

头孢曲松钠原料粒径分布测定方法研究

本研究开发了一种使用激光粒度仪干法测定头孢曲松钠原料粒径分布的方法——通过对比不同型号仪器的测定结果,并适当改变测定参数,确定激光粒度法测定头孢曲松钠原料粒径分布的最佳参数。最终选定的方法参数是颗粒折射率为 1.52,颗粒吸收率为 0.1,颗粒密度为 1 g/cm^3 ,气压为 3.0 bar,遮光度范围为 0.5% ~ 5%。该方法具有一定的耐用性,且重复性良好,能够准确地测定头孢曲松钠原料的粒径分布。

文 / 何雄 刘再德 周慧 涂子文 蒋芙蓉

头孢曲松钠 (Ceftriaxone sodium) 为 β -内酰胺类抗生素、头孢菌素类药物,用于敏感菌所致的肺炎、支气管炎、腹膜炎、胸膜炎,以及皮肤和软组织、尿路、胆道、骨及关节、五官、创面等部位的感染,还可用于败血症和脑膜炎。本品对大肠杆菌、肺炎杆菌、吲哚阳性变形杆菌、流感杆菌、沙雷杆菌、脑膜炎球菌、淋球菌有强大作用,对铜绿假单胞菌有一定作用;肺炎球菌、链球菌及金黄色葡萄球菌对本品中度敏感,肠球菌、耐甲氧西林葡萄球菌和多数脆弱拟杆菌对本品耐药^[1]。头孢曲松钠在临床上主要用于细菌性肠炎^[2]、盆腔炎^[3]、布鲁菌病^[4]、急性阑尾炎^[5]、化脓性脑膜炎^[6]、急性化脓性扁

桃体炎^[7]、急性重症肺炎^[8]等治疗。

《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版收载的头孢曲松钠的制剂类型为注射用头孢曲松钠^[9],该制剂为无菌原料直接分装,分装过程对物料粒径的要求较高,因此准确测定头孢曲松钠的粒径分布,对顺利分装有指导意义。测量粒径的传统方法主要有筛分法、沉降法、显微法、库尔特

计数器法等,后来又发展了激光衍射、动态光散射和动态图像分析等方法,目前较为先进并被广泛应用的是激光衍射法^[10]。激光衍射法具有方法迅速、信息量大、重现性好等优点,样品分散模式有干法和湿法两种,可根据测试目的和样品特性进行选择。其中干法分散是以空气作为分散介质,通过施加一定的分散压力将颗粒团聚体打开的过

