



中国医药工业杂志
Chinese Journal of Pharmaceuticals
ISSN 1001-8255, CN 31-1243/R

《中国医药工业杂志》网络首发论文

题目：口服固体制剂注册型研发中粉体学研究的一般考虑
作者：徐晓宏, 李飞, 付盟, 袁雷, 龚青
收稿日期：2023-09-08
网络首发日期：2023-11-03
引用格式：徐晓宏, 李飞, 付盟, 袁雷, 龚青. 口服固体制剂注册型研发中粉体学研究的一般考虑[J/OL]. 中国医药工业杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/31.1243.R.20231103.1340.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

口服固体制剂注册型研发中粉体学研究的一般考虑

徐晓宏¹, 李飞¹, 付盟¹, 袁雷², 龚青^{1*}

(1 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 2. 沈阳药科大学制药工程学院, 辽宁沈阳 110016)

摘要: 粉体的性质尤其是流动性对固体制剂的开发和制备具有重要意义。认识和掌握物料的粉体学性质, 有助于处方筛选、工艺改进、质量控制、生产等问题的解决。该文通过分析口服固体制剂研发中粉体学方面的常见问题, 并结合审评中接触到的实际案例, 从审评角度提出了口服固体制剂开发中粉体学指标的控制建议, 以为口服固体制剂的制剂研究和注册申报提供一定的参考。

关键词: 粉体学性质; 口服固体制剂; 关键质量属性; 生产工艺

中图分类号: R926 文献标志码: A

Consideration of the Powder Property in the Development of Oral Solid Dosage Forms

Xu Xiaohong¹, Li Fei¹, Fu Meng¹, Yuan Lei², Gong Qing^{1*}

(1. Center for Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100022; 2 School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016)

ABSTRACT: The characteristics of powders, especially their flowability, are of great significance for the development and preparation of solid dosage forms. Gaining a comprehensive understanding and mastery over the powder properties of materials can help solve problems such as formulation screening, process improvement, quality control, and manufacture. This paper analyzes common problems in the development of oral solid dosage forms in terms of powder properties, taking into account the practical scenarios of review and evaluation, and proposes control suggestions for powder property indicators in the development of oral solid dosage forms from the perspective of review and evaluation to ensure product quality. The objective is to offer provide some reference for the manufacture process research and registration application of oral solid dosage forms.

Key Words: powder property; oral solid dosage form; critical quality attribute; production process

大约80%的固体制剂及其生产涉及粉末形式成分^[1], 因此许多制药过程, 包括混合、转移、储存、进料、压制和流化等都涉及粉末处理^[2]。粉体性质, 尤其是流动性对固体制剂的开发和制备具有重要意义, 如物料的流动性可能影响赋形剂和生产工艺的选择。因此, 认识和掌握物料的粉体学性质, 有助于处方筛选、工艺改进、质量控制、生产问题的解决。

粉体学性质研究已成为目前固体制剂审评中常见发补问题。在技术审评过程中, 粉体学研究常存在试验目的不明确、考察指标不合理、研究不够充分、质控指标不全面或者缺失研究等问题。随着 ICH 在我国的推行, 源头控制以及过程控制越来越受到关注, 而目前国内尚无系统性的粉体学研究相关技术指南。本文将结合审评过程中显现的常见粉体学问题, 探讨粉体学性质与固体制剂关键质量属性、生产工艺的相互关系和影响, 提出制剂开发过程中对粉体学研究的一般考虑, 以为固体制剂生产工艺研究提供一些思路和建议。本文仅为个人观点, 如与指导原则和法规文件冲突的应以法规为准。

1 粉体学的特性表征

粉体^[3]是无数个固体粒子的集合体, 其微观性质主要指组成粉体的单个粒子的性质如粒子的大小、形态、比表面积、表面能、表面粗糙度、粒径分布等。这些性质直接影响了粉体流动性, 并决定了粉体的其他性质。粉体宏观性质主要指粉体作为一个集合体的性质如粉体的密度与孔隙率^[4-5]、吸湿性、润湿性、凝聚性、流动性与充填性^[6]、压缩性、以及成形性等。粉体宏观性质受微观性质影响, 与制剂的生产密切相关, 可通过制剂手段改变粉体微观性质, 实现产品质量控制。

上述粉体特性中, 粉体流动性尤为重要。国外药典标准中收录的粉体流动性评价指标包括休止角、压缩度(卡尔指数)、Hanusner比(Hanusner ratio, HR)、流出速度和剪切池法等。除流出速度暂无可接受标准外, 其余指标与粉体流动特性分类如表1、2所示。由于影响因素较多, 准确表征粉体流动性目前仍存在困难。

表1 粉体流动特性的评价指标

Tab.1 Evaluation Indexes of Powder Flow Characteristics

流动特性	休止角/ (°)	压缩度/%	HR
非常好	25~30	≤10	1.00~1.11
好	31~35	11~15	1.12~1.18
较好	36~40	16~20	1.19~1.25
尚可	41~45	21~25	1.26~1.34
差	46~55	26~31	1.35~1.45
非常差	56~65	32~37	1.46~1.59
极差	>66	>38	>1.60

