方法,其结果才能指导处方、工艺等的改进。

1.1 沉降法

沉降法是通过测量颗粒在液体中的沉降速度来反映粉体粒度分布的一种方法。其基本过程是把样品放到某种液体中制成一定浓度的悬浮液,悬浮液中的颗粒在重力或离心力作用下将发生沉降。在液体中大颗粒沉降速度快,小颗粒沉降速度慢。在实际粒度测量过程中,液体中的颗粒数量很多,大小不同,因此直接测量每一个颗粒沉降速度是很困难的,因此用透过悬浮液的光强随时间的变化率来间接地反映颗粒的沉降速度。沉降法测量精度高、重复性好,但测量时间长、操作复杂、结果易受人为操作因素影响。

1.2 电阻法

电阻法又叫库尔特法,是根据颗粒在通过一个

小微孔的瞬间,占据了小微孔中的部分空间而排开了小微孔中的导电液体,使小微孔两端的电阻发生变化的原理测试粒度分布的,当不同大小的粒径颗粒连续通过小微孔时,小微孔的两端将连续产生不同大小的电阻信号,通过计算机对这些电阻信号进行处理就可以得到粒度分布。这种方法操作简便,可测颗粒数,等效概念明确,速度快,准确性好。但不适合测量超细样品和宽分布样品,更换小孔管比较麻烦。

1.3 筛分法

筛分法是传统的粒度分析方法,它是使颗粒通过不同尺寸的筛孔来测试粒度的。其特点是原理直观、分级粗糙、适用颗粒较大、操作复杂,不能用于超细样品;且结果受人为因素和筛孔变形影响较大^[2]。筛分法分干筛和湿筛两种形式,可以用单个筛子来控制单一粒径颗粒,也可以用多个筛子叠加起来同时测量多个粒径颗粒的通过率,并计算出数。

1.4 图像法

用显微镜放大颗粒图像,放大后的颗粒图像通过摄像头和图形采集卡传输到计算机中,由计算机对这些图像进行边缘识别等处理,计算出每个颗粒的投影面积,根据等效投影面积原理得出每个颗粒的粒径,再统计出所定的粒径区间的颗粒的数量,就可以得到粒度分布。显微图像法还常用来观察和测试颗粒的形貌,因此常与其他检测方法连用。

1.5 激光法

激光粒度法的原理是一个有代表性的颗粒样品以一定浓度分散在适当的介质中,激光光束通过该介质,当光遇到颗粒后以各种角度散射,由多元探测器测量这些散射光强度,并且记录散射图上相应的数值用于随后的分析(如图1所示)。使用相应的光学模型和数学模型转化这些散射光数据,从而得出颗粒样品的粒径大小及分布。

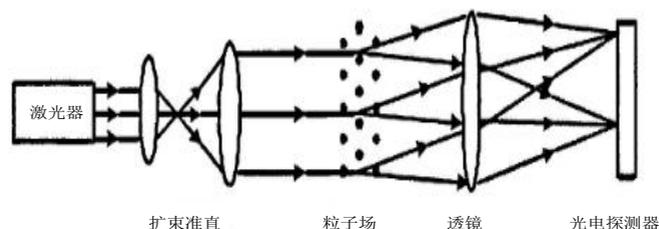


图1 激光检测器原理

Fig. 1 Principle of laser detector

激光法是适用范围最广的一种方法,此种方法的测量范围较大、分析速度快、可操作性强,对于行业发展具有重要意义。目前国内外生产的基于激光法检测粉体粒度的仪器很多,其准确程度与计算模式也不尽相同。激光粒度检测仪大部分仪器都可做到湿法检测和干法检测,计算模式可以分为FREE式计算模式以及MIEE式计算模式。在实际检测过程中,建议在“干样干测,湿样湿测”原则的基础上,根据样品的特性选择最合适的分散模式与计算方式,见图2。

