

粒度分布测定方法开发策略——湿法

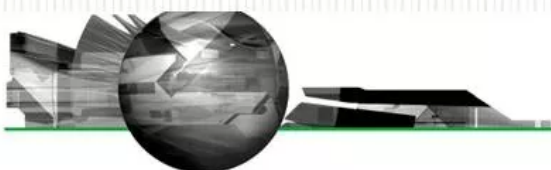
Vicky 药事纵横 今天

Wet method development for laser
diffraction measurements



粒度分布的方法开发策略——湿法

作者: Vicky
药事纵横



application

药事纵横

前言

- 湿法是粒度分布测定中最普遍使用的方法，可以获得良好的重现性。
- 湿法可以测量的粒度范围很宽，从亚微米的物料到沙子或沉积物，均可测量。
- 由于颗粒沉降现象可很容易被克服，因此在有大颗粒或多种分散分布的情况下，分散剂的粘度可以确保测量无偏差。
- 颗粒在分散剂中润湿时，能量比在干法分散体系中高得多，因此相比干法测量，湿法分散稳定性可以被优化。
- 湿法测量中，颗粒的脆碎度不是那么重要，因为与干法相比，该分散方法的侵蚀性较差。

 药事纵横

方法开发要点

尽管使用湿法分散效果较好，但前提是分析者要建立一个靠得住的方法。方法开发时应考虑以下要点：

取样代表性

- 该样品可以代表整个批次

分散剂的选择

- 分散剂的选择应该与被分散物质的类型以及促进稳定性的添加剂相匹配

测量时参数设定

- 测量设置以及其他分析选项应合理，例如遮光度设定

超声处理

- 应考虑超声波在样品解聚方面的应用

 药事纵横

取样代表性

- 从大宗物料中取样是粒度分析中的重要因素，对于大颗粒（>70微米）尤其重要。
- 激光衍射是一种基于体积的测量技术，对样品中大量物质的微小变化很敏感。
- 可以参考相关指导原则（马尔文应用指南MPK456）进行取样。
- 如果取样控制较好，那么很容易得到重现性良好的分析方法，即符合ISO13320所规定的相关标准。
- 如果取样控制不好，则测量偏差可高达20%。

 药事纵横

分散剂的选择

分散剂的选择是进行激光衍射法粒度测量的第二步，选择合适的分散剂十分重要，需考虑：

- 激光管束是否透明，以确保可以进行激光衍射测量？
- 折射率是否与所测量粒子不同？
- 在测量时是否不会溶解待测物质？
- 是否可以润湿被测量的颗粒，以免结块？
- 是否可以在分散后稳定样品以免再聚集？
- 黏度不能过大，以免测量时起泡。

 药事纵横

分散剂的选择

- 通常水是首选的溶剂，因为水透明而且经济。对于大颗粒，可以使用自来水，但是自来水中的盐可能会导致聚集，因此，如果可能的话，可以选用去离子水。
- 许多物质，尤其是原料药，是水溶性的，在这种情况下，需要考虑使用极性较小的分散剂。对于非极性分散剂的成本也应考虑在内。
- 表1为用于激光衍射测量的分散剂及其极性大小。

药事纵横

分散剂的选择

Table 1: Dispersants for laser diffraction measurements.

Dispersant	Polarity
Water / Deionised Water	Very Polar Solvent
Organic Acids (e.g. Acetic Acid)	↓
Alcohols (e.g. Methanol / Ethanol / Isopropyl Alcohol)	
Simple alkanes (Hexane / Heptane / Iso-Octane / Cyclohexane)	
Long-chain alkanes and alkenes (Dodecane / Mineral Oils / Sunflower Oil / Palm Oil)	
	Very Non-Polar Solvent

表一 用于激光衍射测量的分散剂

分散剂	极性
水/去离子水	极性
有机酸（例如，醋酸）	↓
醇类(例如，甲醇，乙醇，异丙醇)	
简单的烷烃（己烷/庚烷/异辛烷/环己烷）	
长链烷烃和烯烃（十二烷/矿物油/葵花籽油/棕榈油）	
	非极性