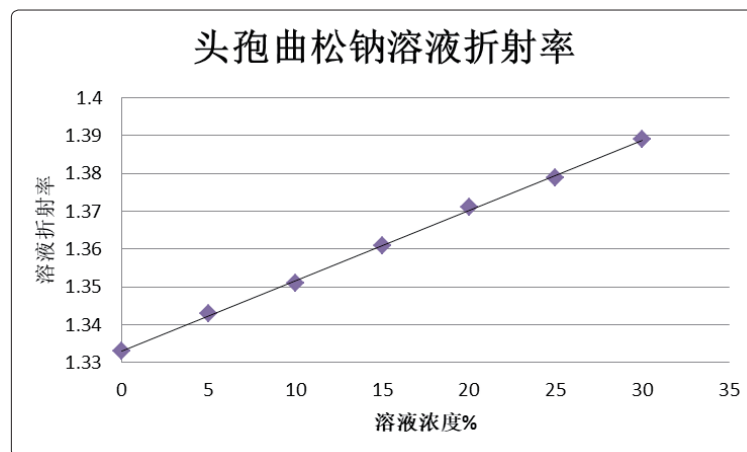


图1 头孢曲松钠溶液浓度与折射率关系图

本文第一作者何雄就职于湖南省药品审评与不良反应监测中心,通讯作者蒋芙蓉及其他作者均就职于湖南科伦制药有限公司。

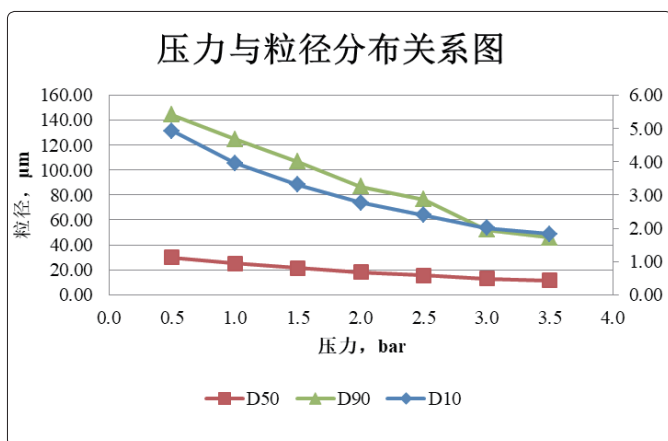


图2 头孢曲松钠压力与粒径分布曲线

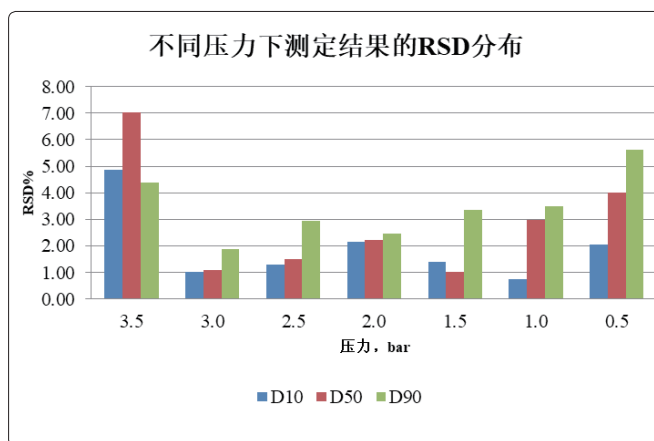


图3 头孢曲松钠不同压力下重复测定 RSD 分布

程。湿法分散则是将样品分散在适当的溶剂中，由泵带动形成连续的悬浮颗粒流的过程，必要时需添加表面活性剂。

1. 材料与方法

1.1 试验材料

激光粒度仪，Mastersizer 2000，附干法分散装置，英国 Malvern 公司。

激光粒度分析仪，百特 Bettersize 2600，丹东百特仪器有限公司。

数字阿贝折射仪，WAY-2S，上海易测仪器设备有限公司。

1.2 方法参数的筛选

影响干法测定粉末粒径分布测定结果的参数有颗粒折射率、气压、遮光度。

1.2.1 样品折射率的测定

样品折射率采用线性回归外推法测定，将待测粉末状样品完全溶解于水中，溶液按不同的重量百分比浓度分成6组，采用阿贝折射仪分别测量每组溶液的折射率，然后以溶液的重量百分比浓度为x轴、以溶液的折射率为y轴绘制线性回归图（见图1）。利用线性回归图确定其线性方程式 $y=0.0019x+1.3331$ ， R_2 为 0.9993，通过外推法算出 100%

浓度的溶液折射率为 1.523，按照仪器要求，设置样品折射率为 1.52。

1.2.2 压力的筛选

激光粒度法可以采用干法和湿法，湿法测量需要用与头孢曲松钠不相溶的试剂进行分散，按照《中国药典》2020 年版头孢曲松钠性状下的信息，头孢曲松钠在水中易溶，在甲醇中微溶，在乙醚中几乎不溶，可以选择乙醚为分散剂，但考虑到乙醚的危害，本品在检测时使用干法。

激光粒度仪在干法模式下，样品会被压缩气体带入到检测室，压缩气体会将样品粉碎，干法测量是一个样品团聚与打碎竞争的过程。压缩气体压力低时样品团聚，随着压力增大，理论上将出现一个稳定的平台区域，在该平台区域内的压力条件下，样品分散好，粒径稳定，压力继续增大，在高压下样品将发生破碎，粒径进一步减小。

为了筛选适合头孢

曲松钠检测的压力，选用同一批样品在不同压力下检测，考虑到仪器的可承受压力范围，本次实验的压力在 0.5 bar 到 3.5 bar 之间变化，每个压力检测下检测 6 次，统计每个压力下的 D (10)、D (50)、D (90) 作为评价指标，

瑞士品质
ULINE®

优朗无菌双管板换热器
Uline Aseptic tube heat exchanger

迪默工业设备(上海)有限公司
DIMO industrial equipment (Shanghai) co., Ltd.
Add: 上海奉贤区浦南路160号
Tel: 86 21-34689109
Fax: 86 21-67150810
E-mail: sales@dimocorp.com
Http: www.dimocorp.com