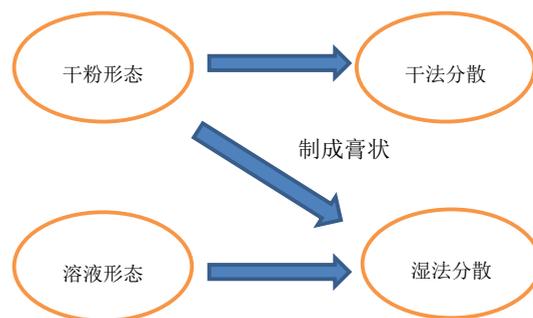


图2 激光法分散模式选择原则

Fig. 2 Selection principle of laser dispersion mode

干法适用于颗粒可以很容易分散而不被打碎,可以悬浮在空气流中的样品,且可以看到团聚状态下的颗粒。干法测量更快捷,适合大量的大颗粒样品,通常也不需要考察分散介质。干法是在样品分散和样品破碎之间的竞争,在制药行业,对于药品的测试,这是一个非常普遍的现象,特别是对于那些针状的样品,很容易被打碎。不同性质的样品需

要仔细斟酌检测时的分散压力:

(1)易分散不易碎,测试压力对样品的结果影响不大,可选用小压力检测。

(2)易分散易碎,在相同条件下,使用低压力,按照递减的方式进行压力的选择,见图3。

(3)难分散不易碎,在相同条件下,使用从小到大不同压力进行分散,见图4。

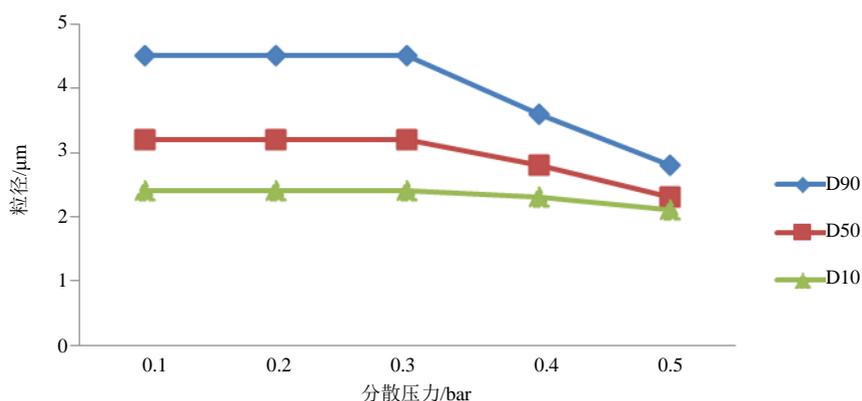


图3 易分散易碎样品粒径与分散压力趋势

Fig. 3 Particle size and dispersion pressure trend of easily dispersed and brittle samples

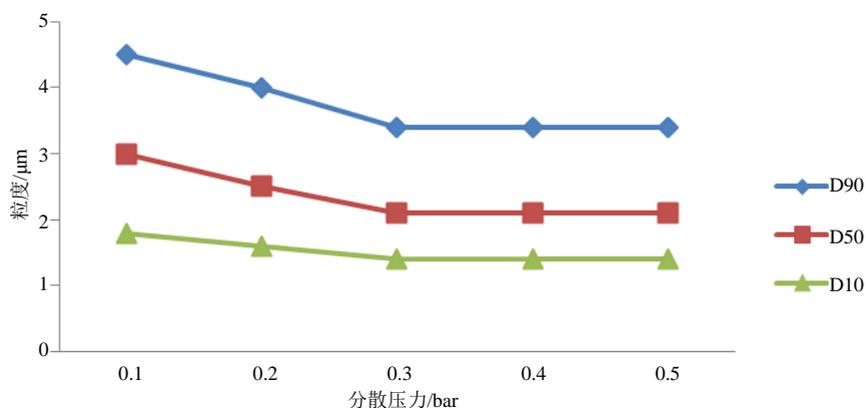


图4 难分散不易碎样品粒径与分散压力趋势

Fig. 4 Particle size and dispersion pressure trend of undispersible and unbreakable samples

(4)难分散易碎,对于既有易碎性质,又有静电力的样品,建议联合使用如显微镜等方法,确定合适的分散压力。与湿法来比对,判断合适的分散压力,往往同时需要进行湿法分散方法的开发,如搅拌速度、超声时间、功率等。

湿法适用于颗粒很大,特别是密度很大,很黏的样品,易碎、干法不适用的样品,以及非常细的样品(比如小于1微米)。颗粒越小,团聚力越大,颗粒总是倾向于团聚在一起。湿法测试时可以循环测样,可以考察同一样品测试的重复性,样品可以分散到原始粒径,但是湿法对于介质的选择性较强。

