

# 附件：0982粒度和粒度分布测定法 第三法动态光散射法、第四法光阻法草案公示稿（第二次）

## 0982 粒度和粒度分布测定法

本法用于测定原料药、辅料和药物制剂粉末或颗粒的粒子大小或粒度分布。其中第一法用于测定粒子大小或限度，第二法用于测定药物制剂的粒子大小、或限度或粒度分布，第三法用于测定原料药或药物制剂的粒度分布，第四法用于测定乳状液体或混悬液的微米级粒子数量、粒度分布及体积占比。

### 第一法（显微镜法）

略。

### 第二法（筛分法）

见2023年9月公示的“0982粒度和粒度分布测定法第二法筛分法公示稿（第一次）”。

### 第三法（光散射法）

#### 1. 激光光散射法

单色光束照射到颗粒供试品后即发生散射现象。由于散射光的能量分布与颗粒的大小有关，通过测量散射光的能量分布（散射角），依据米氏散射理论和弗朗霍夫近似理论，即可计算出颗粒的粒度分布。本法的测量范围可达  $0.02\sim 3500\mu\text{m}$ 。所用仪器为激光散射粒度分布仪。

#### 1.1.1 对仪器的一般要求

略。

#### 1.1.2 测定法

略。

#### 【附注】

略。

#### 2. 动态光散射法

24 当溶液或悬浮液中颗粒做布朗运动并被单色激光照射时，颗粒散射光强度的波  
25 动与颗粒的扩散系数有关。依据斯托克斯-爱因斯坦方程，通过分析检测到的散射  
26 光强度波动可以计算出颗粒的平均流体动力学粒径（ $\bar{x}_{DLS}$ ）和粒度分布。平均流体  
27 动力学粒径反映粒度分布中值的流体动力学直径。平均粒径直接测定，既可以不计  
28 算粒度分布，也可以从光强加权分布、体积加权分布或数量加权分布，以及拟合（转  
29 换）的密度函数中计算得到。动态光散射的原始信号为光强加权光散射信号，得到  
30 光强加权调和平均粒径。很多仪器可通过对光强加权光散射信号的分析计算得到体  
31 积加权或数量加权的粒径结果。

32 在动态光散射的数据分析中，假设颗粒是均匀和球形的。本法测量范围为 1~  
33  $\pm 2000\text{nm}$ 。

## 34 2.1 对仪器的一般要求

35 所用仪器为动态光散射粒度仪。仪器应放置在洁净的环境里，无电磁干扰、无  
36 机械震动以及避免阳光直接照射。样品池温度波动控制在 $\pm 0.3^\circ\text{C}$ 以内。光源发出的  
37 激光强度应稳定，不受测试背景的干扰。

38 基于动态光散射的原理，仪器测得的粒径并不是由标准粒子计算出的相对值，  
39 而是根据原理计算所得到的绝对值，因此无需进行校准。

40 采用已知平均粒径的标准粒子对仪器进行性能确证。如使用粒度分布较窄的、  
41 平均粒度约为 100nm 的聚苯乙烯微粒时，应平行取样测定 5 次，标准粒子平均粒径  
42 测量值应在标示值的 $\pm 2\%$ 内，的允许误差为 $\pm 1.5\%$ ，平均粒径的相对标准偏差应不  
43 大于 2%，多分散指数应小于 0.1。计算方法照《粒度分析动态光散射法（DLS）》  
44 的现行国家标准。卡方拟合优度参数（ $\chi^2$ ）应保持可接受的低值（视每台仪器的规  
45 格而定）。

46 多分散指数是反映粒径分布宽度的无量纲数值，范围为 0~1 之间，数值越小，  
47 代表粒度越均匀，粒度分布越集中。

48 如用于乳状注射液粒度测定时，一般散射角设置为  $90^\circ$ ，仪器性能确证时，应  
49 取约 100、250 和 400nm 的聚苯乙烯或其他合适尺寸微球体的标准粒子，每种标准  
50 粒子平行取样测定 3 次，平均粒径的相对标准偏差应不大于  $\pm 15\%$ ，平均粒径应在

