激光散射法测定盐酸鲁拉西酮原料药的粒度分布

王爱霞[1]，张小曼[1]，赵 恺[2]，钱 辉[1]，陈松辉[1]*

（1. 泰州市产品质量监督检验院，国家精细化学品质量检验检测中心，江苏泰州 225300；2. 博志研新泰州药物技术有限公司，江苏泰州 225300）

摘要：建立了盐酸鲁拉西酮（**1**）原料药粒度分布的测定方法并进行验证。采用激光粒度分析仪的有机进样模式，通过考察分散剂及用量、样品折射率和吸收率、超声时间、搅拌循环速度等参数，对方法的准确度、精密度、稳定性和耐用性进行验证。结果建立的检测 **1** 粒度分布的方法参数如下：样品材质折射率为 1.65，样品材质吸收率为 0.01，分散剂折射率为 1.42，遮光度为 12%～20%，搅拌循环速度为 2 500 r/min，样品测量时间和背景时间均为 10 s，样品测量次数 6 次。该方法精密度高、稳定性强和耐用性好，测得 **1** 的 $d(0.5)$、$d(0.1)$ 和 $d(0.9)$ 的 RSD 均 <3%，符合规定要求，可用于 **1** 原料药粒度的测定。

关键词：盐酸鲁拉西酮；激光散射法；粒度；方法验证

中图分类号：R917；R971+.4 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)09-1277-05

引用：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. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.09.016

Determination of Particle Size Distribution of Lurasidone Hydrochloride Bulk Drug by Laser Scattering Method

WANG Aixia[1], ZHANG Xiaoman[1], ZHAO Kai[2], QIAN Hui[1], CHEN Songhui[1]*

(*1. National Quality in Supervision and Testing Center of Fine Chemicals, Product Quality Supervising and Inspecting Center of Taizhou City, Taizhou 225300; 2. Taizhou BociMed Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 225300*)

ABSTRACT: A method for determining the particle size distribution of lurasidone hydrochloride (**1**) bulk drug was established and validated. A laser particle size analyzer was used with organic injection mode. By examining the parameters such as dispersant and dosage, refractive index and absorption rate of the sample material, ultrasound time, and stirring cycle speed, the accuracy, precision, stability, and durability of the method were verified. The results showed that the parameters of the established method for determination of particle size distrubition of **1** were as follows: the refractive index of the sample material was 1.65, the absorption index was 0.01, the refractive index of the dispersant was 1.42, the light shielding degree was 12% – 20%, and the stirring cycle speed was 2 500 r/min, the sample measurement time and background time were both 10 s, and the sample was measured for 6 times. This method has high precision, good stability and durability. The RSDs of $d(0.5)$, $d(0.1)$, and $d(0.9)$ of **1** were all less than 3%, which met the specified requirements and could be used for particle size determination of **1** bulk drug.

Key Words: lurasidone hydrochloride; laser scattering method; particle size; method validation

盐酸鲁拉西酮（lurasidone hydrochloride，**1**）是一种新型抗精神病类药物，可用于治疗不同性别、不同年龄段的精神分裂症患者。**1** 由日本住友制药公司研制，2010 年 10 月被美国 FDA 批准上市[1]。

收稿日期：2024-03-14

基金项目：泰州市科技支撑计划（社会发展）项目（TS202322）

作者简介：王爱霞（1981—），女，硕士，从事药物分析研究。

通信作者：陈松辉（1980—），男，硕士，从事仪器分析研究。

E-mail：240209866@qq.com

目前，**1** 在抗精神病类药物中市场前景广阔[2—4]。

1 是水难溶性药物，因此原料药的粒径对其制剂产品的质量和疗效影响较大。而目前测定粒度的方法主要为过筛法、光学显微镜法和激光粒度散射法，激光散射法由于操作简单、检测快速、准确度高、重复性好等优点，已被广泛应用于原料药粒度大小和分布的质量控制研究[5—12]。采用激光散射法测定 **1** 原料药粒度的方法国内还未见相关报道。本研究根据 ChP 2020 年版四部通则 0982 第三法规定，通过相关参数的考察，建立了激光粒度散射法测定 **1** 原料药粒度的方法，该方法精密度高、稳定性强和耐用性好，可用于 **1** 原料药的粒度测定。

1　仪器与试药

MasterSizer 3000 型激光粒度分析仪和 MS205DU 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