要求分散介质可以浸润样品且无毒,与样品没有反应(包括不会促使样品团聚);经济性-便宜;透明并且连续;能够溶解所加入的分散剂。首选的分散介质为水,当样品易溶于水时,可考虑其他溶剂,常规的有乙醇、异丙醇、丙酮等。如果样品为微溶样品时,可考虑配制饱和溶液进行测量。另外,湿法检测还要对搅拌速度、超声强度进行考察。当颗粒越大,所需要的外分散作用力越小,一般当颗粒大于20微米以后,一般无需很强的外超声就可以完全分散(见图5):

样品需要进行超声分散的一些特征(见图6):

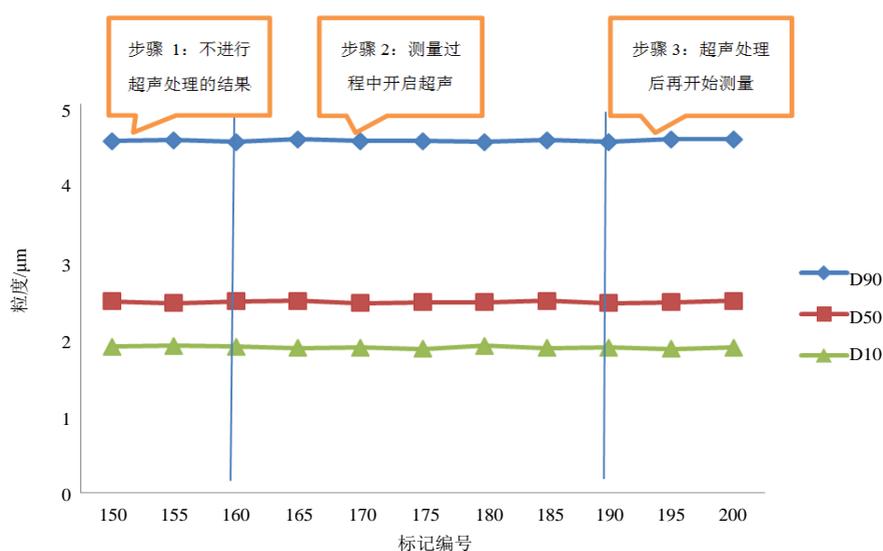


图5 超声对粒径大于20 μm颗粒分散效果的影响

Fig. 5 Influence of ultrasound on dispersion effect of particles larger than 20 μm

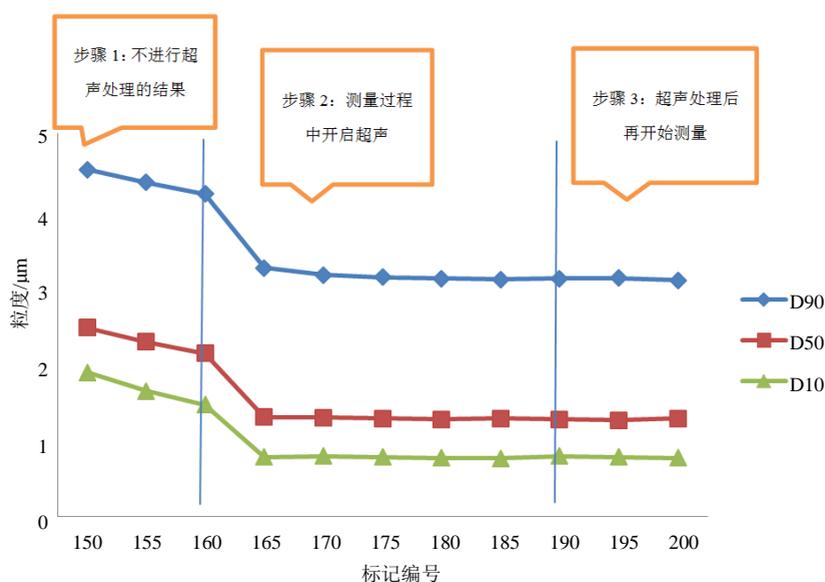


图6 超声对需要超声分散颗粒分散效果的影响

Fig. 6 Effect of ultrasound on dispersing effect of ultrasonic dispersing particles