51 标准粒子说明书规定的范围内。

## 52 2.2. 测定法

53 根据供试品的特性，选择适宜的分散方法使供试品分散成稳定的乳状液或混悬  
54 液，通常可采用物理分散的方法如超声、搅拌、涡旋等。

55 应在合适的单位体积粒子数的体系中测量颗粒大小及其分布。单位体积粒子数  
56 较多时，多重光散射、颗粒间的相互作用以及其他因素如粒子的非几何球面均可能  
57 影响测量结果，需对样品进行稀释，经稀释后，体系中的颗粒应均匀分散。样品单  
58 位体积粒子数范围的确定，需预先系统地稀释样品至测得的颗粒大小及其分布不随  
59 单位体积粒子数而改变。稀释应不得影响体系稳定性，如稀释引起体系稳定性的变  
60 化，则不得稀释。

61 取分散的、无气泡的稳定乳状液或混悬液，放入仪器样品池至温度平衡，在仪  
62 器中输入样品标识、测量时间、测量温度、分散介质的折射率、分散介质的粘度。  
63 根据测量温度、分散介质的折射率、分散介质的粘度和仪器的固有参数激光波长和  
64 散射角，仪器报告样品的平均粒径和分散指数。

65 同一样品至少平行测量 3 次，记录每一次测试的平均粒径、分散指数。本法  
66 可实现的重复性取决于供试品的特性，所需的重复性取决于测量的目的。平均粒径  
67 的相对标准偏差通常应小于 510%。如乳状注射液粒度测定，卡方拟合优度参数（ $\chi$   
68 <sup>2</sup>）应保持可接受的低值（视每台仪器的规格而定）。

69 测量结束时需检查测试供试品溶液有无明显沉淀产生。如发生沉淀，可能归因  
70 于团聚和快速沉降现象，应重新调整适宜的分散方法或稀释倍数，或表明该供试品  
71 不适用于本方法。

72 用于样品稀释的稀释剂发出的散射信号应不能被仪器检测到或非常微弱，否则  
73 可能会造成散射光强信号异常波动，如记录的计数率或散射光波动信号的波幅出现  
74 大幅度波动，且伴随着无规则的强信号，或激光照射在样品中，光路上会出现光斑。  
75 可采用蒸馏或过滤的方法对稀释剂进行纯化。当选择水作为分散剂时，推荐使用新  
76 制备的蒸馏水，经过 0.2 $\mu$ m 孔径过滤器过滤并经过超声脱气。

## 77 第四法（光阻法）

78 单色光束照射到颗粒后会由于光阻而产生光消减现象。本法是应用基于光阻或  
与第一次公示稿比较，修改处加橙色标记

79 光消减原理的单粒子光学传感技术进行测定。应用单粒子光学传感技术时，当单个  
80 粒子通过狭窄的光感区域阻挡了一部分入射光线，引起光强度瞬间降低，此信号的  
81 衰减幅度理论上与粒子横截面（假设横截面积小于传感区域的宽度），即粒子直径  
82 的平方成比例。用系列不同粒径的标准粒子与光消减信号之间建立校正曲线，当样  
83 品中颗粒通过光感区产生信号消减，可根据已建立的校正曲线计算出颗粒的粒度大  
84 小和加权体积。本法测量范围一般为  $0.5\sim 400\mu\text{m}$ ，使用具有单粒子光学传感技术的  
85 仪器时，需知道重合限和最佳流速。重合限为传感器允许的最大微粒浓度（个/mL）。

