# 激光散射法测定盐酸普拉克索原料药粒度的方法学研究

宋丹丹[1,2]，王秀莉[1,2]，尚玉俊[1,2]*，张 倩[1,2]，高 煜[1,2]

（1. 河南省科学院高新技术研究中心，河南郑州 450002；2. 河南省科学院质量检验与分析测试研究中心，河南郑州 450002）

**摘要**：文章建立了激光散射法测定盐酸普拉克索原料药粒度的方法并进行验证。采用激光粒度仪，干法分散系统，标准文丘里管；方法参数如下：样品折射率 1.52，样品吸收率 0.01，分散气压 200 kPa，进样速度 30%，背景和样品测量时间 10 s，遮光度范围 0.5%～5.0%，狭缝宽度 1.5 mm。经验证，该方法重复性和中间精密度试验结果的 RSD 均小于 5%；耐用性验证试验中，$d(0.5)$ 的 RSD 均小于 5%，$d(0.1)$ 和 $d(0.9)$ 的 RSD 均小于 10%。该方法操作简便，准确度和精密度高，耐用性好，适用于盐酸普拉克索原料药的粒度测定，可为药品研发生产中原料药的粒度控制提供参考。

**关键词**：激光散射法；盐酸普拉克索；原料药；粒度分布；干法分散；方法学验证

**中图分类号**：R917；R971$^{+}$.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)01-0105-05

**引用**：宋丹丹, 王秀莉, 尚玉俊, 等. 激光散射法测定盐酸普拉克索原料药粒度的方法学研究[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(1): 105-109. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.01.011

# Development and Verification of Laser Scattering Method for Determining the Particle Size Distribution of Pramipexole Dihydrochloride Bulk Drug

SONG Dandan[1,2], WANG Xiuli[1,2], SHANG Yujun[1,2]*, ZHANG Qian[1,2], GAO Yu[1,2]

(*1. High and New Technology Research Center of Henan Academy of Sciences, Zhengzhou 450002; 2. Quality Inspection and Analysis Research Center of Henan Academy of Sciences, Zhengzhou 450002*)

**ABSTRACT**: A laser scattering method for determining the particle size distribution of pramipexole dihydrochloride (**1**) bulk drug was established and validated. A laser particle size analyzer with dry dispersion system and standard Venturi tube was used. The parameters were set as follows: refraction index of 1.52, absorption of 0.01, dispersing pressure of 200 kPa, feed rate of 30%, background and sample measurement time of 10 s, obscuration range of 0.5%–5.0%, and slit width of 1.5 mm. The RSD values for repeatability and intermediate precision were all less than 5%. For durability, the RSD values of $d(0.5)$ were less than 5%, and the RSDs of $d(0.1)$ and $d(0.9)$ were less than 10%. This method is easy to operate, with high accuracy, good repeatability and durabilty, can be used to determine the particle size distribution of **1** bulk drug, providing a reference for particle size control in drug development and production.

**Key Words**: laser scattering method; pramipexole dihydrochloride; bulk drug; particle size distribution; dry dispersion; methodology validation

盐酸普拉克索（pramipexole dihydrochloride，**1**）属于新型非麦角碱类多巴胺 $D_2$ 和 $D_3$ 受体激动药，被广泛推荐用于治疗帕金森病[1]；目前的上市剂型主要有片剂和胶囊剂。研究[2]显示，**1** 原料药的粒径对片剂的溶出度和含量均匀性有直接影响。原料药粒度不仅关系到药物的溶解性、生物利用度和稳定性，还对生产过程中物料的流动性、混合均匀性和压缩成型性影响显著，这些因素共同决定了药物的安全性、有效性和质量一致性。因此，对 **1** 原料药的粒度进行严格控制至关重要。