药事纵横

表面活性剂

- 湿法分析需要使用分散剂润湿被测物质，有时必须使用表面活性剂。
- 表面活性剂通过降低分散剂的表面张力而起作用。这减少了分散剂和颗粒表面之间的接触角，有助于分散。
- 表面活性剂的选择取决于颗粒表面化学性质和分散剂的性质。非离子表面活性剂（吐温20/80和司盘20/80）通常在药品和食品领域使用。
- 阴离子表面活性剂（例如十二烷基硫酸钠）或阳离子表面活性剂（例如CTAB）不仅可以用来改善润湿性，而且还可以通过吸附到颗粒表面来稳定颗粒，从而提供附聚的屏障。
- 不同表面活性剂的选择可以参见ISO14887。

 药事纵横

稳定剂

- 一旦颗粒被分散后，就要考虑如何防止再聚集。
- 控制水溶液的电导率可以提高稳定性，此时，可以采用去离子水而不是自来水，也可以使用电荷稳定剂如六偏磷酸钠（Calgon），柠檬酸铵或焦磷酸钠。
- 但是，正如表面活性剂一样，加入过多的稳定剂会导致分散问题。一般，浓度不应高于1w/v%，否则溶液的电导率将会太高，导致发生凝聚。

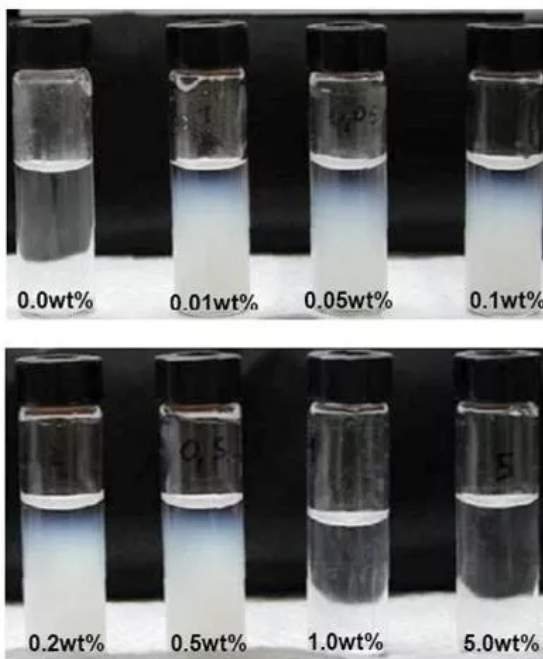
 药事纵横

优化分散剂

- 选择正确的分散条件，而无需进行粒度测量，可以将样品分散在一系列含有不同分散剂的小瓶中。
- 如果颗粒漂浮在上层，则表明润湿性较差，可以通过添加表面活性剂或者使用具有较低表面张力的分散剂来改善该情况。
- 如果颗粒被分散剂润湿，那么使用者应该超声处理样品，然后观察沉降行为。
- 图1给出了一个例子，使用六偏磷酸钠来稳定氧化铈悬浮液。

药事纵横

优化分散剂



- 可以看出，在低浓度下悬浮液是不稳定的并且已经完全沉淀出来。
- 在0.01wt%-0.5wt%之间，悬浮液是稳定的，这表明约0.25wt%浓度可确保分散体稳定。
- 最后，当六偏磷酸钠浓度超过0.5wt%时，悬浮液变得不稳定。这是由于溶液离子强度的增加的缘故。

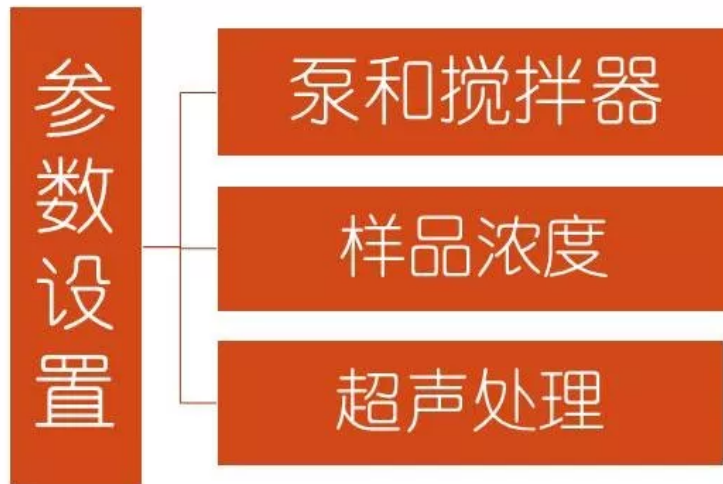
Figure 1: Cerium Oxide Suspensions containing different concentrations of Sodium Hexametaphosphate. In this case 0.1wt% represents the optimum concentration for dispersion.

