

附件 1: 0982 粒度和粒度分布测定法第二法筛分法草案公示稿（第一次）

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。

第一法（显微镜法）

本法中的粒度，系以显微镜下观察到的长度表示。

目镜测微尺的标定 照显微鉴别法（通则 2001）标定目镜测微尺。

测定法 取供试品，用力摇匀，黏度较大者可按各品种项下的规定加适量甘油溶液（1→2）稀释，照该剂型或各品种项下的规定，量取供试品，置载玻片上，覆以盖玻片，轻压使颗粒分布均匀，注意防止气泡混入，半固体可直接涂在载玻片上，立即在 50~100 倍显微镜下检视盖玻片全部视野，应无凝聚现象，并不得检出该剂型或各品种项下规定的 50 μm 及以上的粒子。再在 200~500 倍的显微镜下检视该剂型或各品种项下规定的视野内的总粒数及规定大小的粒数，并计算其所占比例（%）。

第二法（筛分法）

筛分法是通过合宜孔径的药筛对粉末或颗粒的粒子大小和粒度分布进行评估和分级的方法。一般分为手动筛分法、机械筛分法与~~空气喷射筛分法~~气流筛分法。一般情况下，手动筛分法和机械筛分法适用于测定大部分粒径大于 75 μm 的供试品~~；~~对于粒径较小的供试品，由于其质量较小，在筛分过程中提供的重力不足以克服内聚力和粘附力，使颗粒相互团聚并粘附在筛面上，从而导致预期通过筛面的颗粒被保留，~~对于粒径小于 75 μm 的样品，则应因此~~，采用气流筛分法~~空气喷射筛分法或其他适宜的方法~~更为合适。但是在经方法验证可行的情况下，筛分法也可用于粒径中位值小于 75 μm 的粉末或颗粒。对于只能通过粒度大小进行分类的粉末或颗粒，筛分法是很好的选择。

筛分法需要的样品量大（一般至少需要 25g，取决于粉末或颗粒的密度以及药筛的直径），而且难以筛分易堵塞筛孔的油性或其他粘附性粉末或颗粒。颗粒能否通过筛孔一般取决于颗粒的最大宽度或厚度，而不是颗粒的长度，因此筛分法是一种二维的尺寸估算方法。

除另有规定外，采用机械筛分法测定粒度分布。当供试品难以达到测定终点（如供试品不容易过筛），或需要测定的筛分范围小于 75 μm 时，应考虑使用其他适宜的测定方法。

应控制环境的湿度，避免供试品在筛分过程中吸收或释放水分。如供试品不易吸收或释放水分，则通常可在环境湿度下进行筛分试验，如有特殊要求，应在品种正文中列出。

~~机械筛分法系采用机械方法或电磁方法，产生垂直振动、水平圆周运动、拍打、拍打与水平圆周运动相结合等振动方式。空气喷射筛分法则采用流动的空气流带动颗粒运动。~~

~~筛分试验时需注意环境湿度，防止样品吸水或失水。对易产生静电的样品，可加入 0.5% 胶质二氧化硅和（或）氧化铝等抗静电剂，以减小静电作用产生的影响。~~

1. 筛分法的原理

试验药筛是由金属丝编织而成，其筛孔近似于正方形，固定于无底圆筒形容器的底部。根据药筛的孔径，从小到大依次往上堆叠，供试品放置在最上层的药筛中。在规定的搅动条件下试验，准确地测量各药筛上遗留颗粒及粉末的重量，即可计算出每个药筛尺寸范围所对应颗粒及粉末的百分比。

通常，在供试品中至少有 80% 的颗粒粒径大于 75 μm 的情况下，可采用筛分法测定粒度分布。确定粒度分布所涉及的粒径参数是颗粒将要通过的最小方形孔径的边长。

2. 药筛

本方法所用的药筛符合最新版的国际标准化组织规范 ISO 3310-1（试验筛-技术要求和试验）（见表 1）。除另有规定外，应使用表 1 所列的药筛。

药筛的选择应覆盖供试品中的全部粒度范围。推荐使用一组筛网开孔面积为 $\sqrt{2}$ 级数的药筛。这一组药筛以最粗的药筛为最上层，以最细的药筛为最

下层进行组装。一般使用 μm 或 mm 表示药筛的孔径大小。[注：表中提供的筛号仅供转化使用]。药筛通常是由不锈钢丝制成，也可采用（但较少推荐）黄铜或其他合适的惰性金属丝制成。