**收稿日期**：2025-01-14

**基金项目**：河南省自然科学基金-青年科学基金项目(242300420607)、河南省科学院基本科研业务费项目 (240614070)

**作者简介**：宋丹丹，博士，副研究员，从事药物分析及质量控制研究。

**通信作者**：尚玉俊，硕士，副研究员，从事测试技术及标准研究。

ChP 2020 年版推荐使用显微镜法、筛分法和光散射法等方法来测定原料药和药物制剂的粒度分布。光散射法因操作简单、样品需求量少、测量范围广和重复性良好而被广泛使用。激光散射法基于米氏理论，通过测量散射光的强度来确定粒度，是粒度控制的常用技术[3-4]。尽管如此，目前对于原料药的粒度测试和方法验证尚无统一规范。例如，张银龙等[5]在验证帕博西尼原料药粒度分析方法时，仅验证了方法的精密度，未考虑分析人员变动或测定参数微小变化对结果的影响。刘晓莉等[6]在研究硝苯地平原料药的粒度时，虽然进行了重复性和中间精密度的验证，但同样未评估测定参数的微小变化对结果的影响。目前，国内尚未见关于 **1** 原料药粒度测定的报道。因此，本研究根据 ChP 2020 年版和 USP<429> 的要求及相关文献[7-8]，采用激光粒度仪检测 **1** 原料药的粒度，优化了检测过程中的关键参数，并进行了包括耐用性在内的全面方法学验证，期望为原料药粒度控制的研究提供参考和科学依据。

## 1　仪器与试药

Mastersizer 3000 型激光粒度仪和 Aero S 干法进样系统（英国 Malvern 公司）。

**1** 原料药（委托厂家提供，批号 1907151）。

## 2　方法与结果

### 2.1　测试方法的选择

采用激光散射法测定粒度，需要根据供试品的性状和溶解性能，选择湿法或干法进样测定。湿法测定适用于测定混悬态或不溶于分散介质的供试品，干法测定适用于测定水溶性或无合适分散介质的固态供试品。**1** 原料药为类白色粉末，在水或甲醇中易溶，在乙醇中溶解。采用湿法测定需要寻找 **1** 原料药难溶的有机溶剂及有效的分散剂，增大了方法开发的复杂性，且有机溶剂易污染环境。采用干法测定时，分散介质为空气，测试结果的准确性及重复性较好。因此，**1** 原料药的粒度测定首选干法进样测定模式。

### 2.2　参数的设置及考察

采用干法进样系统，分别考察光学参数样品折射率（有机物 1.40、1.50、1.52、1.60、1.70）、样品吸收率（0.01、0.10、1.00）、分散气压（50、100、150、200、250、300、400 kPa）、进样速度（30%、40%、50%、60%）对 **1** 原料药粒度分布的影响。具体操作为：取 **1** 原料药 1 ～ 3 g，置干法进样系统的样品盘中，在设定的工作参数下检测。采用单因素试验法，当测试参数作为固定变量时设定为：样品折射率 1.52，样品吸收率 0.01，分散气压 200 kPa，进样速度 30%，遮光度范围 0.5% ～ 5.0%，样品测量时间 10 s，背景测量时间 10 s；选择标准文丘里管，狭缝宽度为 1.5 mm，选择“通用”分析模型，每个样品重复测定 3 次。

#### 2.2.1　光学参数的考察

激光散射法的光学参数设置主要为样品折射率、样品吸收率及分散介质的折射率。本法采用干法进样测定模式，分散介质为空气，折射率为 1.00。先根据有机物折射率范围 1.4 ～ 1.7[9]，预估原料药样品的折射率；再通过拟合曲线残差选择折射率。测定结果如表 1 所示。可见，不同折射率下测得的粒度分布特征值［$d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$］基本不变，拟合曲线的加权残差均较小。因此，原料药样品的折射率设定为常规通用值 1.52。