表2 剪切池法评价粉体流动性

Tab.2 Evaluation of Powder Flow Characteristics by Shear Pool Method

流动因子 (FF)	流动性
<2	具有较强的内聚力, 不流动
2~4	黏着
4~10	可以流动
>10	自由流动

上述表征方法均可用于评价粉体流动性,其中休止角是检验粉体流动性效果较简便的方法,但因涉及主观因素导致重现性差,对生产的指导意义有限;压缩度和HR与产品的堆密度、振实密度直接相关,是同一组数据的不同表达方式,具有较好的重现性;而剪切池法^[7]是一种可量化、重现性好的方法,可以直接反映粉体粒子的力学特征,能确定粉体中颗粒的大小、形态、含水量对流动性的影响。在粉体学研究中,推荐使用重现性较好且简单易操作的堆密度和振实密度作为主要考察指标。

2 目标产品特性与粉体学性质的关系

物料的粉体学研究对固体制剂的开发具有重要的指导作用,粉体学性质与制剂质量属性之间的关系见表3。

表3 口服固体制剂质量属性与粉体学性质的关系
Tab.3 Relationship between the Quality Properties of Oral Solid Dosage and the Powder Characteristics

制剂质量属性	影响产品质量的粉体学性质	影响程度
外观	成形性	一般
片重差异	流动性与充填性、粒度分布	
硬度	压缩性	重要
脆碎度	压缩性	
水分	吸湿性	
溶出度/溶出曲线	粒径分布	
含量	密度与孔隙率、流动性与充填性、粒度分布	非常重要
含量均匀度	粒径分布、流动性	

3 制剂工艺研究中的粉体学性质控制

固体制剂工艺中,通过对各种粉体进行加工,改变粉体性质,以达到顺利生产的目的。在产品开发过程中,对中间产品粉体学性质研究不足不但可能会影响对产品质量的整体判断,也可能在后期产品放大生产时,因缺乏必要的质量桥接,导致产品出现质量问题。

表4以片剂为例,按生产顺序列出了所有单元操作,呈现了输入物料属性和生产工艺参数对中间产品和终产品(即输出物料)质量属性(尤其是粉体学性质)的影响。

表4 生产工艺对产品质量的影响
Tab.4 Effects of Production Processes on Products Quality

生产设备	输入的工艺参数	输入物料属性	生产工序	输出物料的性质
粉碎机	粉碎速度、筛网目数	①原料药: 粒度、晶型、含水量、黏度、稳定性; ②辅料粒度和粒度分布、黏	原辅料前处理	①原料药: 粒度及粒度分布、晶型、流动性、黏度、含

		度、含水量		水量、引湿性等 ②辅料：流动性、黏度、含水量、粒度及粒度分布等
湿法混合制粒机	搅拌桨转速、剪切刀转速、预混时间、黏合剂的加液时间和加入方式、制粒时间等	上一工序的①原料药的粒度、晶型、流动性、黏度、含水量 ②辅料：流动性、黏度、含水量、粒度及粒度分布 ③黏合剂（辅料）的种类、加入量	湿法制粒	颗粒的紧实度、大小、黏性、水分等
摇摆制粒机	筛网目数、整粒刀转速	上一工序制备的颗粒大小、结实度、黏性	湿整粒	湿颗粒大小、结实度、粒度分布等
沸腾干燥机	进风风量、进风温度、进风湿度、反吹频率等	上一工序颗粒大小、结实度等	沸腾干燥	颗粒大小及粒度分布、堆密度、水分等
提升整粒机	筛网目数、整粒刀转速	上一工序的颗粒大小及粒度分布、堆密度、水分等	干整粒	粒径大小和粒度分布、水分、堆密度、流动性(如休止角、卡尔指数等)等
混合机	混合转速和时间、加料顺序、搅拌器类型	上一工序颗粒粒径大小和粒度分布、水分、堆密度、流动性等以及外加辅料的密度、粒度、粒度分布、堆密度、水分、流动性等	总混合	颗粒含量均匀性、大小和粒度分布、密度、堆密度、水分以及流动性等
压片机	压片机类型、压片压力（预压力/主压力）、压片速度、进料速度和进料方式（是否有强饲）、料斗填充量等	上一工序的颗粒含量均匀性、颗粒大小及粒度分布、堆密度、水分、可压性、流动性等	压片	片剂的表面光洁度、含量、含量均匀度、溶出度、片重差异、脆碎度、硬度等

下文将对口服固体制剂生产过程中粉体学控制展开讨论，当采用不同生产工艺时，建议参考 ICH Q9^[8]进行风险评估，综合考虑原辅料的性质、生产工艺和

重要^[9]。

3.1.1 原料药的控制

粒径是粉体的重要性质，可能会显著影响溶解度、密度、流动性。ICH Q6A^[10]中提出了拟定原料药粒度标准的决策树，对于固体制剂，当原料药的粒度对溶出