

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света	ОФС.1.2.1.0008.15
	Вводится впервые

Метод лазерной дифракции света, используемый для определения распределения частиц по размеру, основан на анализе профиля рассеяния света, возникающего при освещении частицы коллимированным лазерным лучом. Традиционно метод позволяет измерять частицы в диапазоне от 0,1 мкм до 3,0 мм. Современные достижения в приборостроении позволили расширить этот диапазон (от 0,1 мкм до 8,0 мм).

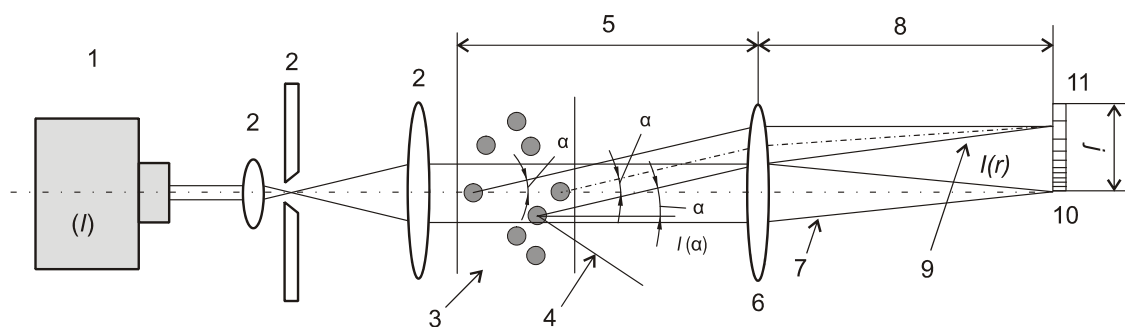
Область применения

Метод предназначен для контроля качества лекарственных препаратов (порошки, суспензии, эмульсии, пасты, настойки и др.) по показателю «Размер частиц и их распределение». Метод позволяет также определять, а затем и нормировать размер частиц и их распределение в субстанциях.

Оборудование

Схема прибора для лазерной дифракции представлена на рис. 1.

Взаимодействие луча падающего света и частиц дисперсной фазы приводит к образованию профиля рассеяния света с разными значениями интенсивности света при различных углах. Общее распределение угловой интенсивности, состоящее из прямого и рассеянного света, фокусируется линзой на многоэлементном детекторе. Линза создает профиль рассеяния света, который не зависит от расположения частиц в световом луче.



1 – источник лазерного излучения, 2 – модуль обработки лазерного излучения, 3 – частицы, 4 – рассеянный свет, не собранный линзой (6), 5 – рабочее расстояние линзы (6), 6 – линза Фурье, 7 – прямой луч, 8 – фокусное расстояние линзы (6), 9 – рассеянный луч, 10 – детектор затемнения, 11 – многоэлементный детектор

Рисунок 1 – Схема прибора для определения размера частиц методом лазерной дифракции

Пробоподготовка

Методика пробоподготовки должна обеспечивать получение репрезентативного образца требуемого объема для измерения размера частиц.

Спреи, аэрозоли и пузырьки газа в жидкости измеряются непосредственно, поскольку пробоподготовка или разведение могут изменить распределение частиц по размеру.

Сыпучие порошки также можно преобразовать в аэрозоли при помощи диспергаторов, использующих энергию сжатого газа или перепада давления. Полученный аэрозоль проходит через зону измерения, после чего попадает во впускное отверстие вакуумного блока, где частицы аэрозоля собираются.

В качестве дисперсионной среды могут быть использованы вода и различные органические растворители (этиловый спирт, метиловый спирт, изопропиловый спирт, гексан, ацетон, толуол и другие), что должно быть отражено в фармакопейной статье.

Определение диапазона концентраций. Для того чтобы получить приемлемое соотношение «сигнал – шум» в детекторе, концентрация частиц в дисперсии должна превышать минимальный уровень. Также она должна быть меньше максимального уровня для избежания многократного рассеяния.

На диапазон концентраций влияют: ширина лазерного луча, расстояние, проходимое лучом лазера в зоне измерения, оптические свойства частиц и чувствительность элементов детектора. Измерения необходимо проводить при различных концентрациях частиц для определения оптимального диапазона концентраций для каждого характерного образца материала.

Принцип метода. Образец, диспергированный в жидкости или газе с необходимой концентрацией, подвергается воздействию лазерного облучения. Свет, рассеянный от частиц на различных углах, измеряется многоэлементным детектором. Численные значения, представляющие профиль рассеяния света, регистрируются для последующего анализа. В дальнейшем эти значения математически преобразуются с помощью оптической модели в доли от общего объема отдельных размерных классов, формируя, таким образом, объемное распределение частиц по размеру.

Метод не может отличить рассеяние от отдельных частиц и рассеяние от кластеров частиц, т. е. агломератов или агрегатов. В случае если образцы содержат агломераты или агрегаты частиц, и если необходимо определить распределение отдельных частиц по размеру, то перед измерением кластеры диспергируют на отдельные частицы. Для несферических частиц получают соответствующее распределение эквивалентных сфер по размеру, поскольку метод предполагает использование сферических частиц в своей оптической модели. Полученное распределение частиц по размеру может отличаться от распределений, основанных на других физических принципах (например, седиментации или ситовом определении).

Методика

Измерение размеров частиц осуществляют на малоугловых измерителях дисперсности (например, на приборе типа МИД-5) в соответствии с руководством по эксплуатации прибора и инструкцией пользователя.

После соответствующей регулировки оптической части прибора проводят фоновое измерение среды, в которой отсутствуют дисперсные частицы. Уровень сигнала фона должен быть ниже соответствующего порогового значения. После фонового измерения проводят измерение пробы. Обычно при измерении проводится большое число регистраций сигнала на элементах детектора и определяется среднее значение для каждого элемента. Положение и размер элементов детектора, фокусное расстояние линзы определяют диапазон углов рассеяния для каждого элемента.