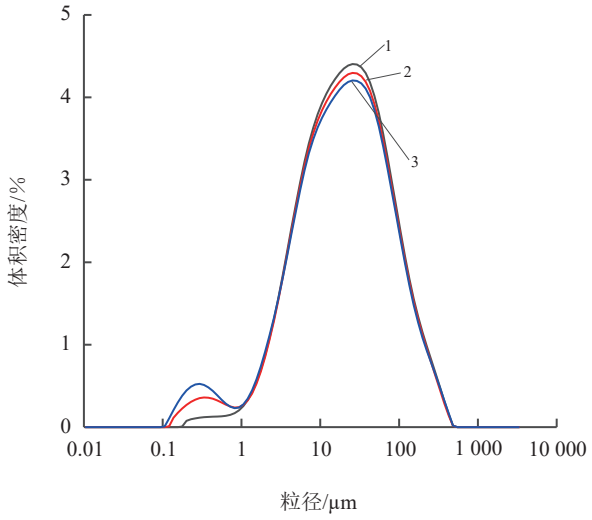
**表 1　不同折射率下 1 原料药粒度的测定结果**

（$\bar{x}\pm s$，$n$=3）

Tab.1　Results of Particle Size of the **1** Bulk Drug Determined at Different Refractive Indexes（$\bar{x}\pm s$, $n$=3）

| 折射率 | $d(0.1)$/μm | $d(0.5)$/μm | $d(0.9)$/μm | 加权残差 /% |
|---|---|---|---|---|
| 1.40 | 3.96±0.04 | 21.53±0.15 | 105.33±0.58 | 0.23±0.05 |
| 1.50 | 3.96±0.04 | 21.53±0.15 | 105.33±0.58 | 0.22±0.05 |
| 1.52 | 3.96±0.04 | 21.53±0.15 | 105.33±0.58 | 0.22±0.04 |
| 1.60 | 3.94±0.05 | 21.47±0.21 | 105.67±0.58 | 0.22±0.06 |
| 1.70 | 3.91±0.05 | 21.43±0.15 | 105.67±0.58 | 0.22±0.04 |

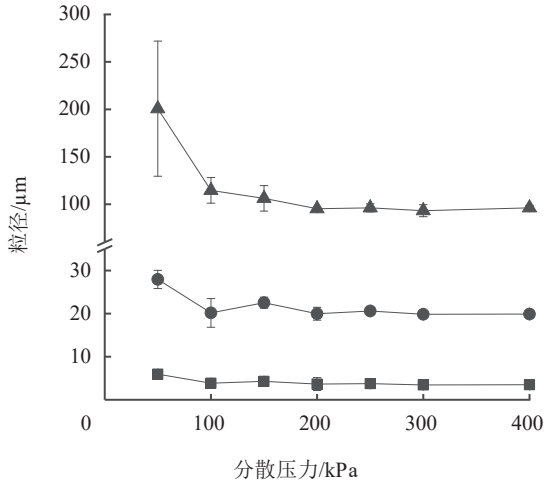
对于吸收性较强的颗粒，吸收率是影响粒度检测结果的一个重要因素[10]。对于不透明的样品粉末，吸收率可选择为 0.01、0.10、1.00。本试验中，不同吸收率条件下测得的粒度分布结果如图 1 所示。可见，样品吸收率为 0.01 时，样品粒度分布窄、杂峰干扰小。而当样品吸收率增加到 0.10 和 1.00 时，在 0.1 ～ 1.0 μm 的粒度范围内，出现杂峰且丰度逐渐升




1—吸收率 0.01；2—吸收率 0.10；3—吸收率 1.00。

**图 1 不同吸收率条件下测得的 1 原料药粒度分布曲线**

Fig.1 Particle Size Distribution Patterns of **1** Bulk Drug Determined at Different Absorption Indexes




■—$d$(0.1)；●—$d$(0.5)；▲—$d$(0.9)。

**图 2 分散气压对 1 原料药粒度的影响**（$n$=3）

Fig.2 Influence of Dispersing Pressures on Determination Results of Particle Sizes of **1** Bulk Drug ($n$=3)