药筛的校准 药筛的校准应符合最新版的 ISO 3310-1。在使用之前，应仔细检查药筛是否存在严重变形和断裂，尤其是药筛框架与筛面的接合处。可以对药筛进行目视检查，以估计筛面的平均开孔尺寸和开孔差异性。在评估 212~850 μm 范围的药筛有效孔径时，可采用标准玻璃球。除另有规定外，药筛的校准应在受控的室温和环境相对湿度下进行。

药筛的清洁 一般情况下，应仅使用压缩空气或流动的液体清洁试验筛。如果某些筛孔仍然存在被颗粒堵塞的情况，可采用软刷轻刷以清除颗粒。

3.供试品

除另有规定外，使用直径为 200mm 的药筛时，根据供试品的堆密度，称取供试品 25~100g；使用直径为 76mm 药筛时，供试品取量约为 200mm 药筛的 1/7。可通过称取不同取样量的供试品（如 25、50 和 100g），在同一时间段内采用机械筛分法进行测试，以确定其最合适的取样量。（注：如果取样量为 25g 和 50g 的测试结果接近，但取样量为 100g 时，通过最细药筛的百分比比较低，则说明 100g 的取样量过大。）

如果供试品只有 10~25g，则可以使用相同筛网孔径但直径较小药筛，但需重新确认测定终点。在某些情况下，可能需要更少的取样量（例如，少至 5g）进行测试。对于表观颗粒密度低的供试品，或主要以具有高度等径形状的颗粒组成的供试品，为了避免筛网过度堵塞，采用直径为 200mm 的药筛时，取样量应小于 5g。在验证特定筛分方法的可行性时，应注意筛网堵塞的问题。

如果供试品因湿度的变化容易吸收或损失大量的水分，必须在适当的受控环境中进行试验。如果供试品容易产生静电，则必须仔细观察以确保产生的静电不会影响测试结果，必要时，~~对易产生静电的样品，~~可加入 0.5% 胶质二氧化硅和（或）氧化铝等抗静电剂，以减小静电作用产生的影响。如果上述两种影响都无法消除，应选择其他粒度测定技术。

4.搅动方法

有多种药筛和粉末搅动装置可用于筛分测定。但测试过程中，由于作用于单个颗粒上的力的类型和大小不同，不同的搅动方法可能得到不同的筛分结果。筛分法可以使用机械搅动或电磁搅动的方法，产生垂直振动、水平圆周运动、拍打、拍打与水平圆周运动相结合等振动方式；也可采用空气流带动颗粒运动的方法。如果搅动方法和搅动参数可以改变，测试结果中应标示搅动方法和搅动参数。因为搅动条件的改变会使筛分试验得到不同的结果，在某些情况下可能存在明显的差异而造成测定结果异常。

5.测定终点

测定各药筛上遗留颗粒及粉末的重量，连续两次筛分测定的重量差异不超过5%或重量的差值不超过0.1g（如药筛直径为76mm，则不超过10%），即为测定终点。若某一药筛上遗留重量小于供试品取样量的5%，则该药筛连续两次的重量差异不超过20%。

测定粒度分布时，如果任一药筛上遗留颗粒及粉末的重量超过供试品取样量的50%，除另有规定外，应重新测试，同时应在该药筛的上层增加一个孔径更大的药筛。

6.筛分方法

(1) ~~手动筛分法~~

~~(1) 单筛分法~~ 称取各品种项下规定的供试品，置规定号的药筛中（筛下配有密合的接收容器），筛上加盖。按水平方向旋转振摇至少3分钟，并不时在垂直方向轻叩筛。取筛下的颗粒及粉末，称定重量，计算其所占比例（%）。

~~(2) 双筛分法~~ 取单剂量包装的5袋（瓶）或多剂量包装的1袋（瓶），称定重量，置该剂型或品种项下规定的上层（孔径大的）药筛中（下层的筛下配有密合的接收容器），保持水平状态过筛，左右往返，边筛动边拍打3分钟。取不能通过大孔径筛和能通过小孔径筛的颗粒及粉末，称定重量，计算其所占比例（%）。

(2) ~~机械筛分法~~

~~除另有规定外，取直径为200mm规定号的药筛和接收容器，称定重量，根据供试品的容积密度，称取供试品25~100g，称定每个药筛及接收容器的重量，精确至0.1g。精密称取供试品适量，置最上层（孔径最大的）药筛中~~

