

## 乳糖原料、微粉化乳糖和工艺处理后乳糖表面性质的比较 Comparison of the surface properties of raw, micronized and conditioned lactoses

应用领域： 表面科学|药物粉体|API |乳糖|研磨和微粉化|表面异质性|

### 简介：

乳糖的表面性质对于载体性干粉吸入器中的行为起着至关重要的作用。事实上，药物粉末的表面性质与其物理性质的变化有关，从而提供了性能的可变性。表征粉末表面性质通常很困难，并且只有很少的方法可用，每种方法都有优点和缺点。

**如何有效地表征药物粉末的表面性质？粉末制备工艺对表面性能的影响是什么？**

反气相色谱法（IGC）是一种非常灵敏的表征技术。它特别适合跟踪乳糖颗粒表面性质随着时间变化的演变。事实上，本应用比较了同一乳糖粉末在制备过程的不同阶段（未研磨、研磨和处理后）的表面特性。乳糖粉末拟用于干粉吸入制剂。

乳糖的改性显著改变了乳糖**表面纳粗糙度**。这似乎是理解这类粉末行为的一个重要参数。实验过程确定的表面特征是表面能、纳粗糙度、酸碱特性、比表面积和吸附能分布函数。



本文介绍了用于表征表面相互作用和性质的反气相色谱无限稀释 (IGC-ID) 和有限浓度 (IGC-FC) 研究的实例<sup>[1,2,3]</sup>。这里, 考虑了在制备过程的不同阶段 (未研磨、研磨和样品处理) 的乳糖粉末 (来自同一初始批次)。此后, 研磨和/或处理等制备过程可能会对乳糖的物理性质和表面性质产生巨大影响。因此, 准确表征表面性质对于更好地了解这类粉末在制药应用中的行为非常重要

## 理论基础:

多项研究表明, 乳糖固体粉末的情况下, IGC适用于区分不同批次或比较不同改性乳糖样品的表面性质<sup>[4, 5, 6]</sup>。所有这些研究都是在无限稀释条件下完成的 (IGC-ID) <sup>[2]</sup>。该方法可以确定几种特性, 如表面能的色散分量 ( $\gamma_s^d$ )、酸碱表面特性, 并提供有关表面形态的信息。

IGC-ID涉及使用非常低的探针进样量 (零覆盖), 并且对固体表面发生的任何变化都非常敏感, 特别是对那些涉及最具交互作用的吸附位点的变化。然而, 这种方法不能提供关于这些最具相互作用的吸附位点的数量的定量信息。

通过增加固体表面覆盖率获得样品表面吸附位点的信息。因此, 我们在有限浓度条件下进行反气相色谱分析 (IGC-FC) <sup>[3]</sup>。应用该方法, 获得了吸附等温线, 可以确定比表面积和吸附能量分布函数<sup>[7]</sup>。后者从分子层面提供了表面能量异质性的信息。

本研究中, 使用反气相色谱法 (IGC-ID和IGC-FC) 来表征来自同一批次的未研磨、微粉化和微粉化后再次处理的乳糖样品 (分别为La1、La2和La3) 的表面性质。

乳糖颗粒表面的预处理: 将样品在40° C下在约15 ml/min的氦气流量下连续吹扫16小时。

无限稀释条件测量 (IGC-ID) 在30° C下使用20 ml/min的氦气流速进行 (精确测量)。将一组20个分子探针 (溶剂) 以非常低的浓度注入填充样品的不锈钢柱中进行表征。在这些条件下, 测定了使用正构烷烃的表面能的分散组分 ( $\gamma_s^d$ ), 使用支链和环状烷烃的表面的纳米粗糙度, 以及通过注入不同极性探针 (如THF、醚、丙酮、苯...) 的表面的特定相互作用水平。从获得的色谱图中, 可以获得每个探针的保留时间。结果部分中给出的样品表面性质是通过我们的其他技术表或文章<sup>[1, 2]</sup>中详细解释的方法推导出来的。

IGC-FC测量是在30° C下使用正辛烷进行的。载气流速保持接近20ml/min。

## 结果和讨论:

相比液体, 固体颗粒的表面性质是最复杂的实体。事实上, 这些性质取决于几个因素, 如表面化学、表面粗糙度、表面缺陷 (例如晶体结构) 或杂质等。所有这些因素可能共同或单独作用, 是固体表面能量不均匀性的根源, 因此影响固体相互作用的能力。

乳糖可以被视为一种复杂的固体。无定形和结晶形式的乳糖可以共存。此外, 乳糖粉末的处理, 即微粉化和再处理, 也逐渐产生颗粒表面的非均质性。例如, 微粉化是破坏乳糖结晶颗粒, 从而产生新的表面、边缘和表面粗糙度。表面羟基密度或重新分配也可以改变。此外, 一些作者<sup>[4,5]</sup>认为无定形乳糖也是通过这个过程产生的。