此例子中，0.1wt%代表分散的最佳浓度。

图1. 含有不同浓度六偏磷酸钠的氧化铈悬浮液。

药事纵横

测量参数设置



药事纵横

测量参数设置

——泵和搅拌器的设置

- 泵/搅拌器速率的优化可以简单地通过确定测量值的粒径变化随泵速度增加情况来获得。
- 在低速时，粒度结果过低，因为泵速不够快不足以使样品中大大颗粒悬浮起来。
- 在较高的泵送速率（1500–3000rpm）下，测量的粒度达到平稳值，其中粒度保持恒定。泵速应该保持在这个速度范围内。
- 注意不要使用默认的最快速度，这可能会导致分散剂产生气泡，也可能导致被测颗粒被打碎，特别是对于乳状样品。

药事纵横

测量参数设置

——泵和搅拌器的设置

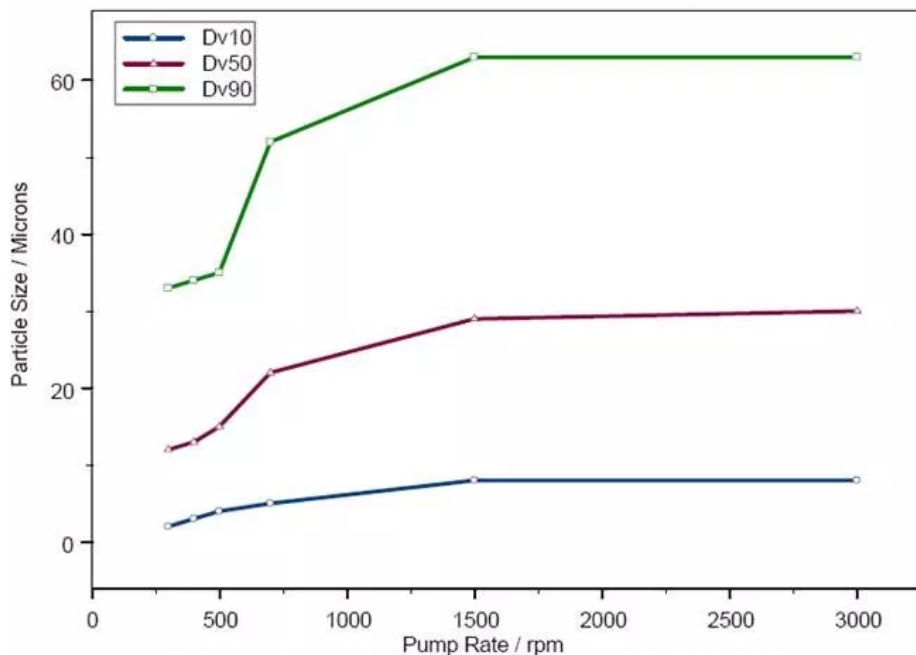


Figure 2: Particle size as a function of pump/stirrer rate.

图2. 粒径对泵/搅拌器速率的函数

药事纵横

测量参数设置

——样品浓度

样品浓度

- 对于粒度较小的样品 (<10微米)，应采用不大于10%的遮光度；
- 对于颗粒较大的样品可以采用高达20%的遮光度。
- 可以通过测量在稳定性分散剂中颗粒大小随所得遮光度结果的函数，推断出其他散射结果所代表的样品浓度。
- 在遮光度较小时，所得到的颗粒结果是恒定的，且较正确的。在更高的遮光度条件下，测量得到的结果将偏小。

药事纵横

测量参数设置

——超声处理

- 被测颗粒被分散剂完全润湿，十分重要。
- ISO13320-1提供了分散剂优化的指导原则。
- 必须了解分散剂的能量是如何影响颗粒粒度的。
- 对于湿法测量也包含了分散剂是怎样受到超声影响的。
- 下面就固体颗粒测量和乳剂颗粒测量来举例说明超声处理的应用。

 药事纵横

固体颗粒的测量

- **固体颗粒的湿法测量方法开发如下：**
 1. 应该在颗粒润湿后马上进行粒度测量
 2. 应该使用超声波进行样品分散，这可以了解样品的分散情况
 3. 测量时，超声波探头应该关闭，这样可以确保分散是稳定的。
- 图3给出了粒子在分散过程中如何变化的理论图

