doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.10.018

聚苯乙烯磺酸钙散粒度测定方法研究

夏 颖,严 菲,邵方娴,陈民辉△

(江苏省食品药品监督检验研究院,江苏 南京 210019)

摘要:目的 建立测定聚苯乙烯磺酸钙散粒度的方法。**方法** 采用 Malvern 激光粒度仪,湿法测定制剂粒度,以水为分散介质,分散介质折射率为 1.33,颗粒折射率为 1.65,颗粒吸收率为 0.1;遮光率范围为 10%~20%;泵转速为 2 500 r / min,超声强度为 80%,超声 1~2 min。**结果** 粒径测定结果(包括 D_{10}、D_{50}、D_{90}和 < 5 μm 粒子体积数)的 *RSD* 均小于 2.0%(n = 6);7 批样品的 D_{10}为 28.5~34.6 μm,D_{50}为 74.9~82.2 μm,D_{90}为 144~151 μm,< 5 μm 粒子体积数为 1.66%~1.94%,加权残差为 0.20~0.26。**结论** 聚苯乙烯磺酸钙散在水中分散良好;所建立的方法简便快速,耐用性良好,重复性好,适用于该制剂的粒度控制。

关键词: Malvern 激光粒度仪;聚苯乙烯磺酸钙散;粒度

中图分类号:R943 **文献标志码:A** **文章编号:1006 - 4931(2022)10 - 0079 - 03**

Determination Method of Particle Size of Calcium Polystyrene Sulfonate Powder

XIA Ying, YAN Fei, SHAO Fangxian, CHEN Minhui

(Jiangsu Institute of Food and Drug Control, Nanjing, Jiangsu, China 210019)

Abstract: Objective To establish a method for the determination of the particle size of Calcium Polystyrene Sulfonate Powder. **Methods** Malvern laser particle size analyzer was used to determine the particle size of the preparation by wet method with water as the dispersion medium, the refractive index of the dispersion medium was 1.33, the refractive index of the particles was 1.65 and the absorptivity of the particles was 0.1. The obscuration range was 10% - 20%, the pump speed was 2 500 r / min, the ultrasonic intensity was 80%, and the ultrasonic dispersing time was 1 - 2 min. **Results** The *RSD* of determination results of particle size (including D_{10}, D_{50}, D_{90} and the volume percentage of particles below 5 μm) was less than 2.0% (n = 6). The D_{10}, D_{50}, D_{90}, the volume percentage of particles below 5 μm, and the weighted residual range of seven batches of samples were 28.5 - 34.6 μm, 74.9 - 82.2 μm and 144 - 151 μm, 1.66% - 1.94%, and 0.20 - 0.26, respectively. **Conclusion** Calcium Polystyrene Sulfonate Powder is well dispersed in water. The method is simple and rapid, with good durability and repeatability. It is suitable for particle size control of the preparation.

Key words: Malvern laser particle size analyzer; Calcium Polystyrene Sulfonate Powder; particle size

聚苯乙烯磺酸钙散为口服悬浮剂,临床多用于治疗急性及慢性肾功能障碍引起的高钾血症。该制剂成分为聚苯乙烯磺酸钙(无其他辅料),是一种钙型树脂,钙离子能与肠道内的钾离子发生离子交换,减少人体对钾离子的吸收,增加其排泄[1-3]。药物代谢动力学研究表明,该制剂不被人体吸收,但小牛的动物实验报告显示,粒径 < 5 μm 的微粒子可经黏膜吸收并沉积于网状内皮系统等组织,故需控制 < 5 μm 微粒子的数量。目前进口药品注册标准(标准号 JX20080209)采用沉降法测定该制剂的微粒子数量,该法对环境要求较高,样品用量较大,检测时间较长,而精密度较低。激光衍射法测量快速,可测量的粒径范围较宽,具有较高的准确度和重现性,在多个领域均得到广泛应用[4-15]。本研究中以 D_{10}、D_{50}和 D_{90}为指标对聚苯乙烯磺酸钙散粒径测量中的多个影响因素进行系统测试研究,确定了激光衍射法测定聚苯乙烯磺酸钙散粒度分布的最佳参数,可为该制剂的质量控制提供一定参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Malvern Mastersizer 3000 型激光粒度仪(量程为 0.01~3 500 μm)、Mastersizer 3000 分析软件、HYDRO 3000MV 型进样器(英国 Malvern 公司);Milli - Q 超纯水仪(美国 Milli - Q 公司)