(最下层的筛下配有密合的接收容器),筛上加盖。设定振动方式和振动频率,振动5分钟。取各药筛与接收容器,称定重量,根据筛分前后的重量差异计算各药筛上和接收容器内颗粒及粉末所占比例(%)。重复上述操作直至连续两次筛分后符合测定终点的要求。~~各药筛上遗留颗粒及粉末重量的差异不超过前次遗留颗粒及粉末重量的5%或两次重量的差值不大于0.1g;若某一药筛上遗留颗粒及粉末的重量小于供试品取样量的5%,则该药筛连续两次的重量差异应不超过20%。~~完成测定后,计算筛分过程中颗粒及粉末的损失总量,应不超过供试品取样量的5%。

重新取样,重复试验,采用上述各次筛分时间的总和作为单次筛分时间,确认该筛分时间是否符合测定终点的要求。对某种特定样品,如果该终点通过验证,测得的粒度分布在正常的变化范围内,在后续的测定中可以使用单一固定的筛分时间。

如果任一筛网上遗留的颗粒及粉末不是单一粒子而是聚集体,使用机械筛分法较难获得良好的重现性,应选择其它粒度测定方法。

(3) ~~空气喷射筛分法~~气流筛分法

包括空气喷射筛分法和声波筛分法。

空气喷射筛分法 每次筛分时仅使用一个药筛。~~如需测定颗粒大小粒径分布时,应从孔径最小的药筛开始顺序进行。除另有规定外,取直径为200mm规定号的药筛,称定重量,根据供试品的容积密度,称取供试品25~100g~~取供试品适量,置药筛中,筛上加盖。设定压力,喷射5分钟。取药筛,称定重量,根据筛分前后的重量差异计算药筛上颗粒及粉末所占比例(%)。重复上述操作直至连续两次筛分后符合测定终点的要求。~~药筛上遗留颗粒及粉末重量的差异不超过前次遗留颗粒及粉末重量的5%或两次重量的差值不大于0.1g;若药筛上遗留的颗粒及粉末重量小于供试品取样量的5%,则连续两次的重量差异应不超过20%。~~相对机械筛分法,本法常使用更细小孔径的药筛。空气喷射筛分法更适用于只需要测定筛上颗粒及粉末比例或筛下颗粒及粉末比例的情况。

声波筛分法 每次筛分时使用一组筛网。供试品是在垂直振荡的空气柱中被提升,并在特定的脉冲频率下将供试品带回药筛并进行筛分。使用声波

筛分法时，需要将供试品取样量降低至 5g。

对于采用机械筛分法无法获得合适结果的供试品，可以选择空气喷射筛分法和声波筛分法。

空气喷射筛分法和声波筛分法易受供试品在气流中的分散情况影响。当粒子容易粘聚，尤其是容易产生静电的供试品，如果在筛分范围的下限附近（如小于 75 μm ）进行筛分，则难以使供试品在气流中得到良好的分散性。这种情况下，测定终点和确认药筛上的颗粒及粉末是单一粒子而不是聚集体是非常重要的。

7.其他

(1) 为便于结果计算和分析，筛分法的记录数据通常包括供试品取样量、保留在各药筛上和接收容器中的供试品重量、总筛分时间、筛分方法和筛分的各变量参数。

(2) 如果以通过药筛的供试品累计重量来计算粒度分布，选用的药筛范围应包含所有供试品都能通过的筛号。

(3) 如果发现保留在任何一个药筛上的供试品是筛分过程中形成的聚集体，表明筛分结果无效。

第三法（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 0.02~3500 μm 。所用仪器为激光散射粒度分布仪。

1. 对仪器的一般要求

散射仪 光源发出的激光强度应稳定，并且能够自动扣除电子背景和光学背景等的干扰。

采用粒径分布特征值[$d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)$]已知的“标准粒子”对仪器进行评价。通常用相对标准偏差（RSD）表征“标准粒子”的粒径分布范围，当 RSD 小于 50%（最大粒径与最小粒径的比率约为 10:1）时，平行测定 5 次，“标准粒子”的 $d(0.5)$ 均值与其特征值的偏差应小于 3%，平行测定的 RSD 不得过 3%；“标准粒子”的 $d(0.1)$ 和 $d(0.9)$ 均值与其特征值的偏

差均应小于 5%，平行测定的 RSD 均不得过 5%；对粒径小于 10 μm 的“标准粒子”，测定的 $d(0.5)$ 均值与其特征值的偏差应小于 6%，平行测定的 RSD 不得过 6%； $d(0.1)$ 和 $d(0.9)$ 的均值与其特征值的偏差均应小于 10%，平行测定的 RSD 均不得过 10%。