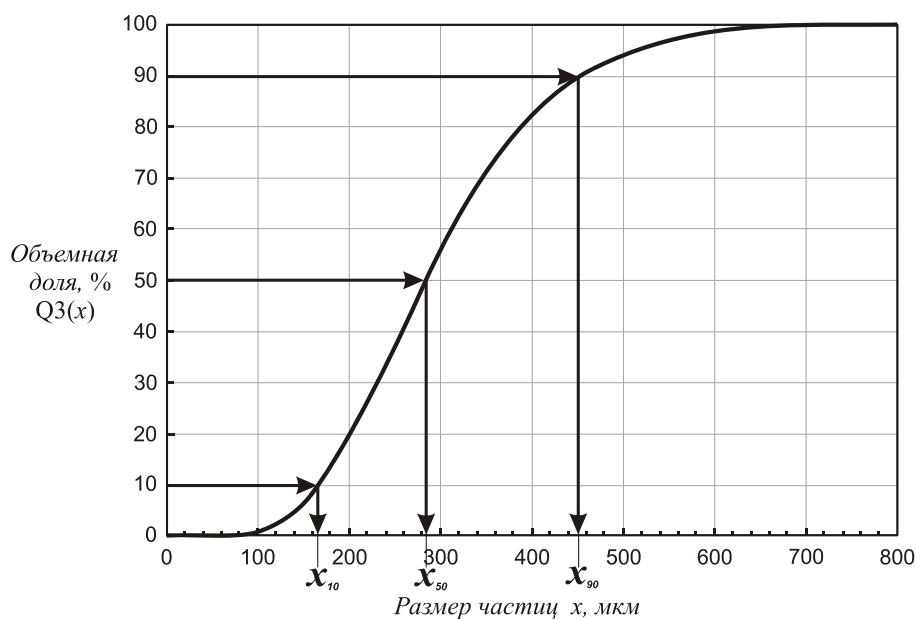
Большинство приборов также измеряют интенсивность центрального луча. Различие интенсивностей центрального луча в дисперсной системе и фонового измерения является параметром затемнения и свидетельствует об интенсивности рассеянного света и концентрации частиц.

Специфические условия проведения анализа по измерению размера частиц и их распределению в конкретных лекарственных средствах указывают в фармакопейных статьях.

Выбор оптической модели. В большинстве случаев применяют аппроксимацию Фраунгофера или теорию Ми. При размере частиц менее 25 мкм различия между оптическими моделями становятся более существенными. В этом диапазоне более точные результаты позволяет получать теория Ми. При использовании теории Ми в прибор необходимо ввести значения показателя преломления частиц и среды или их отношение.

Повторные измерения. Число повторных измерений зависит от конкретного материала. Обычно измеряют не менее трех репрезентативных образцов одной серии.

Результаты измерений. Результаты обычно представляют в виде интегрального объемного распределения частиц по размеру (рис. 2). Величины x_m отражают размер частиц, где m – доля частиц с размером x и менее. Для оценки распределения по размеру обычно используют значения x_{10} , x_{50} и x_{90} .



x – размер частиц, определяемый как диаметр объема эквивалентной сферы; $Q3(x)$ – объемная доля частиц с размером x и менее; x_{10} , x_{50} , x_{90} – размер частиц, соответствующий объемной доле 10, 50 и 90 % соответственно

Рисунок 2 – Интегральное объемное распределение частиц по размеру

Калибровка прибора. Работа прибора базируется на основных принципах рассеяния лазерного излучения при условии идеализированных свойств частиц, поэтому калибровка прибора перед измерением не требуется. Проверку правильности работы прибора можно осуществить путем измерения сертифицированного стандартного материала, состоящего из частиц известного распределения по размеру.

Проверка системы. Работу прибора необходимо подтверждать через регулярные интервалы времени или с надлежащей частотой. Проверку системы производят с использованием контрольного материала, известного распределения по размеру. Средние значения трех измерений должны отличаться от установленного значения не более чем на 10 % для x_{50} и не более чем на 15 % для x_{10} и x_{90} . Для $x < 10$ мкм эти величины необходимо удвоить.

Повторяемость. Предпочтительно использование сертифицированных или стандартных материалов, состоящих из сферических частиц известного распределения по размеру, с размерными группами, отличающимися по размеру более чем в 10 раз. Действие прибора считается соответствующим требованиям, если среднее значение x_{50} по крайней мере трех независимых

измерений сертифицированного или стандартного материала отличается не более чем на 3 % от установленного диапазона значений. Средние значения x_{10} и x_{90} не должны превышать установленный диапазон значений более чем на 5 %. Коэффициент вариации должен быть менее 3 % для x_{50} и менее 5 % для x_{10} и x_{90} . Для $x < 10$ мкм эти величины необходимо удвоить.

Воспроизводимость. Воспроизводимость метода, главным образом, зависит от характеристик материала (измельченный/неизмельченный, твердый/ломкий), а также от типа лекарственной формы. Обычно измеряют не менее трех репрезентативных образцов одной серии. Коэффициент вариации должен быть менее 10 % для x_{50} . Для значений x_{10} и x_{90} коэффициент вариации должен быть менее 15 %. Для $x < 10$ мкм эти величины необходимо удвоить.

Меры предосторожности. При проведении измерений жидких дисперсий необходимо избегать появления пузырьков воздуха, испарения жидкости или других неоднородностей дисперсии. При работе с сухими дисперсиями необходимо избегать неравномерного потока частиц от диспергатора или турбулентного воздушного течения. Такие эффекты могут вызывать ложные распределения частиц по размеру.