高，影响样品粒度分布的均匀性。因此样品吸收率选择为 0.01。

**2.2.2** 分散气压的考察

不同的样品颗粒对分散气压变化的灵敏度不同。一般，分散气压过小时，样品颗粒不能被充分分散；分散气压过大时，样品颗粒，尤其是晶体颗粒，易被分散气流破碎，导致粒径测定结果偏小[11]。因此，分散气压需进行重点考察。不同分散气压条件下测得的 $d$(0.1)、$d$(0.5)、$d$(0.9) 变化趋势如图 2 所示。可见，当分散气压为 50 ～ 150 kPa 时，样品不能被很好地分散，测得的粒径偏大；当分散气压为 200 ～ 400 kPa 时，样品粒径保持稳定。因此，本品粒度测定的分散气压参数值确定为 200 kPa。

**2.2.3** 进样速度的考察

由表 2 可知，当进样速度从 30％逐渐增加到 50％时，样品粒径基本不变。当进样速度为 60％时，单位时间内进入分散系统的样品量多，且不能被有效分散开，导致测定结果偏大。此外，进样速度为 30％时对应的粒径测定结果的 RSD 值相对较小，可见该进样速度就可使样品充分分散，且测定结果重现性好。因此，**1** 原料药粒度测定的进样速度参数值确定为 30％。

**表 2 不同进样速度对 1 原料药粒度的影响**（$\bar{x}\pm s$，$n$=3）

Tab.2 Determination Results of Particle Sizes with Different Feed Rates ($\bar{x}\pm s$, $n$=3)

| 进样速度 /% | $d$(0.1)/μm | $d$(0.5)/μm | $d$(0.9)/μm |
|---|---|---|---|
| 30 | 3.80±0.10 | 20.17±0.55 | 95.37±3.41 |
| 40 | 3.94±0.06 | 21.23±0.25 | 104.20±4.26 |
| 50 | 3.97±0.09 | 21.33±0.74 | 107.83±9.00 |
| 60 | 4.08±0.04 | 22.33±0.29 | 121.00±7.00 |

**2.3** 方法学验证

在上述试验的基础上，确定 **1** 原料药粒度测定的关键参数为：样品折射率 1.52，样品吸收率为 0.01，分散气压为 200 kPa，进样速度为 30％。以下将对所建方法进行方法学验证，以评估方法的准确度、重复性、中间精密度和耐用性情况。

**2.3.1** 准确度试验

采用已知粒径特征值的标准粒子，按照上述方法重复测定 6 次，并将统计结果与其特征值进行对比，结果如表 3 所示。可见，标准粒子的 $d$(0.1)、$d$(0.5)、$d$(0.9) 的均值与其特征值的偏差均小于 3％，6 次平行测定的 RSD 均小于 3％，满足 ChP 2020 年版对散射法准确度的要求。

**2.3.2** 重复性试验

取 **1** 原料药样品，按上述参数连续测定 6 次，

**表 3　准确度试验结果**

Tab.3　Accuracy Test Results

| 试验次数 | $d(0.1)$/μm | $d(0.5)$/μm | $d(0.9)$/μm |
|---|---|---|---|
| 1 | 38.20 | 60.20 | 93.60 |
| 2 | 38.10 | 60.20 | 93.80 |
| 3 | 38.80 | 60.60 | 93.20 |
| 4 | 37.70 | 59.80 | 93.40 |
| 5 | 37.90 | 60.60 | 95.10 |
| 6 | 36.60 | 59.10 | 94.00 |
| 均值 /μm | 37.88 | 60.08 | 93.85 |
| RSD/% | 1.93 | 0.94 | 0.72 |
| 特征值 /μm | 38.57 | 61.12 | 93.52 |
| 均值与特征值的偏差 /% | 1.77 | 1.70 | 0.35 |