如表1所示，对原始乳糖样品（La1）进行处理后所观察到的变化表明，微粉化仅导致 $\gamma_s^d$ 和乳糖极性相互作用能力（ISP）的小幅增加。另一方面，比表面积（ $S_{BET}$ ）和纳米粗糙度（IM）发生了显著的变化。

当样品La2重新处理后（65%的相对湿度，干燥和冷却）时， $\gamma_s^d$ 和纳米粗糙度增强，而比表面积略有下降。

对这些观察结果的分析表明，首先（La1→La2），晶体颗粒逐渐减少。在这个过程中，产生了具有边缘和其他晶体缺陷的新表面。这是检测到的纳米粗糙度和吸附位点高能起源，如图1所示的吸附能量分布函数所示。

事实上，La1显示出以25kJ/mol为中心的大峰和对应于更高能量到31kJ/mol的小峰。微粉化之后，除了先前的峰，并同时出现31至36kJ/mol之间的高能位点。样品再次处理后，La3再次显示出不同的分布：虽然主峰仍以25kJ/mol为中心，但明显更宽；并且具有较高能量的位点看起来是连续分布的，直到42kJ/mol而没有任何适合于对应于先前峰值的波动。因此，这一能量分布似乎与前面样品完全不同。

测定无机矿物固体（滑石、云母等）的情况下，也观察到同样的现象。然而，它通常伴随着 $\gamma_s^d$ 的强烈增加。在测定乳糖的情况下，只观察到轻微的增加。。。为什么出现这样的现象呢？

首先，乳糖是一种有机固体，因此相互作用要小得多。另一种可能性是，Newell等人<sup>[5, 6]</sup>提出，在新研磨的乳糖上存在一个相互作用较小的无定形乳糖表层，该表层部分隐藏了结晶乳糖。

然而，我们不同意Newell的另外观点，即无定形乳糖的表面能应该高于结晶样品的表面能。例如，在纤维素上测量的 $\gamma_s^d$ 随着晶体比例的增加而增加（纳米粗糙度也遵循相同的趋势）。

重新处理后乳糖表面特性的演变（La2→La3），无定形乳糖的假设可能是正确的。事实上，重新处理后（65%RH 干燥，冷却）可以被视为乳糖表面再结晶操作（与用于测定结晶焓的方法原理相同<sup>[6]</sup>）。这种处理减少了比表面积，增强了 $\gamma_{sd}$ 和纳米粗糙度。

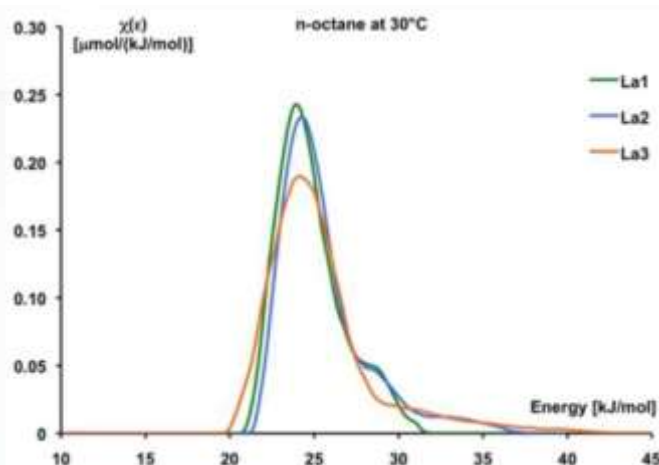
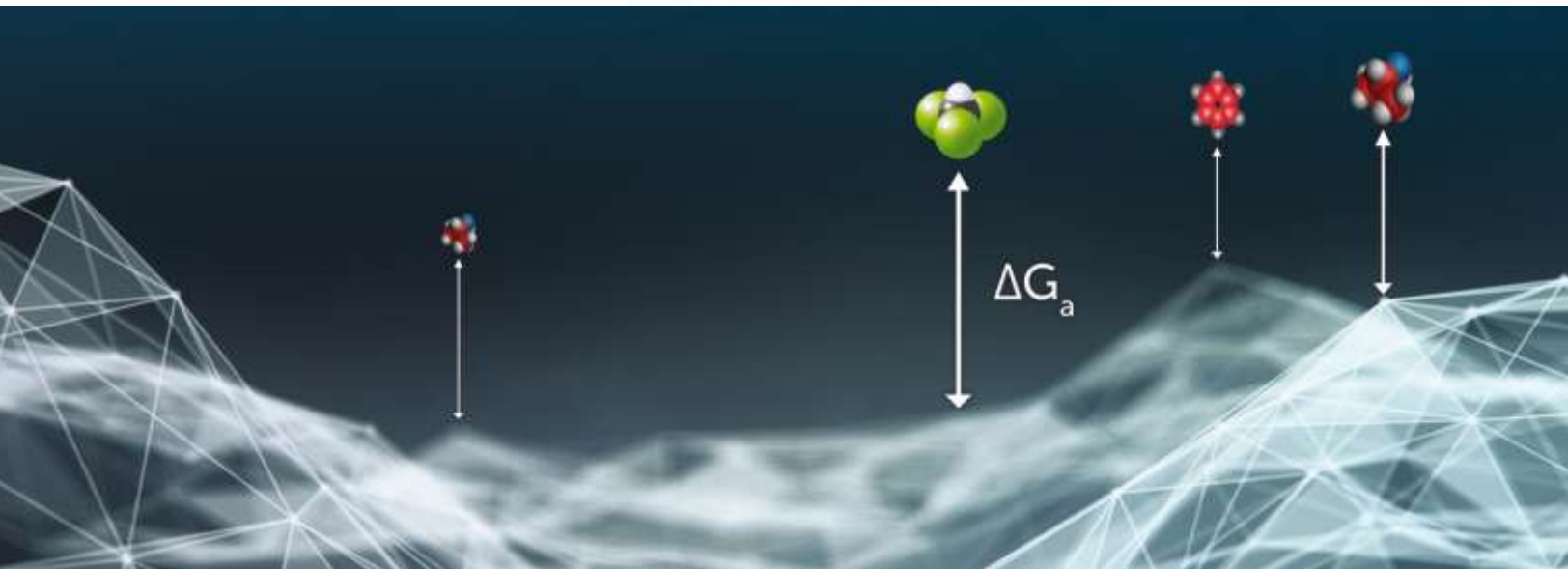