广告

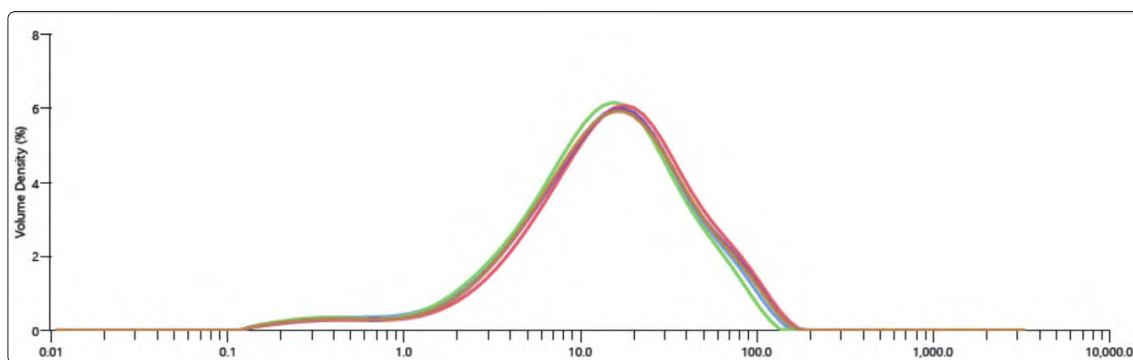


图4 头孢曲松钠重复测定5次的粒径分布曲线

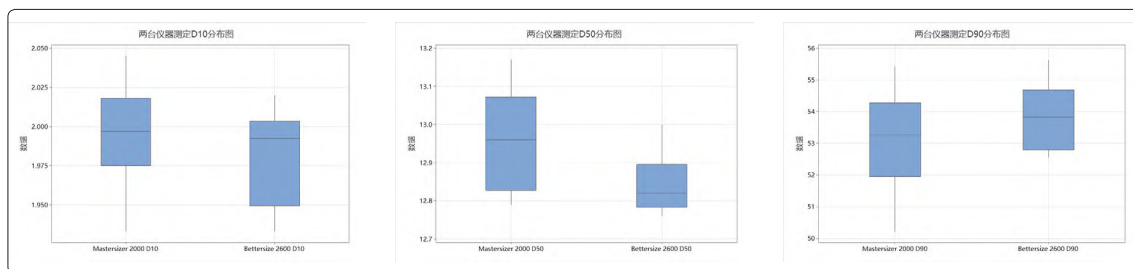


图5 两台仪器测定结果分布图

并根据数据绘制图像,如图2所示。

随着分散压力逐渐增大,头孢曲松钠粉体开始分散,粒径减小,从图2上可以看出,头孢曲松钠的粒径分布与压力基本呈线性关系,没有稳定的平台区域。从多次检测的重复性RSD可以看出(见图3),在压力3.0 bar的情况下三个检测指标的RSD总和最小,表明在压力为3.0 bar时,检测结果的重复性最好,因此检测时选择3.0 bar为该方法的检测压力。

按照上述方法重复检测5次,头孢曲松钠的粒径分布曲线重合度较好(如图4所示),说明该方法能够满足头孢曲松钠粒径分布的检测。

1.3 不同仪器结果比对

为了确保开发方法的适用性,使用两台不同厂家生产的激光粒度仪(英国Malvern公司的Mastersizer 2000和丹东百特仪器有限公司的百特Bettersize

2600)检测同一批物料,比较两台不同仪器的检测结果。

根据数据,可以得到两台仪器测定结果的分布区间,如图5所示,从图中可以看出两台仪器测定结果没有明显的差异。

2. 结论

通过对测定参数的摸索和开发,确定头孢曲松钠粒径分布的方法参数是颗粒折射率为1.52,气压为3.0 bar,颗粒吸收率采用浅色粉末的通用吸收率0.1,颗粒密度为样品的密度 $1\text{g}/\text{cm}^3$,遮光度范围采用干法测量的常用范围0.5%~5%,在该测定参数下,头孢曲松钠的粒径分布测定结果重新性好,在不同仪器上都能适用,能够满足头孢曲松钠粒径分布的检测。

【参考文献】

[1] 赵荣生. 中国医药信息查询平台 头孢曲松钠 [EB/OL]. [2022-09-15]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1152049.html>.

- [2] 付云,徐婷婷.头孢曲松钠联合阿莫西林在细菌性肠炎患儿中的应用效果研究[J].现代医学与健康研究电子杂志,2022,6(02):139-141.
- [3] 孙利军.康妇消炎栓联合头孢曲松钠、甲硝唑治疗慢性盆腔炎的临床应用[J].哈尔滨医药,2022,42(01):78-80.
- [4] 张振东,张萌.头孢曲松钠联合阿奇霉素与利福平联合多西环素两组药物治疗布病的效果比较[J].中国地方病防治,2022,37(03):268+270.
- [5] 张志宾.腹腔镜阑尾切除术联合左氧氟沙星、头孢曲松钠治疗急性阑尾炎患者的疗效分析[J].现代诊断与治疗,2022,33(01):58-60.
- [6] 胡瑛.头孢曲松钠联合万古霉素治疗化脓性脑膜炎的疗效及血清学指标分析[J].黑龙江医药,2021,34(06):1314-1316.
- [7] 林家峰.头孢曲松钠联合地塞米松治疗急性化脓性扁桃体炎临床疗效观察[J].福建医药杂志,2021,43(03):89-91.
- [8] 郭东娜.头孢曲松钠联合糖皮质激素治疗急性重症肺炎对临床疗效、肺功能及安全性影响[J].系统医学,2021,6(16):12-15.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典2020年版二部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:305.
- [10] 田英安,陈克复,张恒.Malvern粒度仪的使用和测试分析[J].中国造纸,2003(12):33-35.