

中图分类号: R917; R972+.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)01-0083-03  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.01.015



## 微粉化非诺贝特粒度及粒度分布研究\*

付志玲<sup>1</sup>, 杨楠楠<sup>1</sup>, 刘佩<sup>2</sup>, 白秀秀<sup>1</sup>, 尚斌<sup>1</sup>, 李霞<sup>2△</sup>

(1. 西安汉丰药业有限责任公司, 陕西 西安 710500; 2. 陕西省食品药品检验研究院, 陕西 西安 710065)

**摘要:**目的 建立测定微粉化非诺贝特粒度的方法。方法 进样前用5号标准药典筛进行预分散,检测仪器为Mastersizer 3000型激光粒度仪,检测方法为干法,颗粒类型为非球形,进样量为0.20 g,折射率为1.53,颗粒吸收率为0.01,背景测试时间为10 s,样品测试时间为8 s,测量次数为1次,遮光度为1%~5%,分散气压为1.50 bar,振动进样速率为50%,文丘里管类型为标准文丘里管,料斗间隙为1.00 mm,分析模型为通用型。结果 重复性、耐用性试验结果的RSD均小于8%。3批样品的累积粒度分布达到10%,50%,90%时对应的粒径( $D_{10}$ ,  $D_{50}$ ,  $D_{90}$ )分别为2.30~2.36  $\mu\text{m}$ 、5.33~5.35  $\mu\text{m}$ 、10.56~10.69  $\mu\text{m}$ 。结论 所建立的方法操作简单、快捷,能满足微粉化非诺贝特生产过程中的快速检测,且重复性、耐用性均良好,适用于该产品的粒度控制。

**关键词:**非诺贝特;微粉化;激光粒度仪干法;粒度分布

### Particle Size and Particle Size Distribution of Micronized Fenofibrate

FU Zhiling<sup>1</sup>, YANG Nannan<sup>1</sup>, LIU Pei<sup>2</sup>, BAI Xiuxiu<sup>1</sup>, SHANG Bin<sup>1</sup>, LI Xia<sup>2△</sup>

(1. Xi'an Hanfeng Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi 710500, China; 2. Shaanxi Institute for Food and Drug Control, Xi'an, Shaanxi 710065, China)

**Abstract: Objective** To establish a method for the determination of the particle size of micronized fenofibrate. **Methods** Pre-dispersion was performed by the No. 5 standard pharmacopoeia sieve before injection. The detection instrument was Mastersizer 3000 laser particle size analyzer, and the detection method was dry. The particle type was non-spherical, the injection volume was 0.20 g, the refractive index was 1.53, the particle absorption rate was 0.01, the background testing time was 10 s, the sample testing time was 8 s, the measurement frequency was one time, the light shielding degree was in the range of 1% - 5%, the dispersion pressure was 1.50 bar, the vibration injection rate was 50%, the Venturi tube type was a standard Venturi tube, the hopper gap was 1.00 mm, and the analysis model was universal. **Results** The RSDs of the repeatability and durability test results were both lower than 8%. When the cumulative distribution particle size of the three batches of samples reached 10%, 50%, and 90%, the corresponding particle sizes ( $D_{10}$ ,  $D_{50}$ ,  $D_{90}$ ) were 2.30 - 2.36  $\mu\text{m}$ , 5.33 - 5.35  $\mu\text{m}$ , and 10.56 - 10.69  $\mu\text{m}$ , respectively. **Conclusion** The established method is simple and fast, which can meet the rapid detection requirements in the production process of micronized fenofibrate. It has good repeatability and durability, which is suitable for particle size control of the product.

**Key words:** fenofibrate; micronization; laser particle size analyzer dry method; particle size distribution

非诺贝特为白色或类白色结晶性粉末状的调血脂药,用于治疗成人饮食控制效果不佳的IIa型高胆固醇血症、内源性高甘油三酯血症等,主要制剂类型为片剂和胶囊剂<sup>[1]</sup>。因其属生物药剂学分类系统(BCS)II类药物,具有溶解度低、渗透性高、几乎不溶于水的特点,其口服生物利用度差,仅为20%~25%<sup>[2]</sup>。将非诺贝特进行微粉化处理,增加其与溶液接触的比表面积,可提高其口服生物利用度<sup>[3]</sup>。同时,非诺贝特的粒度、分布情况直接影响药物的溶出度,与药物的体内吸收、临床疗效密切相关,是制剂生产过程中的重要监测指标<sup>[4]</sup>。近年来,随着生产技术的提升,非诺贝特超微粉碎后累积粒度分布达到90%时对应的粒径( $D_{90}$ )为10  $\mu\text{m}$ ,为