进行超声处理后,遮光度有较大增加,因为团聚的颗粒被超声分散,更多的小颗粒分散在溶剂中。

基于激光检测手段,主要有两种计算粒径模式:FREE式计算模式以及MIEE式计算模式。大部分激光粒度检测仪只配置其中一种计算模式。那么,如何选择合适的计算模式,对于检测结果的影响也是较大的。我们要根据被检样品的特性选择合适的模式。FREE式计算无需设定参数,也不需要已知光学特性,适用于混合物及光学各项异性的材料,测量透明的样品可能有比较大的差异。MIEE式计算必须已知被测样品的光学特性参数,例如样品折射率、吸收率,分散介质折射率等,且只能用于纯净物,不能用于混合物。MIEE式计算测试透明的样品较为理想。

在激光粒度法检测某一极易粉碎或极难分散的样品时常与扫描电镜结果相结合,就吸入制剂而言,原料粒度分布很小,通常为 $5\ \mu\text{m}$ 以下粉体,这时粒子表面能很大,有静电吸引力,分子间作用力等。单一用激光粒度仪,其常规吹散压力下有可能使粒子不能完全吹散,检测不准确,这时可以先用扫描电镜粗略观察粉体的形状与粒度分布。例如,如果观察到粉体为易碎的针状结晶,就要考虑在使用激光粒度仪检测时,不能采用较大的分散压力,而激光粒度仪检测结果始终达不到稳定状态时,可以结合扫描电镜观察到的结果,确定最佳分散压力。

2 粒度检测在口服吸入制剂研发中的应用

在最新颁布的《中国药典》(2015年版)中规定,吸入制剂系指原料药物溶解或分散于合适介质中,以蒸气或气溶胶形式递送至肺部发挥局部或全身作用的液体或固体制剂^[3]。口服的吸入制剂中微细粒子药物单独或与载体混合,贮存于胶囊、泡囊或多剂量储库中,利用吸入装置主动抛射功能,或者患者吸气产生的气流,作用于特别设计的吸入装置,使装置产生的湍动气流来雾化和排空药物,将分散的药物递送至肺部,从而产生疗效的制剂。其作用过程是相当复杂的药物递送系统,要做到递送药物到吸入气流,并且精确分配剂量,取决于以下因素^[4]:(1)药粉;(2)处方;(3)气溶胶的产生和经吸入装置递送。

通常在 $60\ \text{L}/\text{min}$ 的流速下,大于 $5\ \mu\text{m}$ 的粒子容易碰撞落在咽喉部位,而小于 $5\ \mu\text{m}$ 的粒子更容易被递送到支气管^[5]。吸入粉雾剂中药物粒子的粒径较小($1\sim 5\ \mu\text{m}$),粒子间存在较强相互作用力(范德华

力、静电力和毛细管力)^[6],粒子之间的聚集性强。一般只有空气动力学直径在 $2\sim 5\ \mu\text{m}$ 的药物粒子,才能沉积在肺泡部位^[7]。但是粒径分布在 $5\ \mu\text{m}$ 以下的粉体的表面自由能较高,极易聚集成团,难以达到药物的精确填装和分剂量,常常加入一些粒径较大($50\sim 300\ \mu\text{m}$)且表面粗糙的颗粒作为载体,使药物微粉吸附于载体裂缝和高能结合位点。粒径大小是影响吸入性能的关键因素,不同药物由于其自身晶习、密度等不同的性能,要达到较好的肺部沉积,就不能制定统一的粒度分布限度,还应结合吸入装置性能、投料量等因素,根据具体的试验验证,确定具体的粒度范围。

然而气雾中影响药效的为运动粒子的性质,运动的粒子行为又与静止粒子不同。所以单纯引用等效粒径来评价吸入制剂的粒度是不准确的,比较合理的方法是使用空气动力学粒径来评估气雾粒子粒径^[8]。空气动力学粒径是指在重力作用下,与所研究粒子具有相同极限沉降速度的单位密度($1\ \text{g}/\text{cm}^3$)球的直径,是评价药物到达肺部的关键指标之一^[9]。