1.2 试药

聚苯乙烯磺酸钙散(企业 A,批号分别为 BN0W,CA1W,BY10,BX10,BM0O,BQ0W,BO0W)

2 方法与结果

2.1 分散方法及分散介质选择

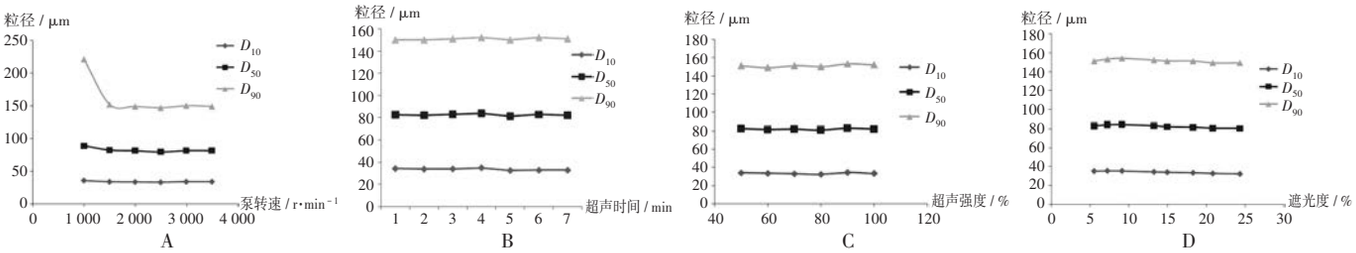
湿法测试微米级细小的颗粒结果稳定,故采用湿法测试。聚苯乙烯磺酸钙几乎不溶于水和乙醇,故选择水作为分散介质。样品可快速分散在水中,无需额外添加助分散剂。

2.2 光学参数确定

应用米氏散射光学模型测量粒度时需选择合适的

第一作者:夏颖,女,硕士,主管药师,研究方向为化学药品质量,(电话)025 - 86251182(电子信箱)953400276@qq.com。

△**通信作者:**陈民辉,男,硕士,主任药师,研究方向为药品质量标准,(电话)025 - 86251163(电子信箱)18912966990@189.cn。



A. 泵转速　B. 超声时间　C. 超声强度　D. 遮光度

图1　不同条件对聚苯乙烯磺酸钙粒径分布的影响

A. Pump speed　B. Ultrasonic time　C. Ultrasonic intensity　D. Obscuration range

Fig. 1　Effects of different conditions on particle size distribution of Calcium Polystyrene Sulfonate Powder

光学参数。本方法分散介质为水，折射率为 1. 33；聚苯乙烯磺酸钙为微黄白色至淡黄色粉末，分散后为浅色颗粒，颗粒吸收率为 0. 1。由于聚苯乙烯磺酸钙为有机化合物，故颗粒折射率采用有机物 1. 4 ~ 1. 7 的范围带入测量，根据得到的拟合曲线修正折射率参数。颗粒折射率为 1. 40，1. 45，1. 55，1. 50，1. 60，1. 65，1. 70 时测得的加权残差分别为 0. 33，0. 27，0. 25，0. 25，0. 24，0. 24，0. 24。可见，颗粒折射率为 1. 6 ~ 1. 7 时均可得到较小的加权残差，最终选择颗粒折射率为 1. 65。

2. 3　泵转速考察

固定超声时间和强度，考察 1 000 ~ 3 500 r / min 的泵转速对聚苯乙烯磺酸钙粒径分布的影响，结果见图 1 A。可见，泵转速为 1 000 r / min 时样品未得到足够分散，泵转速为 1 500 ~ 3 500 r / min 时基本稳定，粒径分布无明显差异。考虑到较高的泵转速易产生气泡，故选择 2 500 r / min 为泵转速。