1 原料药（博志研新泰州药物技术有限公司，含量分别为 99.2％、99.6％、98.9％，批号分别为 M05A23121202、M05A23121203、M05A23122901）；蛋黄卵磷脂（东京化成工业株式会社，批号 L0022）；异构烷烃（Isopar G，山东科源生化有限公司，工业级，批号 C16005462）；无水乙醇为分析纯，水为超纯水。

2　方法与结果

2.1　样品制备

5％蛋黄卵磷脂 - 异构烷烃溶液：称取蛋黄卵磷脂 5.0 g，置 100 mL 烧杯中，加入适量异构烷烃搅拌溶解后再定容，配制成质量浓度为 0.05 g/mL 的蛋卵磷脂 - 异构烷烃溶液。

混悬供试品溶液：取 **1** 原料药约 100 mg，置 100 mL 烧杯中，加 3 滴 5％蛋卵磷脂 - 异构烷烃溶液，再向其中加入异构烷烃 20 mL，搅拌均匀，超声 90 s，即得混悬供试品溶液。

2.2　仪器参数

样品材质折射率 1.65；样品材质吸收率 0.01；分散剂折射率 1.42；遮光度 12％～ 20％；搅拌循环速度 2 500 r/min；样品测量时间、背景时间和测量间隔 10 s；样品测量次数 6 次。

2.3　测定方法

照“**2.2**”项下条件设置仪器参数，向有机进样器中加入分散剂异构烷烃约 100 mL，缓缓加入“**2.1**”项下制备的混悬供试品溶液，直至遮光度达到 12％～ 20％，待遮光度稳定后，开始扫描。**1** 的平均粒径分布曲线如图 1 所示。检测完成后，用无水乙醇清洗有机进样器至少 3 遍，每遍约 5 min，再用异构烷烃清洗 2 遍，加入干净的分散剂异构烷烃，照“**2.2**”项下设定设置仪器参数并对光，要求检测器显示背景信号应低于 200，背景扫描后遮光度应≤ 0.1％。

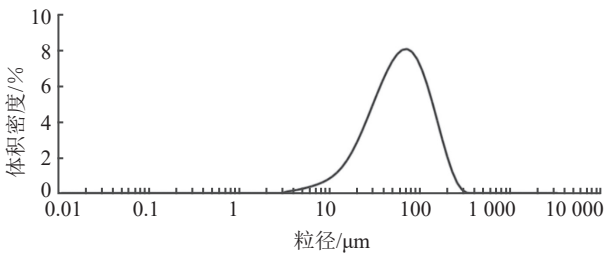


图 1　1 的平均粒度分布图

Fig.1　Mean Partical Size Distribution Plot of **1**

2.4　方法学考察

2.4.1　准确度试验

由试验人员 A 照“**2.1**”项下方法制备混悬供试品溶液 6 份，照“**2.3**”项下方法，重复检测 6 次，计算 6 次检测结果的平均值及 RSD，结果如表 1 所示。6 份样品的 $d(0.1)$、$d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 的 RSD 分别为 0、0.22％和 0.61％，均小于 3％，符合要求，说明该方法准确度良好。

2.4.2　精密度试验

由试验人员 B 照“**2.1**”项下方法制备混悬供试品溶液 6 份，照“**2.3**”项下方法，在不同时间重复测定 6 次，并与准确度的 6 次数据一起计算 12 次检测结果的均值和 RSD，结果如表 1 所示。12 份样品的 $d(0.1)$、$d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 的 RSD 分别为 1.94％、1.15％和 1.08％，均小于 3％；均符合要求，说明本方法的精密度良好。