**表 4　重复性和中间精密度试验结果**

Tab.4　Repeatability and Intermediate Precision Test Results

| 试验次数 | 分析人员 1 | | | 分析人员 2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $d(0.1)$/μm | $d(0.5)$/μm | $d(0.9)$/μm | $d(0.1)$/μm | $d(0.5)$/μm | $d(0.9)$/μm |
| 1 | 3.97 | 21.50 | 105.00 | 4.15 | 22.80 | 114.00 |
| 2 | 3.99 | 21.70 | 105.00 | 4.09 | 22.00 | 106.00 |
| 3 | 4.04 | 22.01 | 108.00 | 4.06 | 21.50 | 102.00 |
| 4 | 4.00 | 21.00 | 103.00 | 4.10 | 22.40 | 111.00 |
| 5 | 3.92 | 21.40 | 106.00 | 4.08 | 22.10 | 105.00 |
| 6 | 3.86 | 21.30 | 108.00 | 3.99 | 21.80 | 110.00 |
| 均值 /μm | 3.96 | 21.49 | 105.83 | 4.08 | 22.10 | 108.00 |
| RSD/% | 1.52 | 1.72 | 1.83 | 1.29 | 2.06 | 4.10 |

结果如表 4 所示。该批次 **1** 原料药的 $d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$ 分别为 3.96、21.49 和 105.83 μm，RSD 分别为 1.52%、1.72%、1.83%，优于 USP<429> 规定的“粒度测定结果的重复性试验（$n$=6）中，$d(0.5)$ 的 RSD 不得大于 10%，$d(0.1)$ 和 $d(0.9)$ 不得大于 15%”标准，说明该法重复性良好。

**2.3.3**　中间精密度试验

由另一分析人员在相同测试条件下，对该批次 **1** 原料药重复测定 6 次。统计 12 次粒度测定结果，计算均值和 RSD，结果如表 4 所示。可见，分析人员 2 测得的 $d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$ 分别为 4.08、22.10 和 108.00 μm，RSD 分别为 1.29%、2.06%、4.10%。2 位操作人员 12 次测定 $d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$ 的组间 RSD 分别为 2.04%、2.32%、3.23%，优于 USP<429> 的标准，说明该法中间精密度良好。

**2.3.4**　耐用性试验

在其他测试条件不变的情况下，通过考察分散气压和进样速度的微小变化对 **1** 原料药粒度的影响，评估所建立的 **1** 原料药粒度测定方法的耐用性。

**2.3.4.1**　分散气压

考察分散气压的微小变化（上下浮动 20 kPa）对 **1** 原料药粒度测定结果的影响，结果如表 5 所示。可见，3 种分散气压下，$d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$ 9 组数据的 RSD 分别为 8.94%、4.30%、4.27%，说明该法在此条件下的耐用性符合 USP<429> 的要求。

**2.3.4.2**　进样速度

考察进样速度的微小变化（上下浮动 5%）对 **1** 原料药粒度测定结果的影响，结果如表 5 所示。可见，3 种进样速度下，$d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$ 9 组数据的 RSD 分别为 2.33%、2.23%、4.35%，说明该法在此条件下具有良好的耐用性。