2. 测定法

根据供试品的性状和溶解性能，选择湿法测定或干法测定；湿法测定用于测定混悬供试品或不溶于分散介质的供试品，干法测定用于测定水溶性或无合适分散介质的固态供试品。

湿法测定 湿法测定的检测下限通常为 20nm。

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混悬液；通常可采用物理分散的方法如超声、搅拌等，通过调节超声功率和搅拌速度，必要时可加入适量的化学分散剂或表面活性剂，使分散体系成稳定状态，以保证供试品能够均匀稳定地通过检测窗口，得到准确的测定结果。

只有当分散体系的双电层电位（ ζ 电位）处于一定范围内，体系才处于稳定状态，因此，在制备供试品的分散体系时，应注意测量体系 ζ 电位，以保证分散体系的重现性。

湿法测量所需要的供试品量通常应达到检测器遮光度范围的 8%~20%；最先进的激光粒度仪对遮光度的下限要求可低至 0.2%。

干法测定 干法测定的检测下限通常为 200nm。

通常采用密闭测量法，以减少供试品吸潮。选用的干法进样器及样品池需克服偏流效应，根据供试品分散的难易，调节分散器的气流压力，使不同大小的粒子以同样的速度均匀稳定地通过检测窗口，以得到准确的测定结果。

对于化学原料药，应采用喷射式分散器。在样品盘中先加入适量的金属小球，再加入供试品，调节振动进样速度、分散气压（通常为 0~0.4MPa）和样品出口的狭缝宽度，以控制供试品的分散程度和通过检测器的供试品量。

干法测量所需要的供试品量通常应达到检测器遮光度范围的 0.5%~5%。

【附注】（1）仪器光学参数的设置与供试品的粒度分布有关。粒径大于 10 μm 的微粒，对系统折光率和吸光度的影响较小；粒径小于 10 μm 的微粒，对系统折光率和吸光度的影响较大。在对不同原料和制剂的粒度进行分析时，

目前还没有成熟的理论用于指导对仪器光学参数的设置，应由实验比较决定，并采用标准粒子对仪器进行校准。

(2)对有色物质、乳化液和粒径小于 $10\mu\text{m}$ 的物质进行粒度分布测量时，为了减少测量误差，应使用米氏理论计算结果，避免使用以弗朗霍夫近似理论为基础的计算公式。

(3)对粒径分布范围较宽的供试品进行测定时，不宜采用分段测量的方法，而应使用涵盖整个测量范围的单一量程检测器，以减少测量误差。

表1 药筛汇总表

ISO 标称筛号			中国药典 筛号	ISO 标称筛号			中国药典 筛号
主要 尺寸	补充尺寸			主要 尺寸	补充尺寸		
R 20/3	R20	R 40/3		R 20/3	R20	R 40/3	
11.20mm	11.20mm	11.20mm			600 μm		
	10.00mm			560 μm			
		9.50mm		500 μm	500 μm	500 μm	
	9.00mm				450 μm		
8.00mm	8.00mm	8.00mm			425 μm		
	7.10mm				400 μm		
		6.70mm		355 μm	355 μm	355 μm	
	6.30mm				315 μm		
5.60mm	5.60mm	5.60mm			300 μm		
	5.00mm				280 μm		
		4.75mm		250 μm	250 μm	250 μm	
	4.50mm				224 μm		
4.00mm	4.00mm	4.00mm			212 μm		
	3.55mm				200 μm		
		3.35mm		180 μm	180 μm	180 μm	
	3.15mm				160 μm		
2.80mm	2.80mm	2.80mm			150 μm	六号筛	
	2.50mm				140 μm		
		2.36mm		125 μm	125 μm	125 μm	
	2.24mm				112 μm		
2.00mm	2.00mm	2.00mm	一号筛		106 μm		
	1.80mm				100 μm		
		1.70mm		90 μm	90 μm	90 μm	
	1.60mm				80 μm		
1.40mm	1.40mm	1.40mm			75 μm	九号筛	
	1.25mm				71 μm		
		1.18mm		63 μm	63 μm	63 μm	
	1.12mm				56 μm		
1.00mm	1.00mm	1.00mm			53 μm		
	900 μm				50 μm		
		850 μm	二号筛	45 μm	45 μm	45 μm	
	800 μm				40 μm		
710 μm	710 μm	710 μm			38 μm		
	630 μm						

2023年9月

起草单位：广东省药品检验所

联系电话：020-81853846

复核单位：中国食品药品检定研究院

联系电话：010-58351604

公示稿

红色字体为删除内容，蓝色字体为增订内容