2.4.3　稳定性试验

照“**2.1**”项下方法制备混悬供试品溶液，于室温下放置，分别于 0、15、30、45、60、120 min 时

表 1 准确度试验和精密度试验结果

Tab.1 Results of Accuracy Testing and Precision Testing

样品序号	$d(0.1)$/μm	$d(0.5)$/μm	$d(0.9)$/μm	样品序号	$d(0.1)$/μm	$d(0.5)$/μm	$d(0.9)$/μm
A-1	2.24	7.39	22.4	B-1	2.15	7.22	21.8
A-2	2.24	7.39	22.3	B-2	2.16	7.24	22.0
A-3	2.24	7.41	22.4	B-3	2.16	7.25	22.0
A-4	2.24	7.43	22.6	B-4	2.16	7.25	22.0
A-5	2.24	7.39	22.2	B-5	2.16	7.24	21.9
A-6	2.24	7.40	22.3	B-6	2.16	7.26	22.1
A-1 至 A-6 测定结果的均值 / μm (n=6)	2.24	7.40	22.37	A-1 至 B-6 测定结果的均值 / μm (n=12)	2.20	7.32	22.17
A-1 至 A-6 测定结果的 RSD/% (n=6)	0	0.22	0.61	A-1 至 B-6 测定结果的 RSD/% (n=12)	1.94	1.15	1.08

取样，照“**2.3**”项下方法测定，结果如表 2 所示。6 个时间点测得的 $d(0.1)$、$d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 的 RSD 分别为 1.92%、1.62%和 1.64%，均小于 3%，符合要求，表明混悬供试品溶液在室温下放置 120 min 内稳定性良好。

表 2 稳定性试验结果（n=6）

Tab.2 Results of Stability Testing (n=6)

放置时间 /min	$d(0.1)$/μm (RSD/%)	$d(0.5)$/μm (RSD/%)	$d(0.9)$/μm (RSD/%)
0	2.24 (0)	7.40 (0.22)	22.37 (0.61)
15	2.15 (0.24)	7.18 (0.75)	22.50 (0.44)
30	2.20 (0.19)	7.49 (0.20)	22.70 (0.31)
45	2.14 (0.26)	7.20 (0.49)	22.68 (0.36)
60	2.17 (0.24)	7.33 (0.19)	21.78 (0.20)
120	2.13 (0.15)	7.36 (0.39)	22.78 (0.76)
RSD/%	1.92	1.62	1.64

2.4.4 耐用性试验

改变测量时间：照“**2.1**”项下方法制备混悬供试品溶液共 3 份，照“**2.3**”项下方法测定，在其他条件不变的前提下，设定样品测量时间分别为 8、10、12 s，结果如表 3 所示。RSD 结果如下：$d(0.1)$ 为 0.80%，小于 5%；$d(0.5)$ 为 0.08%，小于 3%；$d(0.9)$ 为 0.69%，小于 5%，均符合要求，表明改变样品测量时间耐用性良好。

改变遮光度：参照“**2.1**”项下方法制备混悬供试品溶液，照“**2.3**”项下方法测定，其他参数不变，改变样品加入量，使遮光度分别达到 5%～10%、10%～12%、12%～20%，结果如表 4 所示。测定过程显示，遮光度设定为 5%～10%和 10%～12%，遮光度较小，会导致结果偏小，增大遮光度至 12%～20%，测定过程正常，粒度大小稳定，RSD 最小，符合要求，故选择遮光度为 12%～20%。

改变搅拌器循环速度：参照“**2.1**”项下，制备混悬供试品溶液，按照“**2.3**”项下方法测定，其他参数不变，改变循环速度，设置循环速度分别为 2 200、2 500、2 800 r/min，测定数据如表 5 所示。转速提高到 2 800 r/min 时，各个尺寸的粒径均有减小趋势，但 RSD 仍均符合要求。上述结果表明样品循环速度的改变幅度为 ±10%时耐用性良好。

表 3 耐用性试验结果（n=6）

Tab.3 Results of Durability Testing (n=6)

测量时间 /s	$d(0.1)$/μm (RSD/%)	$d(0.5)$/μm (RSD/%)	$d(0.9)$/μm (RSD/%)
8	2.20 (0)	7.20 (0.30)	20.50 (0.87)
10	2.17 (0.14)	7.20 (0.11)	20.78 (0.20)
12	2.20 (0)	7.21 (0.16)	20.60 (0.43)
RSD/%	0.80	0.08	0.69

表 4 遮光度的考察结果（n=6）

Tab.4 Investigation Results of Shading Level (n=6)

遮光度 /%	$d(0.1)$/μm (RSD/%)	$d(0.5)$/μm (RSD/%)	$d(0.9)$/μm (RSD/%)
5～10	2.10 (0.26)	5.66 (0.41)	17.95 (0.58)
10～12	2.15 (0.24)	6.86 (0.36)	19.37 (0.71)
12～20	2.17 (0.24)	7.25 (0.17)	21.95 (0.38)