2. 4　超声强度和超声时间考察

固定超声强度，考察 0 ~ 7 min 超声时间对粒径分布的影响，结果见图 1 B。可见，延长超声时间对样品粒径分布无明显影响。固定超声时间，考察 40% ~ 100% 超声强度对粒径分布的影响，结果见图 1 C。可见，超声强度对样品粒径分布无明显影响。样品易分散于水中，故选择超声强度 80%、超声时间 1 ~ 2 min。

2. 5　遮光度考察

固定试验参数，考察 5% ~ 25% 遮光度对粒径分布的影响，结果见图 1 D。可见，在 5% ~ 25% 的遮光度范围内，样品粒径分布无明显差异。

2. 6　方法重复性考察

由上述试验获得最佳测量条件为，取同一批样品适量，以水为分散介质，采用湿法测定，分散介质折射率为 1. 33，颗粒折射率为 1. 65，颗粒吸收率为 0. 1，背景测量时间为 12 s，样品测量时间为 12 s，泵转速为 2 500 r / min；超声强度为 80%，超声时间为 1 ~ 2 min；遮光度为 10% ~ 20%。重复测定 6 次，结果见表 1，典型图谱见图 2。结果表明，方法重复性良好。

表1　重复性试验测定结果（$n = 6$）

Tab. 2　Results of the repeatability test（$n = 6$）

项目	1	2	3	4	5	6	$\bar{X}$	RSD(%)
D_{10} / (μm)	30. 1	31. 1	31. 1	31. 6	31. 5	31. 0	31. 1	1. 71
D_{50} / (μm)	77. 9	79. 0	79. 7	79. 2	79. 6	78. 3	79. 0	0. 91
D_{90} / (μm)	147. 0	148. 0	150. 0	146. 0	149. 0	147. 0	147. 8	1. 00
<5 μm 粒子数(%)	1. 88	1. 81	1. 80	1. 79	1. 80	1. 83	1. 82	1. 82
加权残差	0. 23	0. 23	0. 24	0. 35	0. 23	0. 23		

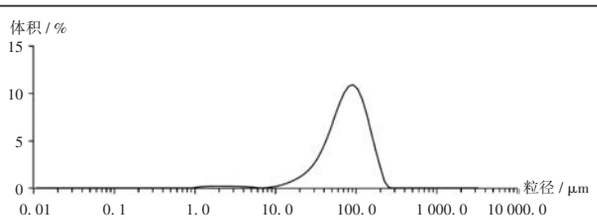


图2　聚苯乙烯磺酸钙散粒径分布图

Fig. 2　The particle size distribution of Calcium Polystyrene Sulfonate Powder

2. 7　样品测定结果

取 7 批样品各适量，按 2. 6 项下测量条件测定样品粒径。结果见表 2。

表2　样品粒径分布测定结果（$n = 3$）

Tab. 2　Results of determination of particle size distribution（$n = 3$）

批号	D_{10}(μm)	D_{50}(μm)	D_{90}(μm)	<5 μm 粒子数量(%)	加权残差
BNOW	31. 1	79. 0	148	1. 75	0. 23
CA1W	34. 4	82. 2	151	1. 67	0. 26
BY10	34. 6	81. 2	149	1. 66	0. 25
BX10	28. 5	74. 9	146	1. 94	0. 20
BM0O	32. 7	78. 7	145	1. 72	0. 24
BQ0W	33. 1	81. 6	151	1. 72	0. 25
BO0W	32. 2	77. 7	144	1. 75	0. 24

3　讨论

聚苯乙烯磺酸钙散可较好地分散于水中，泵转速（2 500 r / min）、超声时间、超声强度、遮光度范围等参数的微小波动均不会对样品粒径测量结果产生明显影响。与沉降法比较，采用激光粒度仪法测定聚苯乙烯磺酸钙散中的微粒子操作简便快速，无须消耗大量样品，且重复性良好，建议生产企业考虑以此代替沉降法用