 药事纵横

固体颗粒的测量

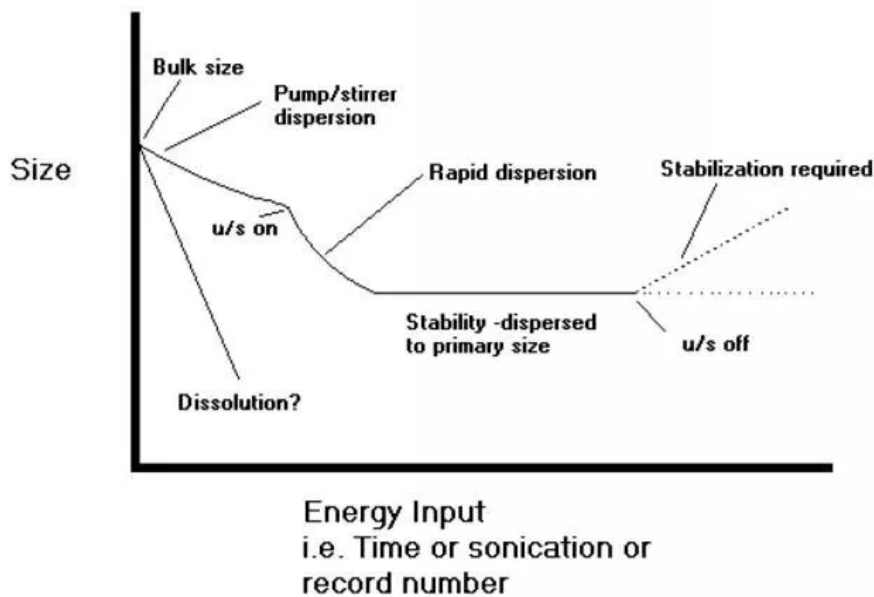


Figure 3: Theoretical plot showing the process of particle dispersion.

- 图 3. 粒子在分散过程中如何变化的理论图

药事纵横

固体颗粒的测量

- 样品刚刚润湿后，粒度可能会下降得比较缓慢，这是由于在泵和搅拌器的作用下，松散结合的团块开始分散。如果此时，遮光度迅速降低，则表明被测物质可能溶解于分散剂中了。如果出现这种情况，应该更换分散剂。
- 接下来，应使用超声并实时记录粒度。通常在此阶段，被测物质快速分散，因为紧密结合的团块现在正在分散。
- 随着超声处理时间的增加，颗粒大小达到平台期，这表明被测物质完全分散。如果粒度仍然持续减小，这表明可能在超声处理期间颗粒破裂。
- 超声也可能导致聚集发生，这表明分散是不稳定的，需要分析员调整分散条件。
- 最后，一旦达到完全分散，应关闭超声波探头，监测粒径。
- 如果颗粒大小在这种情况下保持稳定，则表明分散条件较好。如果颗粒大小增加，则需要调整分散条件，例如通过选择较高的稳定剂浓度或使用去离子水而不是自来水。
- 请注意，也可以在连续超声处理下进行测量，以防止再凝聚。

药事纵横

乳剂的粒度测量

- 如果分散条件未被优化，用于激光衍射测量乳液的稀释可导致颗粒聚结。
- 如果可能，表面活性剂和稳定剂的选择应该尽量模仿实际产品。
- 如果乳剂的组分未知，那么需要使用非离子型表面活性剂在去离子水中测量。
- 分散剂的稳定性需要通过长时间多次测量来验证。不能使用超声波，因为这会促进进一步乳化。
- 泵速也不能过高，这会导致破乳。