提升其制剂的生物利用度提供了先决条件。目前,粒度测定方法主要有筛分法、沉降法、激光衍射法等<sup>[5-7]</sup>。传统的筛分法和沉降法的灵敏度和精确度受限,无法测定10  $\mu\text{m}$ 级别的微粉。激光衍射法则以其适用范围广、操作简便、粒度测定范围宽、准确度和重复性高等优点被迅速推广,可实现微粉粒度的精确测定<sup>[8-11]</sup>。本研究中采用激光粒度仪,以累积粒度分布达到10%,50%时对应的粒径( $D_{10}$ ,  $D_{50}$ )及 $D_{90}$ 为指标对微粉化非诺贝特粒径测量中的多个影响因素进行研究,确定了激光衍射法测定微粉化非诺贝特粒度分布的最佳参数,并结合扫描电子显微镜(SEM)进行验证。现报道如下。

\*基金项目:陕西省科学技术厅秦创原“科学家+工程师”队伍建设项目[2022KXJ-110]。

第一作者:付志玲,女,硕士研究生,工程师,研究方向为药物分析与检测,(电子信箱)fuzhiling007@163.com。

△通信作者:李霞,女,硕士研究生,研究员,研究方向为药品检验及质量标准,(电子信箱)sharilly\_0\_0@163.com。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

Mastersizer 3000 型激光粒度仪, Aero S 型干粉分散器, Mastersizer 3000 型粒度分析软件, 干法进样器, 均购自英国 Malvern 公司; 5号标准药典筛(浙江省绍兴市上虞区道墟大亨桥化验仪器厂, 内径为 180  $\mu\text{m}$ ); ZEISS Sigma 300 型扫描 SEM(德国 Carl Zeiss AG 公司); AL104 型电子天平(梅特勒-托利多仪器 <上海> 有限公司, 精度为 0.0001 g)。

### 1.2 试药

非诺贝特(江苏恩华药业股份有限公司, 批号分别为 W-F51-20200610-01, W-F51-20200210-01, W-F51-20200109-01, 编号为 S1-S3)。

## 2 方法与结果

### 2.1 检测方法建立

样品前处理: 粒度测量结果准确的关键在于样品分散均匀。微粉化非诺贝特易团聚, 进样前须将样品预分散, 使大的团聚块均匀分散, 且不损伤微粉颗粒。预检筛考察 4号(65目)以上的标准药典筛的结果显示, 5号标准药典筛(80目)的分散效果最佳。故选择 5号标准药典筛进行样品前处理。

测定方法: 非诺贝特粒径越小越会加剧微粉团聚, 且分散方式、分散程度均会直接影响整体的粒度分布和测量结果。同时, 非诺贝特不溶于水, 且在水中分散不均匀, 其微粉化后在水中更易团聚, 呈聚结状漂浮于水面, 无法通过搅拌分散, 难以形成稳定的分散体系直接用于粒度分布测量。故选择激光粒度仪干法测定, 有助于生产过程中的即时检测, 且操作简单、快捷。

进样量: 进样量为激光粒度仪干法测定的重要参数, 可有效控制送料托盘的振动进样速率, 避免团聚, 使样品以合适的速率均一进入检测池, 保证检测结果的均一性。2020年版《中国药典(四部)》通则 0982 粒度和粒度分布测定法<sup>[12]</sup>规定, 干法测定结果的遮光度通常为 0.5%~5.0%。为达到最佳遮光度, 分别考察了进样量为 0.05, 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50 g 时的遮光度。结果显示, 进样时不使用滚珠, 进样量为 0.20 g, 振动进样速率为常规的 50% 时, 遮光度较理想(为 3%)。故进样量选择 0.20 g。

分散气压: 对于粒度较小的颗粒, 分散状态是决定测量结果准确度的关键因素, 而分散气压又直接影响分散状态。固定测定参数, 分别考察了分散气压为 0.50, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 3.00 bar 时对样品分散及测定结果的影响, 以分散气压为横坐标( $X$ , bar)、粒度为纵坐标( $Y$ ,  $\mu\text{m}$ )作图。结果显示, 粒度随分散气压的增大而减小, 但分散气压过大至超过微粒可接受的耐压

程度会加剧微粒间的相互碰撞, 从而使微粒破碎、粒度变小。综合评估, 本品在分散气压为 1.0~2.0 bar 时的结果较稳定。故分散气压选择 1.5 bar。详见图 1。