空气动力学粒径测定的方法有激光衍射法、飞行时间光谱测定法、级联撞击器法等。其中级联撞击器测定法虽然操作复杂、耗时,但该测定法是国际公认较准确的方法,并且有多国药典收载。撞击器法的工作原理是惯性撞击(如图7所示),载有药物粒子的气流通过不同孔径的小孔时产生不同的速度,气流通过较大孔径时速度较小,只有较大的颗粒有足够的惯性撞击在对应的带有涂层的收集盘中沉积下来,而粒径较小的颗粒仍留在气流中进入下一阶级,重复上述过程直至发生沉积,所有未被截留在收集盘上的颗粒最终会沉积在装置最末端的滤纸上。

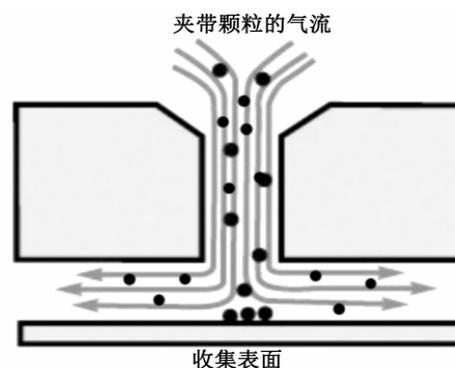


图7 撞击器工作原理

Fig. 7 Working principle of impactor

由于测量原理的不同导致使用动力学原理和光学原理测量的结果也不同,这就给实际应用带来不便。通过试验验证,粒子空气动力学粒径与几何等效粒径、形态核密度有关:

$$d_a = \frac{d_g}{\gamma} \sqrt{\frac{\rho_e}{\rho_s}}$$

其中, d_g 是粒子的等效粒径, γ 是形态因子, ρ_s 是水的密度, ρ_e 是粒子的密度。在几何粒径相同的条件下,低密度的多孔粒子具有较小的空气动力学粒径^[10]。虽然空气动力学粒径与几何粒径结果不一致,由于几何粒径检测简单省时,可以在试验过程中将二者结合,摸出规律,通过控制几何粒径,反映空气动力学粒径,进而更好的对产品进行质量控制。

3 结语

由于口服吸入制剂的药械结合特殊性,根据产品装置特性,研发合适的粒径的药物,一直是吸入制剂开发的重点。研发过程中,由于产品的粒径很小,沉降法、电阻法、筛分法均不适用于几何粒径的检测,采用图像法与激光粒度法联合检测几何粒径较为准确。而空气动力学粒径是仿制药体外试验的重要指标,建立几何粒径与空气动力学粒径关联性,有利于产品的质量控制。笔者认为,目前国内吸入制剂的研发尚处于起步摸索阶段,建议根据《经口吸入制剂仿制药药理学和人体生物等效性研究

指导原则》,对仿制吸入制剂进行全面的的研究以及大量的数据积累,并且建立健全的数据链。

参考文献

- [1] 董青云. 粒度测试的基本知识和基本方法 [J]. 电子测试, 2007(1): 14-21.
- [2] 张霜玉, 吕馥言, 夏正猛, 等. 激光粒度法与筛分法测量洗煤泥粒度分布对比 [J]. 中国粉体技术, 2014, 20(2): 43-46.
- [3] 中国药典 [S]. 四部. 2015: 113-116.
- [4] Chan H. Dry powder aerosol drug delivery: Opportunities for colloid and surface scientists [J]. Colloids Surfaces A: Physicochem Eng Aspects, 2006, 284/285: 50-55.
- [5] Frijlink H W, De Boer A H. Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2004, 1(1): 67-86.
- [6] 贺建东, 付廷明, 郭立玮. 增加吸入粉雾剂肺部沉积率的方法研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2008, 23(5): 585-587.
- [7] 黎晓亮. 吸入制剂的现状和研究进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(42): 193-195.
- [8] 朱万辉, 吴闻哲. 干粉吸入制剂中粉末特性及处方模式 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(6): 722-729.
- [9] 阎连旗. 大气气溶胶物理参数测量研究 [D]. 北京: 中国科学院, 2003: 4-6.
- [10] 李 想, 汤 玥, 朱家壁. 吸入粉雾剂的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(3): 219-223.