药事纵横

方法开发案例

以下是关于如何使用上述原则优化分散方法的案例



药事纵横

方法开发案例

—— 二氧化硅

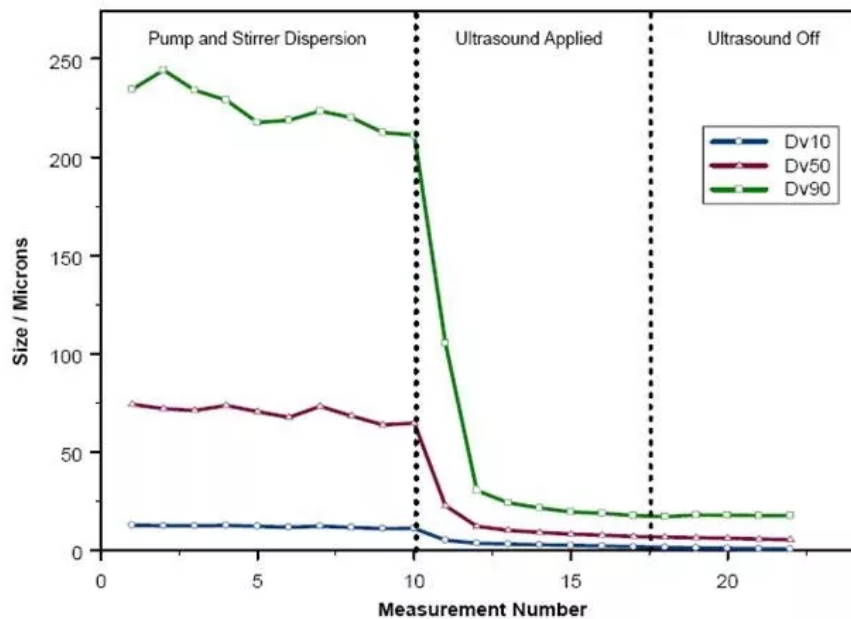


Figure 4: Particle size distribution statistics obtained during the dispersion of a silica catalyst support material.

• 图4. 二氧化硅催化剂载体材料的分散过程

药事纵横

方法开发案例

—— 二氧化硅

- 起初，粒度是在有分散器和搅拌器的作用下的分散期间测得的。我们可以看到，粗颗粒越来越少，因为松散的团块这时被分散了。
- 紧着着，分散器中的超声波探头被开启，分散的速度加快。这种情况一直持续到粒度比较均匀为止。粒度稳定表明是在没有颗粒破碎的情况下完全实现的，因为如果有破损，粒度会持续下降。此时，关闭超声波，以评估分散是否稳定。在这种情况下，如果粒度稳定，证明分散体系确实稳定了。

药事纵横

方法开发案例

—— 药物粉末

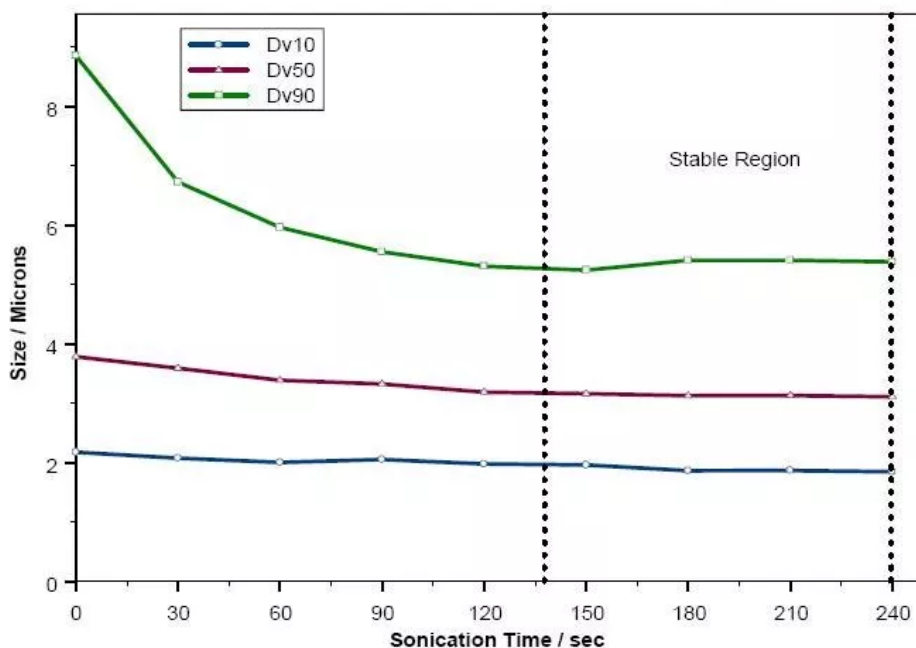


Figure 5: Particle size distribution statistics obtained during the dispersion of a pharmaceutical powder.

- 图5. 药物粉末的粒度随超声处理时间的变化情况

方法开发案例

—— 药物粉末

- 因为该粉末是水溶性的，所以粉末被分散在异丙醇中。
- 样品在超声波处理下，粒度不断减小直到在120秒-240秒达到平台期。此时，应该选择180秒作为超声波处理时间。
- 表2显示了180秒超声波处理时，批与批之间的变化，该表证明了该方法重现性良好。

方法开发案例

—— 药物粉末

表二 不同批次药物粉末的测定结果。

Table 2: Results obtained for different pharmaceutical powder batches.