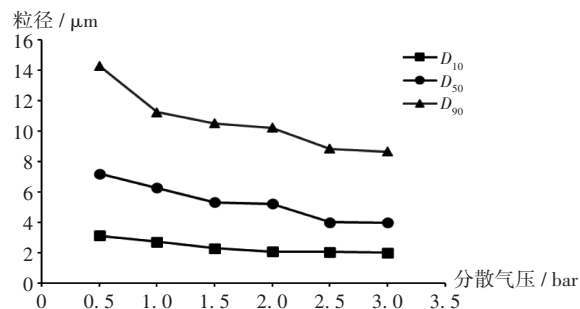


图1 分散气压对粒度测定结果的影响

Fig. 1 Effect of dispersion air pressure on particle size measurement results

其他参数: 第 40 版《美国药典》<429> 要求, 粒度分布  $D_{50}$  的 RSD 应小于 10%,  $D_{10}$  和  $D_{90}$  的 RSD 应不超过 15%<sup>[13]</sup>。 $D_{50} < 10 \mu\text{m}$  时, 其 RSD 的最大允许值可放宽 1 倍。固定测定参数, 分别考察了不同文丘里管(标准文丘里管、高能文丘里管)对测定结果的影响。结果显示, 标准文丘里管、高能文丘里管的测定结果一致, 且分散气压、进样时间、折射率等结果的 RSD 均符合要求。故选择标准文丘里管。

计算结果模型: Mastersizer 3000 型粒度分析软件的单峰模型(窄峰模型)仅适用于粒度分布较窄时, 而微粉化非诺贝特粒度分布相对较宽。故选择通用模型。

检测方法: 综合 2.1 项下考察结果, 确定检测方法如下。检测方法: 干法; 颗粒类型: 非球形; 进样量: 0.20 g; 折射率: 1.53; 颗粒吸收率: 0.01; 背景测试时间: 10 s; 样品测试时间: 8 s; 测量次数: 1 次; 遮光度: 1%~5%; 分散气压: 1.50 bar; 振动进样速率: 50%; 文丘里管类型: 标准文丘里管; 料斗间隙: 1.00 mm; 分析模型: 通用型。

### 2.2 方法学考察

重复性试验: 取同一批(编号为 S1)样品适量, 按 2.1 项下方法重复测定 6 次。结果见表 1, 典型图谱见图 2, 表明方法重复性良好。

表 1 重复性试验结果

Tab. 1 Results of the repeatability test

累积分布 粒径	粒径( $\mu\text{m}$ )						$\bar{X}$	RSD(%)
	1	2	3	4	5	6		
$D_{10}$	2.30	2.32	2.28	2.28	2.27	2.28	2.29	0.80
$D_{50}$	5.33	5.37	5.32	5.30	5.29	5.31	5.32	0.53
$D_{90}$	10.51	10.62	10.54	10.42	10.43	10.52	10.51	0.71

耐用性试验: 分散气压、振动进样速率均为激光粒度仪干法检测的重要参数。按 2.1 项下测量条件固定参数, 分别考察不同分散气压(1.4, 1.5, 1.6 bar)和不同振动进样速率(40%, 50%, 60%)对测定结果的影响。

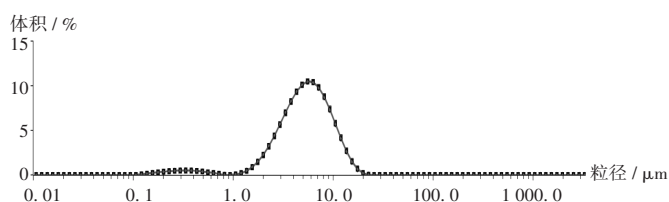


图2 方法重复性粒径分布

Fig. 2 Particle size distribution of the method repeatability

表2 耐用性试验粒径考察结果

Tab. 2 Investigation results of the particle size by the durability test

累积分布粒径	分散气压				进样速率			
	1.4 bar ( $\mu\text{m}$ )	1.5 bar ( $\mu\text{m}$ )	1.6 bar ( $\mu\text{m}$ )	RSD(%)	40% ( $\mu\text{m}$ )	50% ( $\mu\text{m}$ )	60% ( $\mu\text{m}$ )	RSD(%)
$D_{10}$	2.34	2.29	2.23	2.41	2.29	2.29	2.26	0.76
$D_{50}$	5.40	5.32	5.21	1.80	5.34	5.32	5.26	0.78
$D_{90}$	10.61	10.52	10.31	1.47	10.53	10.52	10.48	0.25

结果遮光度分别为3.17%, 3.13%, 3.20%和2.78%, 3.13%, 2.83%[均在理想遮光范围内(0.5%~5.0%)], 粒径见表2,表明方法耐用性良好。

### 2.3 样品测定结果

取3批(编号为S1-S3)样品各适量,按2.1项下方法测定样品粒径,结果见表3。并用SEM扫描同一批(编号为S1)样品,结果显示,微粉化非诺贝特均为非球形。详见图3。

