

人用药品注册技术要求国际协调会

一致性指导原则草案

关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议

-粉末的堆密度和拍实密度测定法

**Q4B 附录13**

现行第二阶段版本

2010年6月9日

*在ICH进程第二阶段，经ICH专家工作组同意，由ICH指导委员会将一致性指南文件草案递交给ICH三方（欧盟、日本和美国）药政管理当局，根据所在国家或地区的程序征求内部和外部意见。*

## Q4B附录13

### 文件历史

#### 现行第二阶段版本

Q4B 附录13	第二阶段，获得指导委员会批准并公开征求意见。	2010年6月9日
----------	------------------------	-----------

关于ICH区域内药典附录的评价及建议  
-粉末的散装密度和振实密度测定法  
Q4B 附录13

ICH一致性指导原则草案

2008年11月13日，进入ICH进程第二阶段，公开征求意见

目录

1. 前言 .....	1
2. Q4B 成果 .....	1
2.1 分析方法 .....	1
2.2 判定标准 .....	1
3. 附录的实施时间 .....	1
4. 对实施附录的考虑 .....	1
4.1 总体考虑 .....	1
4.2 美国食品药品监督管理局（FDA）的考虑 .....	1
4.3 欧盟（EU）的考虑 .....	2
4.4 日本厚生劳动省（MHLW）的考虑 .....	2
4.5 加拿大卫生部的考虑 .....	2
5. 用于 Q4B 评价的参考文献 .....	2



# 关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议

## -粉末的散装密度和振实密度测定法

### Q4B 附录 13

#### 1. 前言

本附录是Q4B对药典附录粉末的散装密度和振实密度测定法协调的成果。

推荐文本由药典协调组（PDG）提出。

#### 2. Q4B成果

##### 2.1 分析方法

经Q4B专家工作组（EWG）审核，ICH指导委员会建议，欧洲药典附录2.9.34（粉末的散装密度和振实密度测定法）、日本药典附录3.01（粉末的散装密度和振实密度测定法）和美国药典附录<616>（粉末的散装密度和振实密度测定法）中各自规定的分析方法在ICH区域中具有同等效力。

2.1.1 散装密度检查方法2中，杯子的体积应为 $16.39 \pm 0.20$ 毫升（mL）。

2.1.2 振实密度检查方法3中，应在结果中注明包括振实高度在内的测试条件。

2.1.3 测定粉末的可压缩性时，如果以 $V_{10}$ 计，结果中应明示。

##### 2.2 判定标准

审核后的文本中未包括判定标准。

#### 3. 附录的实施时间

当本附录在某一地区实施时（进入ICH第五阶段的管理进程），即可在该地区使用。各地区的实施时间可以不同。

#### 4. 对实施附录的考虑

##### 4.1 总体考虑

当申请者或生产企业将其现有方法变更为经Q4B审核并已实施的药典方法时（参见本附录第2.1节），应按照当地有关备案型变更的有关规定，处理相关的变更说明、变更和/或事先的审批程序。

##### 4.2 美国食品药品监督管理局（FDA）的考虑

基于上述建议，并结合本附录的相关规定，可认为本附录第2.1节的中相关药典文本具有

---

同等效力。但是，不论该方法源自何处，FDA都可能会要求企业证明其所选方法的合理性并适用于某一特定的物料或产品的质量控制。

#### **4.3 欧盟（EU）的考虑**

基于上述互认声明，当符合本附录规定的条件时，在上市许可申请，再注册申请或变更申请中，欧盟药品管理当局允许申请者采用附录第2.1节所述其它药典的相应方法，认为同样满足欧洲药典附录2.9.34的要求