2.5 1 粒度测定

取 3 批 **1** 原料药，照“**2.1**”项下方法制备混悬供试品溶液，照“**2.3**”项下方法进行测定，结果如

表 5　循环速度的考察结果（*n*=6）

Tab.5　Investigation Results of Cycling Speed (*n*=6)

循环速度 / ($r \cdot min^{-1}$)	*d*(0.1)/μm (RSD/%)	*d*(0.5)/μm (RSD/%)	*d*(0.9)/μm (RSD/%)
2 200	2.24(0)	7.41(0.16)	22.55(0.37)
2 500	2.24(0)	7.40(0.22)	22.37(0.61)
2 800	2.15(0.19)	7.15(0.46)	21.82(1.17)
RSD/%	2.35	2.01	1.71

表 6　3 批样品的粒度分布测定结果（*n*=6）

Tab.7　Particle Size Distribution Results of Three Batches of **1** (*n*=6)

1 原料药批号	*d*(0.1)/μm (RSD/%)	*d*(0.5)/μm (RSD/%)	*d*(0.9)/μm (RSD/%)
M05A23121202	2.02(0)	7.02(0.17)	21.23(0.57)
M05A23121203	1.77(0.23)	5.64(0.27)	18.90(0.47)
M05A23122901	1.69(0)	5.43(0.25)	20.98(0.36)

表 6 所示，RSD 均符合要求。

3　讨论

3.1　分散剂用量的考察

分别加入 5%蛋黄卵磷脂 - 异构烷烃溶液 2 滴、3 滴和 4 滴，考察 3 种用量的测定结果，结果显示，3 种分散剂用量对检测结果的影响不大，但当分散剂使用量为 3 滴时，6 次检测结果的 RSD 最小；分散剂用量少时，颗粒易团聚，用量大时则易产生气泡，使遮光度稳定性下降，造成测量误差增大。最终，选择分散剂用量为 3 滴。

3.2　光学参数的考察

残差是表征激光散射法所测量的原始光强分布数据和基于光学参数的基础计算得到的拟合数据之间的差异。通常认为残差值（<1%）越低，检测结果越准确[13]。

1 为类白色粉末，颗粒吸收率为 0.01 或 0.1[14]。照“**2.3**”项下方法测定，加权残差结果分别为 0.61% 和 0.96%；可见吸收率为 0.01 时，加权残差更小，故选择吸收率为 0.01。大多数有机物的折射率为 1.3 ～ 1.7，故将折射率分别设定为 1.40、1.55、1.60、1.65、1.75、1.80，综合比较上述折射率条件下测得的粒径大小和平均残差。结果显示，折射率为 1.55 时，*d*(0.1) 明显降低；折射率为 1.80 时，*d*(0.5) 也明显降低；而折射率为 1.65 ～ 1.75 时，所得数值较稳定，其中，折射率为 1.65 时所得的平均残差最小（为 0.55），故选取折射率为 1.65。

3.3　超声时间和搅拌速度的考察

将搅拌均匀的样品置超声仪中，超声时间分别设置成 30、60、90、120 s。目测可见超声 60 ～ 120 s 时，样品为均匀的悬浊液体。经检测，当超声时间达到 90 s 时，样品粒径的测定结果稳定，6 次测量结果的 RSD 最小为 0.22%；而超声时间为 30 s 时，遮光度不稳定，导致粒径检测结果波动幅度较大，原因可能是超声时间太短，样品分散不均匀。同样的检测条件下，进行只改变搅拌速度的单因素试验，观察到搅拌速度低于 2 200 r/min 时，测得的样品粒径大小差异大，6 次测量结果的 RSD 明显增加；当转速提高到 2 800 r/min 时，所得 *d*(0.1)、*d*(0.5) 和 *d*(0.9) 均有减小趋势，最终选择搅拌器的循环速度为 2 500 r/min，既能满足使样品均匀分散，又可避免搅拌速度过高引起的气泡过多、遮光度波动幅度增大等不稳定的问题。

ChP 2020 四部通则 0982 规定，*d*(0.5) 的 RSD 不超过 3%，*d*(0.1) 和 *d*(0.9) 的 RSD 不超过 5%；如果所测颗粒的粒径小于 10 μm，则上述限度值加倍。3 批 **1** 原料药的测试结果显示，*d*(0.5)、*d*(0.1) 和 *d*(0.9) 的 RSD 均小于 3%，完全满足 ChP 2020 的要求。综上所述，本研究确立的粒度测定方法精密度高、稳定性强和耐用性好，可用于 **1** 原料药的粒度测定。

参考文献：

[1] FDA. Pharmacology reviews [EB/OL]. [2024-02-01]. http://www. accessdata. fda. Gov /drugsatfda docs/nda/2010/200603Orig1s000PharmR. pdf.