表3 3批样品粒径分布测定结果( $\mu\text{m}$ ,  $n=3$ )

Tab. 3 Determination results of the particle size distribution of three batches of samples ( $\mu\text{m}$ ,  $n=3$ )

编号	$D_{10}$	$D_{50}$	$D_{90}$
S1	2.30	5.34	10.56
S2	2.36	5.35	10.56
S3	2.31	5.33	10.69

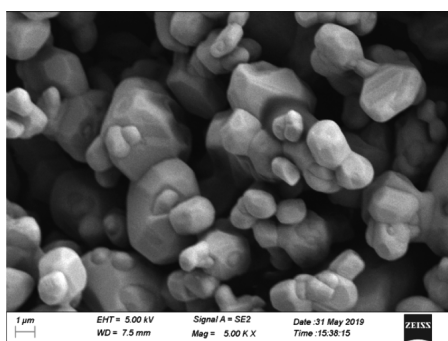


图3 微粉化非诺贝特扫描电子显微镜图( $\times 5000$ )

Fig. 3 SEM image of micronized fenofibrate ( $\times 5000$ )

### 3 讨论

微粉化对提升非诺贝特制剂的口服生物利用度起关键作用<sup>[14-15]</sup>,故高效、快速、准确地测定微粉化非诺贝特的粒度分布有助于促进非诺贝特制剂的升级研究。非诺贝特不溶于水,在水中分散不均匀,微粉化后

在水中无法通过搅拌分散,难以形成稳定状态的分散体系用于粒度分布测定,故本研究中建立了激光粒度仪干法测定微粉化非诺贝特粒度分布的方法,并考察了不同样品前处理、进样量、振动进样速率、分散气压对测定结果的影响,最终确认2.1项下测量参数。所建立的方法操作简单、快捷,能满足微粉化非诺贝特生产过程中的快速检测,且重复性、耐用性均良好,适用于该制剂的粒度控制。

### 参考文献

- [1] AGATA G, ALINA W, BOZENA K, et al. Phase diagram and dissolution studies of the fenofibrate - acetylsalicylic acid system[J]. J Therm Anal Calorim, 2011, 104: 1195 - 1200.
- [2] JIA Z R, LIN P, XIANG Y, et al. A novel nanomatrix system consisted of colloidal silica and pH - sensitive polymethylacrylate improves the oral bioavailability of fenofibrate [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2011, 79(1): 126 - 134.
- [3] 李玉秀,张子怡,李丙东,等. 药物增溶技术研究进展[J]. 山东化工, 2021, 50(10): 70 - 71.
- [4] SAMUEL W, SARAH H, MICHAEL S, et al. Thermodynamics of fenofibrate and solubility in pure organic solvents [J]. Fluid Phase Equilibria, 2014, 367: 143 - 150.
- [5] 陈祝康,陈桂良,李慧义,等. 药物及其制剂粒度测定法探讨[J]. 中国药品标准, 2012, 13(6): 405 - 408.
- [6] 刘丹杏,吴小飞,张歆,等. 采用激光衍射或散射技术测定原料药粒度及粒度分布的几点考虑[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(17): 1689 - 1692.
- [7] 隋修武,李瑶,胡秀兵,等. 激光粒度分析仪的关键技术及研究进展[J]. 电子测量与仪器学报, 2016, 30(10): 1449 - 1459.
- [8] 李丹,林丽萍,王雅,等. 激光粒度分析仪测试条件对粒径分析的影响[J]. 实验室研究与探索, 2024, 43(1): 32 - 35.
- [9] 徐登. 激光粒度仪测定盐酸吗啡粒度分布的应用研究[J]. 海峡药学, 2021, 33(2): 53 - 55.
- [10] 谢莉,粟立,肖瑶,等. 激光衍射法测定吸入用布地奈德混悬液的粒度分布[J]. 药物分析杂志, 2024, 44(11): 2004 - 2010.
- [11] 王禄,刘宝树,孙华. 激光粒度仪测定非诺贝特粒度分布的应用研究[J]. 中国抗生素杂志, 2016, 41(9): 675 - 679.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 145 - 147.
- [13] The United States Pharmacopeial Convention. USP40 - NF35 < 429 > Light Diffraction Measurement of Particle Size [M]. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2016: 6066 - 6068.
- [14] 冯巧巧,张天佑,刘荣,等. 非诺贝特制剂的研究进展[J]. 药学研究, 2023, 42(3): 199 - 203.
- [15] 刘登. 粉体处理方式对非诺贝特胶囊溶出度的影响[J]. 化工管理, 2020(7): 54 - 55.

(收稿日期: 2025 - 01 - 24; 修回日期: 2025 - 10 - 27)