#### **4.4 日本厚生劳动省（MHLW）的考虑**

当符合本附录规定的条件时，本附录第2.1节中各药典的文件具有同等效力。当本附录在日本实施时，MHLW将在通告中规定具体的实施要求。

#### **4.5 加拿大卫生部的考虑**

在加拿大，当符合本附录规定的条件时，本附录第2.1节所述的相关药典具有同等效力。

### **5. 用于Q4B评价的参考文献**

**5.1 PDG 5B阶段签发的文件（Rev..1\_Corr.1）：** Japanese Pharmacopoeial Forum, Volume 18, number 3 (September 2009).

**5.2 与本附录散装密度和振实密度检查相关的药典参考文献有：**

**5.2.1** European Pharmacopoeia (Ph. Eur.): Supplement 6.8 to Ph.Eur. 6th Edition (official July 2010), Bulk Density and Tapped Density of Powders (reference 07/2010:20934);

**5.2.2** Japanese Pharmacopoeia (JP): 3.01 Determination of Bulk and Tapped Densities as it will appear in the JP Sixteenth Edition (March 31, 2011. The draft English version of the JP text provided by MHLW is appended (see Appendix A);

**5.2.3** United States Pharmacopeia (USP): <616> Bulk Density and Tapped Density of Powders, USP 33 Reissue (published April 2010 and official October 1, 2010)

## 附件 A

### 由MHLW提供的JP16英文版草案

#### 3.01 散装密度与振实密度的测定法

变更为:

本测定法是与欧洲药典及美国药典协调后的文本，本文件中未协调的部分用符号(♦,)标出。

♦ 散装密度和振实密度测定法是一种分别在疏松和振实包装条件下，测定粉末状药物的散装密度和振实密度的方法。疏松包装是将粉末状样品倾注到容器中并不加任何压紧措施的一种填充状态；振实包装是指盛有粉末的容器，在规定高度、以恒定的跌落速度条件下反复被振实，直至容器中样品的表观体积几乎恒定后的一种的填充状态。♦

#### 散装密度

粉末的散装密度是指未经振实的粉末状样品的质量与样品体积（包括颗粒间空隙体积）的比值。因此，散装密度的数值由粉末颗粒的密度及粉末层中颗粒的空间排列决定。尽管国际单位为千克/立方米( $1 \text{ g/mL} = 1000 \text{ kg/m}^3$ )，由于在测量中是使用量筒，因此散装密度的单位为克/毫升( $\text{g/mL}$ )。散装密度也可用克/立方厘米( $\text{g/cm}^3$ )表示。

粉末的疏松程度取决于样品的制备、处理和储存方法，也就是样品是怎样处置的。颗粒经过倾注后会产生不同的散装密度，即散装密度会在一定范围内变动，而且，对粉体层的任何扰动都会导致散装密度的变动。因此，很难获得再现性良好的粉末的散装密度，在报告结果时必须说明是如何进行测定的。

粉末的散装密度可通过下列三种方法进行测定：

方法1：通过对已知质量的粉末样品（可过筛）在刻度量筒中的体积测量，而获得散装密度。

方法2：对经过容量计并进入杯子中，已知体积的粉末的质量进行测定，而获得散装密度。

方法3：对经过容量计并进入量杯中，已知体积的粉末的质量进行测定，而获得散装密度。

推荐使用方法1和方法3。

---

## 方法1:刻度量筒法

### 测定法

将测定所需的足量粉末通过孔径不大于1.0mm的筛，必要时可将储存中形成的团聚物打碎；操作中的动作必须轻缓，以免改变物料的性质。在一个干燥的250ml刻度量筒中（精确到2ml），在无压紧的条件下，缓缓倾入精密称定至0.1%的供试品约100g（m），必要时可在未经压紧的条件下，将粉末层水平，读取最接近的刻度值作为未经处理的表观体积( $V_0$ )。按照 $m/V_0$ 的公式计算散装密度（g/ml）。一般地，在测定该参数时应进行平行测定。

如果粉末的密度过低或过大，以致于供试品的散装表观体积大于250ml或小于150ml，就不能采用100g作为供试品量。因此，需要选择其他的重量作为供试品，使其表观体积在150~250ml范围内（表观体积应不小于量筒总体积的60%）；应在测定结果中给出供试品的重量。