## 3　讨论

根据 ChP 和 USP 收录的指导原则，本研究采用

**表 5　耐用性试验结果**

Tab.5　Durability Test Results

| 分散气压 /kPa | $d(0.1)$/μm | $d(0.5)$/μm | $d(0.9)$/μm | 进样速度 /% | $d(0.1)$/μm | $d(0.5)$/μm | $d(0.9)$/μm |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 180 | 3.49 | 20.20 | 115.00 | | 3.83 | 22.00 | 111.00 |
| | 3.38 | 19.80 | 114.00 | 25 | 3.94 | 22.30 | 114.00 |
| | 3.47 | 20.60 | 114.00 | | 3.79 | 22.40 | 114.00 |
| 200 | 4.00 | 21.00 | 103.00 | | 4.00 | 21.00 | 103.00 |
| | 3.92 | 21.40 | 106.00 | 30 | 3.92 | 21.40 | 106.00 |
| | 3.86 | 21.30 | 108.00 | | 3.86 | 21.30 | 108.00 |
| 220 | 3.25 | 19.30 | 104.00 | | 4.03 | 22.10 | 112.00 |
| | 3.16 | 19.00 | 108.00 | 35 | 3.96 | 21.70 | 104.00 |
| | 3.26 | 19.70 | 105.00 | | 4.06 | 22.10 | 102.00 |
| 均值（$n$=3） | 3.53 | 20.26 | 108.56 | 均值（$n$=3） | 3.93 | 21.81 | 108.22 |
| RSD/%（$n$=9） | 8.94 | 4.30 | 4.27 | RSD/%（$n$=9） | 2.33 | 2.23 | 4.35 |

激光散射法对 **1** 原料药进行粒度分析及方法学验证。通过优化关键参数，对粒度测定方法进行了全面的方法学验证，以确保验证过程的科学性和严谨性。

本研究考察了测定过程中光学参数（样品折射率和吸收率）、分散气压、进样速度对 **1** 原料药粒度分布的影响。结果显示，样品吸收率、分散气压和进样速度对粒度测定结果均有显著影响。优化的测试条件为：样品折射率 1.52，样品吸收率 0.01，分散气压 200 kPa，进样速度 30%。USP<429> 仅规定了重复性试验和中间精密度试验的要求。本研究增加了耐用性测试，并将各项指标的 RSD 与 USP<429> 的标准相比较，设定了更严格的标准，即：$d(0.5)$ 的 RSD 小于 5%，$d(0.1)$ 和 $d(0.9)$ 的 RSD 小于 10%。结果表明，建立的方法具有良好的重复性和中间精密度，且在分散气压和进样速度发生微小变化时仍保持耐用性。这些验证结果为 **1** 原料药的粒度控制提供了可靠的方法学支持。本方法的建立及验证过程也可为药品研发和生产领域中原料药粒度的控制提供参考。

## 参考文献：


[1] 丁媛媛, 甘春雨, 梁国栋, 等. 盐酸普拉克索相关研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2024, **41**(9): 1149-1156.

[2] 魏丽曼, 吴春暖, 杨 滨, 等. 盐酸普拉克索片制备及影响因素考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, **37**(12): 1066-1070.

[3] 王爱霞, 张小曼, 赵 恺, 等. 激光散射法测定盐酸鲁拉西酮原料药的粒度分布[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(9): 1277-1281.

[4] 高 旋, 陈晓萍, 范琳琳, 等. 激光散射法测定氟米龙滴眼液的粒度分布[J]. 药物分析杂志, 2022, **42**(10): 1815-1821.

[5] 张银龙, 冯 悦, 李巧霞, 等. 帕博西尼的粒度激光散射测定方法的建立和验证[J]. 药物分析杂志, 2019, **39**(3): 436-440.

[6] 刘晓莉, 马 飞. 硝苯地平原料药的粒度及粒度分布研究[J]. 广州化工, 2016, **44**(7): 99-101.

[7] 王 松, 谭会洁, 张丹丹, 等. 激光散射法测定羧甲纤维素钙粒度与粒度分布的研究[J]. 药学研究, 2021, **40**(6): 383-385.

[8] 孙 超, 康 帅, 吴 谧, 等. 激光散射法测定非达霉素粒度的方法开发与验证[J]. 中国抗生素杂志, 2023, **48**(10): 1163-1167.

[9] 秦士慧, 冯 中, 张贵民. 帕博昔布原料药粒径的激光散射法测定[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(8): 1203-1207.

[10] 张国强, 赵 鸣, 张丽娟, 等. 激光粒度测试结果影响因素分析[J]. 中国测试, 2017, **43**(3): 24-29.

[11] 徐 登. 激光粒度仪测定盐酸吗啡粒度分布的应用研究[J]. 海峡药学, 2021, **33**(2): 53-55.