Measurement	Dv10 / Microns	Dv50 / Microns	Dv90 / Microns
1	1.86	3.13	5.41
2	1.87	3.13	5.41
3	1.87	3.14	5.44
4	1.85	3.12	5.40
5	1.90	3.16	5.29
Average	1.87	3.13	5.39
Variation (%)	0.97	0.45	1.10

药事纵横

方法开发案例

—— 乳剂

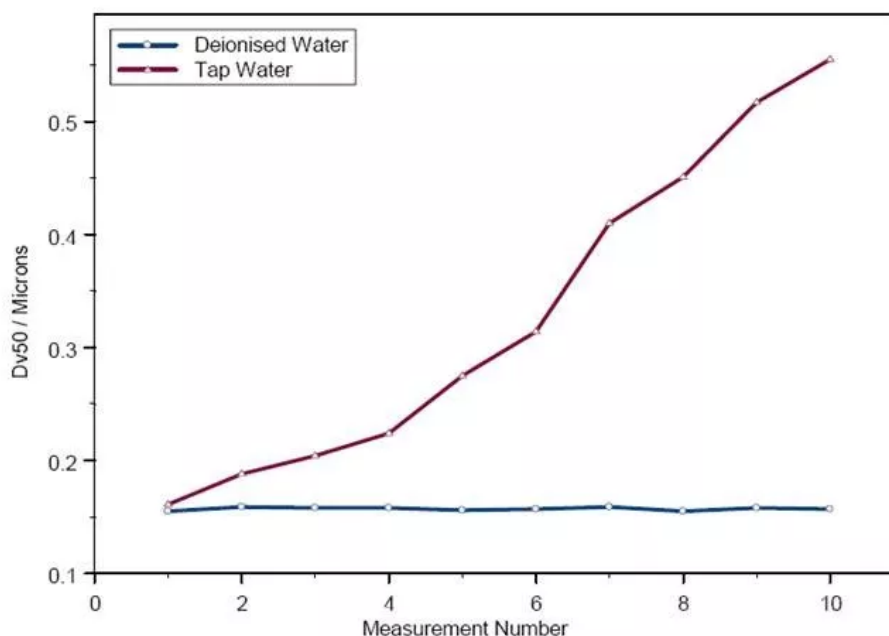


Figure 5: Dv50 reported for emulsion measurements in deionised water and tap water.

图5. 在自来水和去离子水中测得乳剂的Dv50

药事纵横

方法开发案例

—— 乳剂

- 图6. 显示了设定正确的分散参数在乳剂粒度测量的重要性。
- 分散介质分别用低浓度的非离子表面活性剂缓冲液。
- 然而，一组测量是在含有高浓度电解质的自来水中进行的，而另一组测量是在去离子水中进行的。
- 可以看出，自来水中的高电解质浓度导致乳液絮凝，导致粒度的测量值比预期大得多。
- 请注意，在这种情况下，进行单次测量不会理解整个分散过程。两种分散方法在测量过程开始时产生相似的粒度。
- 只有通过重复测量才能揭示使用自来水作为分散剂时分散体的不稳定性。这样就可以理解并分离出可变性的可能来源。

 药事纵横

总结

- 湿法测量方法开发需要用户探索并且了解怎样取样，怎样选择合适的分散剂以及在使用超声波对样品的影响。
- 在控制好上述每个因素后，就可以得到重现性良好的稳定的方法。同时，这也增加了粒度测量对物料属性变化的灵敏度。



 药事纵横

参考文献

References

- [1] Sampling for Particle Size Analysis. Malvern Application Note: MRK456.
- [2] ISO13320 (1999). Particle Size Analysis - Laser Diffraction Methods. Part 1: General Principles.
- [3] ISO14887 (2000). Sample Preparation – Dispersing procedures for powders in liquids.
- [4] The use of zeta potential measurements for improving dispersion during particle size determination. Malvern Application Note: MRK373.



药事纵横征稿启事



药事纵横是一个开放，由自愿者组成的团体，由以下成员组成：Voyager88，雷道安，Herman，梅希，文竹，duke，子炎，ZMJ和曾文亮。欢迎有志之士加入我们团队。投稿、合作、加专业群请加微信437180999，药事纵横二千人QQ群22711855