对于表观体积在50~100ml范围内的供试品，应使用能精确到1ml的量筒。在测定结果中给出量筒的标示值。

## 方法 2:容量计法

### 装置

装置<sup>1</sup> (图 3.01-1) 包括一个顶部配有筛（孔径为1.0mm）的漏斗。漏斗口下接一个装有4块玻璃挡板的消能箱，当粉末下落通过时会滑过并与挡板碰撞。在消能箱的底部装有一个漏斗，通过该漏斗，粉末可直接倾注到接收杯中。可采用圆筒状接收杯（体积为 $25.00 \pm 0.05$  mL，内部直径为 $30.00 \pm 2.00$  mm）或方形接收杯（体积为 $16.39 \pm 0.20$  mL，内部直径为 $25.4 \pm 0.076$  mm）。

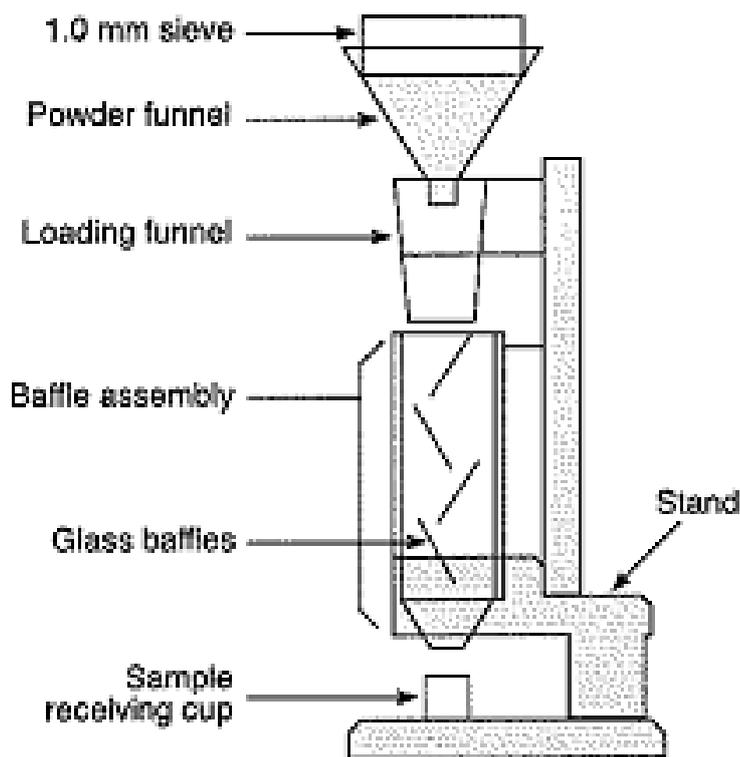


Figure 3.01-1. Volumeter

1 装置(the Scott Volumeter) 符合ASTM 329 90标准.

Sieve 筛

Powder funnel 料斗

Loading funnel 上料漏斗

Baffle assembly 消能装置

Glass baffles 挡板

Sample receiving cup 样品接收杯

Stand 架子

Volumeter 容量计

### 测定法

取过量的粉末，使其流经装置后倾注到底部的样品接收杯中并直至溢出，使用方形杯时，应最少取 $25\text{ cm}^3$ 的粉末，当使用圆筒接收杯时，应最少取 $35\text{ cm}^3$ 的的粉末。

小心地用垂直于接收杯上表面的刮板，轻轻地刮去接收杯中多余的粉末，注意刮板与接收杯表面保持垂直，避免压紧或过多地除去杯中的粉末。除去杯子边缘及外部的所有物料然后测定粉末的质量（ $m$ ）并准确到0.1%。按照 $m/V_0$ 的公式计算散装密度（ $\text{g/ml}$ ）， $V_0$ 是接收杯的体积。

采用三份不同的粉末样品进行测定，记录三次测定结果的平均值。

### 方法 3: 量杯法

#### 装置

该装置包括一个100ml的不锈钢圆筒，其尺寸见图 3.01-2.