### 86 1.对仪器的一般要求

87 具备(或不具备)样品自动稀释功能的基于光阻法的单颗粒光学传感技术仪器。

88 采用适宜的已知粒径的标准粒子对仪器进行性能确证。如用于乳状注射液中粒  
89 子测量时，将仪器的阈值设置下限为  $1.8\mu\text{m}$ ，上限为  $50\mu\text{m}$ 。选取粒径为  $5\mu\text{m}$  和  $10\mu\text{m}$   
90 两种规格的聚苯乙烯或其他合适的微球体标准粒子，每一种标准粒子检测三次，所  
91 测得的标准粒子的平均数均粒径的相对标准偏差应不大于 10%，与其标示值的偏差  
92 应小于 10%。测得的每毫升标准粒子的数目应在标准粒子标示浓度的 $\pm 10\%$ 以内。

93 应定期对仪器校准，采用  $0.5\sim 400\mu\text{m}$  范围内，包含实际使用范围且不少于 5  
94 种规格的标准粒子建立标准曲线。

### 95 2.测定法

96 根据供试品的特性，选择适宜的物理分散方法如超声、搅拌、涡旋等，将乳状  
97 液或混悬液分散均匀后，直接注入仪器中。

98 如果仪器配有自动稀释系统，直接用注射器或聚四氟乙烯管线将高浓度的样品  
99 注入仪器中，由仪器自动稀释至适合的浓度再进行检测，用于样品稀释的水应为经  
100  $0.2\mu\text{m}$ 过滤器过滤的纯化水或注射用水；如果仪器不具备自动稀释功能，则需手动稀  
101 释（第一次至少稀释10倍），在预先经 $0.2\mu\text{m}$ 孔径过滤器过滤并经超声脱气的水中加  
102 入供试品，缓慢搅拌得到均匀混悬液。无论采用自动稀释系统或手动稀释，待测溶  
103 液最终粒子浓度均应低于传感器的重合限。

104 用于测定乳状注射液中大于 $5\mu\text{m}$ 的乳粒加权总体积所占油相体积的百分比（大于  
105  $5\mu\text{m}$ 乳粒%）时，在优化仪器条件时，需测试不同稀释倍数的样品，找到合适的稀释  
106 范围，使得测定的结果稳定一致。将仪器的阈值设置下限为 $1.8\mu\text{m}$ ，上限为 $50\mu\text{m}$ ，  
与第一次公示稿比较，修改处加橙色标记

107 每个样品测定3次，按下式计算后取平均值。

108 大于 5 $\mu\text{m}$  乳粒%

109 
$$= \frac{\text{测得的大于 } 5\mu\text{m} \text{ 乳粒的加权总体积(ml)} \times \text{稀释因子} \times \text{油相密度 (g/ml)} \times 100}{\text{取样量 (ml)} \times \text{油相标示浓度 (g/100ml)}} \times 100\%$$

公示稿

起草单位：广东省药品检验所

复核单位：上海市食品药品检验所、江苏省食品药品检验研究院

主要起草人及联系电话：薛巧如 020-81887684

与第一次公示稿比较，修改处加橙色标记

## 0982 粒度和粒度分布测定法第三法动态光散射法、 第四法光阻法第二次公示稿修改说明

根据 2024 年 12 月关于 0982 粒度和粒度分布测定法第三法动态光散射法、第四法光阻法草案首次公示稿的反馈意见和建议，国家药典委员会相关专业委员会进行了研讨，在第一次公示稿的基础上修订了部分内容，主要为：

1. 根据动态光散射仪的实际测量范围，修订“本法测量范围为 1~1000nm”至“本法测量范围为 1~2000nm”。

2. 删除“卡方拟合优度参数( $\chi^2$ )应保持可接受的低值(视每台仪器的规格而定)”，修订为“如乳状注射液粒度测定，卡方拟合优度参数( $\chi^2$ )应保持可接受的低值(视每台仪器的规格而定)”。

3. 增加“本法可实现的重复性取决于供试品的特性，所需的重复性取决于测量的目的”。

4. 修订“平均粒径的相对标准偏差应小于 5%”为“平均粒径的相对标准偏差通常应小于 10%”。

5. 考虑到此现象无法被客观观察到，删除“或激光照射在样品中，光路上会出现光斑”。

6. 为更加明确线性的范围，增加“包含实际使用范围”的描述。