[2] WTO. World mental health report: transforming mental health for all [EB/OL]. [2024-02-01]. https://archive. hshsl. umaryland. edu/bitstream/handle/10713/20295/WHO% 20Report% 202022. pdf?sequence=1&isAllowed=y.

[3] 汪会霞, 赵　烨, 王胡博, 等. 非典型抗精神病药物鲁拉西酮及其临床评价 [J]. 世界临床药物, 2013, **34**(6): 377-379.

[4] 祁秀秀, 陈文华, 郭亚楠. 新型抗精神病药物盐酸鲁拉西酮的合成研究进展 [J]. 化学试剂, 2017, **39**(8): 837-840.

[5] 曹　旭, 朱　辉, 王志伟, 等. 激光散射法测定黄芩苷粒度及粒度分布的研究 [J]. 医药工艺与工程, 2022, **43**(2):

29-32.

[6] 王荪璇, 靳 权, 刘雪峰. 激光散射法测定醋酸地塞米松原料药粒度的方法学研究 [J]. 海峡药学, 2022, **34**(7): 51-54.

[7] 刘亚方, 张治云, 郭新艳, 等. 激光散射测定甲苯磺酸拉帕替尼粒度方法的建立和验证 [J]. 食品与药品, 2023, **25**(2): 119-122.

[8] 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.

[9] 李 昊, 赵 煊, 汤 宇, 等. 激光散射法测定双氢青蒿素原料药的粒度 [J]. 中国药物评价, 2023, **40**(2): 142-146.

[10] 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): 1162-1167.

[11] 耿志鹏, 姜鹰雁, 李永东, 等. 缬沙坦原料药粒度的激光散射法测定 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(5): 716-719.

[12] 夏 颖, 严 菲, 邵方娴, 等. 聚苯乙烯磺酸钙散粒度测定方法研究 [J]. 中国药业, 2022, 31(10): 79-81.

[13] 郑敏侠, 辛 芳, 刘晓峰. Mastersizer 2000 型激光粒度仪技术参数对粒度分布的影响 [J]. 中国粉体技术, 2013, (1): 76-80.

[14] 耿淑华, 丁伟中, 郭曙强. 激光粒度分析中颗粒折射率的确定方法 [J]. 上海金属, 2014, **36**(2): 1-4.

（上接第 1254 页）

参考文献：

[1] 村形政利, 池田拓真, 川濑朗, 等. 螺酮缩醇衍生物的制备方法：中国, 102656177A [P]. 2012-09-05.

[2] U. S. Department of Commerce, National technical information service [EB/OL]. [2023-01-07]. https://www.ntis.gov/.

[3] SCHAFER E W, BOWLES W A. Acute oral toxicity and repellency of 933 chemicals to house and deer mice [J]. *Arch Environ Contam Toxicol*, 1985, **14**: 111-129.

[4] BENIGNI R, BOSSA C. Structure alerts for carcinogenicity, and the Salmonella assay system: a novel insight through the chemical relational databases technology [J]. *Muta Res*, 2008, **659**(3): 248-261.

[5] ICH. M7(R1), Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk [EB/OL]. [2023-01-07]. https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines.

[6] 柴将红, 林琪珊, 洪淑华, 等. 容量滴定法测定 4- 二甲氨基吡啶含量 [J]. 当代化工研究, 2022, (15): 44-46.

[7] 范小振, 张小杰, 徐宝军. 高效液相色谱法测定烯草酮合成废液中 4- 二甲氨基吡啶含量 [J]. 化学研究与应用, 2015, **27**(2): 237-240.

[8] SZÉKELY G, HENRIQUES B, GIL M, *et al*. Design of experiments as a tool for LC-MS/MS method development for the trace analysis of the potentially genotoxic 4-dimethylaminopyridine impurity in glucocorticoids [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, **70**: 251-258.