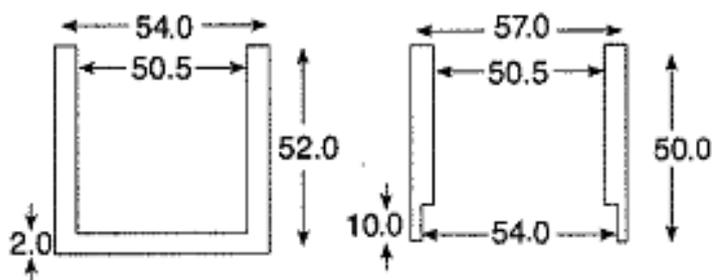


Figure 3.01-2. Measuring vessel (left) and cap (right)  
Dimensions in mm

图 3.01-2. 量杯（左）及杯盖（右），尺寸单位为mm。

#### 测定法

将测定所需的足量粉末通过孔径不大于1.0mm的筛，必要时可将储存中形成的团聚物打碎；使样品自由地倾注到量杯中并直至溢出。按照方法2中的操作小心地刮去量杯顶部多余的粉末。根据预先称定的空量杯的质量，采用减重法计算粉末的质量（ $m_0$ ）并精确到0.1%。按照 $m/100$ 的公式计算散装密度（g/ml），取三份不同的粉末样品测定，记录三次测定结果的平均值。

#### 振实密度

振实密度是将容器中的粉末样品经过机械振实后获得的加强型散装密度。

振实密度是通过对盛有粉末样品的刻度量筒或量杯进行机械振实后获得的参数。在观察粉末的起始体积或质量后，对量筒或量杯进行机械振动，直至粉末体积或质量几乎不再变化，记录此时的体积或质量。通过将量筒或量杯升高后，按照下列三种方法，依靠其自身重量坠落一定距离从而实现机械振实。为尽量在振实过程中粉体的损失，推荐使用可旋转量筒或量杯的装置。

#### 方法1

##### 装置

本装置包括下列部分 (图3.01-3):

- 一个 250 mL的刻度量筒 (精确到2 mL) , 质量为  $220 \pm 44$  g.
- 一个可在1分钟内, 从  $3 \pm 0.2$  mm的高度实现 $250 \pm 15$ 次振实运动的装置, 或者可在1分钟内, 从  $14 \pm 2$  mm的高度实现 $300 \pm 15$ 次振实运动的装置, 质量为 $450 \pm 10$  g的刻度量筒底座及固定器。

### 测定法

按照上述操作测定散装体积( $V_0$ ).

将量筒固定在固定器上, 对同一份粉末样品进行10次、500次及1250次振实, 读出相应的体积  $V_{10}$ ,  $V_{500}$  和  $V_{1250}$  并精确到最小刻度。如果 $V_{500}$  与 $V_{1250}$  的差值小于2 mL,  $V_{1250}$  就是振实体积。如果 $V_{500}$  与 $V_{1250}$  的差值大于2 mL, 按照前1250次振实的条件, 再重复振实直至两次测量值之差小于2mL。对于某些粉末, 经过验证后也可减少振实的次数。按照 $m/V_f$ 的公式计算振实密度(g/mL),  $V_f$ 是最终的振实体积。一般地, 在测定该参数时应进行平行测定。在结果中注明跌落高度。如果不能采用100g供试品进行检测, 可减少检测量并使用适当的质量为 $130 \pm 16$  g的100mL刻度量筒 (精确到1mL), 将其安装在质量为 $240 \pm 12$  g的固定器上。