Figure 1. Evolution of the surface heterogeneity of lactose powders with micronization and conditioning

表 1 25° C 乳糖颗粒表面性质参数

	La1	La2	La3
Preparation process	Not milled (200 μm)	Micronized (5 μm)	Micronized & conditioned (5 μm)
<b>Surface energy</b>			
$\gamma_{sd}$ [mJ/m <sup>2</sup> ]	45.4 ± 1.8	46.5 ± 1.8	54.3 ± 2.2
<b>Surface nanoroughness</b>			
IM(Isooctane)	0.75	0.59	0.50
IM(Cyclooctane)	0.57	0.44	0.36
IM(2,2-DiMeHexane)	0.77	0.64	0.52
<b>Surface polarity [ISP]</b>			
Acetonitrile [kJ/mol]	14.0 ± 0.1	14.3 ± 0.1	15.3 ± 0.2
Chloroform [kJ/mol]	10.3 ± 0.1	10.0 ± 0.2	10.7 ± 0.1
Acetone [kJ/mol]	12.6 ± 0.1	13.2 ± 0.2	14.0 ± 0.2
Me-Acetate [kJ/mol]	9.5 ± 0.1	10.0 ± 0.2	10.2 ± 0.2
Ether [kJ/mol]	7.0 ± 0.1	7.5 ± 0.2	7.8 ± 0.1
THF [kJ/mol]	10.5 ± 0.1	11.2 ± 0.1	11.5 ± 0.5
Benzene [kJ/mol]	5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1	5.3 ± 0.1
$\Sigma$ ISP [kJ/mol]			
<b>Surface</b>			
$S_{BET}$	0.7 ± 0.1	5.5 ± 0.6	4.8 ± 0.5
$C_{BET}$	5.6	7.1	8.1





### 结论：

本文说明为研究不同处理方式（如微粉化和重新处理）对乳糖等药物粉末表面性质的影响提供了一种简单的方法。事实上，反气相色谱法特别适用，并且足够灵敏，可以跟踪乳糖颗粒表面性质随制备过程的演变。更进一步，这里应用的IGC方法可以很容易地扩展到任何种类的药物粉末。此外，还可以考虑其他制备过程，如老化、温度，湿度调节等过程。

### 参考文献

- ref 1. E. Brendlé, E. Papirer, Surface Properties Characterization by Inverse Gas Chromatography (IGC) Applications, Powders and Fibers, 2006, 47-122  
ref 2. Adscientis, Technical sheet on IGC-ID 2017  
ref 3. Adscientis, Technical sheet on IGC-FC 2017  
ref 4. M.D. Ticehurst, P. York, R.C. Rowe, S.K. Dwivedi, Characterisation of the surface properties of a lactose monohydrate with inverse gas chromatography, used to detect batch variation, International Journal of Pharmaceutics 141, 1996, 93-99  
ref 5. H.E. Newell, G. Buckton, D.A. Butler, F. Thielmann, D.R. Williams, The use of inverse phase gas chromatography to measure the surface energy of crystalline, amorphous and recently milled lactose, Pharmaceutical Research 18, 2001, 662-666  
ref 6. H.E. Newell, G. Buckton, D.A. Butler, F. Thielmann, D.R. Williams, The use of inverse phase gas chromatography to study the change of surface energy of amorphous lactose as a function of relative humidity and the processes of collapse and crystallization, International Journal of Pharmaceutics 217 2001, 45-56  
ref 7. H. Balard, Estimation of the surface energetic heterogeneity of a solid by inverse gas chromatography, Langmuir, 13 1997, 1260-1270.