应在测定结果中给出调整后的检测条件。

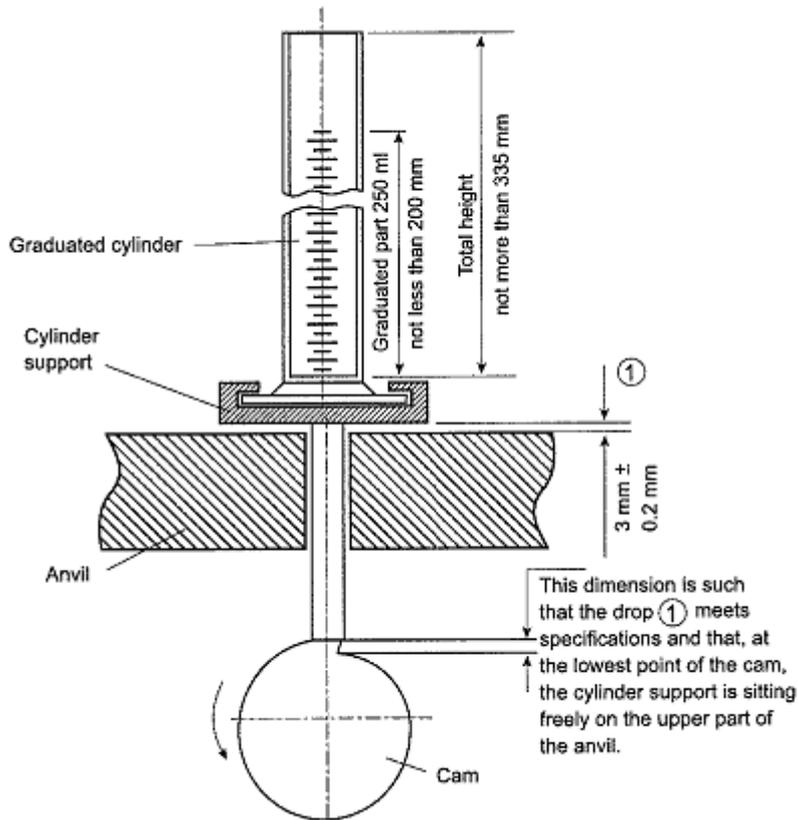


Figure 3.01-3.

Graduated cylinder 刻度量筒	not less than 200mm 不超过200mm
Graduated part 刻度部分	total height 冲程高度
Cylinder support 量筒底座	not less than 335mm 不超过335mm
Anvil 轴承 cam 凸轮	

This dimension is such that the drop ① meets specifications and that, at the lowest point of the cam, the cylinder support is sitting freely on the upper part of the anvil.

本尺寸就是要使冲程①符合规定，并且在凸轮的最低点，量筒的底座能够自由地位于轴承的上部。

## 方法2

### 测定法

除机械装置提供的是  $3 \pm 0.2 \text{ mm}$  落差，每分钟250次振实运动外，按照方法1项下步骤测定。

### 方法3

#### 测定法

按照散装密度量杯法项下步骤测定，配有图3.01-2所示的盖子。采用适当的振实密度测定仪，每分钟将配有盖的量杯提升50-60次。振实200次后，除去量杯盖并按照散装密度测定3法项下的步骤，小心地刮去量杯中多余的粉末。再振实400次，如果再振200次和400次之间的质量差异超过2%，需要继续振实200次，直至两次测定之间的质量差异不超过2%。按照 $m_f/100$ 的公式计算振实密度(g/mL)， $m_f$ 是量杯中粉末的质量。分别取三份粉末样品进行测定，记录三次测定结果的平均值。应在测定结果中注明振实冲程高度。

#### 测定粉末的可压性

因为颗粒间的相互作用影响粉末的疏松程度的同时，也影响粉末流动性。散装密度及振实密度间的比较，能够度量这些相互作用对给定粉末的相对重要性。这种比较通常用压缩系数或Hausner 比值表示粉末的流动性。

压缩系数与Hausner比值是对按上述方法进行压缩的粉末属性进行描述的参数，

因此，这两个参数能够评价对粉末进行处置的能力，也能对颗粒间相互作用的相对重要性进行评价。对于自由流动的粉末，这些相互作用不重要，散装密度和振实密度在数值上将比较接近。对流动性差的物料，通常颗粒间的相互作用也更大，散装密度和振实密度间的差异也更大。可以用压缩系数及Hausner比值反映上述差异。

压缩系数:

$$100 (V_0 - V_f) / V_0$$

$V_0$ : 未经处理的表观体积

$V_f$ : 最终振实后的体积

Hausner 比值:

$$V_0 / V_f$$

根据物料的性质，在压缩系数测定时可将 $V_0$ 用 $V_{10}$ 替代。当采用 $V_{10}$ 时，应在结果中清楚地注明。