基于审评角度对口服固体制剂研发中粉体学性质控制的一般考虑

General Considerations for Controlling Powder Properties in the Development of Solid Oral Dosage Forms from a Regulatory Perspective

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）

XU Xiaohong[1], LI Fei[1], FU Meng[1], YUAN Lei[2], GONG Qing[1]*

(*1. Center for Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100022; 2 School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 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性质研究方面的常见问题，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，以期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**：C　　**文章编号**：1001-8255(2023)12-1781-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.014

约 80%的固体制剂及其生产涉及粉末形式的成分[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的发补问题。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、质控指标不全面或缺失研究等问题。随着 ICH 技术指导原则在我国的实施和转化，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发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，提出口服固体制剂开发过程中对粉体学性质控制的一般考虑，以期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相冲突，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]、压缩性以及成型性等。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的微观性质，进而影响粉体的宏观性质，从而实现产品质量控制。

上述粉体特性中，粉体流动性尤为重要。国外药典标准中收载的粉体流动性评价指标包括休止角、压缩度（卡尔指数）、Hausner 比（Hausner ratio，HR）、流出速度等。除流出速度暂无可接受的标准外，其余指标与粉体流动特性分类的关联如

收稿日期：2023-09-08

作者简介：徐晓宏(1980—)，女，工程师，从事化学药学审评工作。

通信作者：龚　青(1983—)，男，副高级工程师，从事化学药物审评工作。

E-mail：gongq@cde.org.cn

表 1 和 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 Cell Method

流动因子(flowability factor，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方法中较简便的，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便于检测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如表 3 所示。

3　制剂工艺研发中粉体学性质的控制

在固体制剂制备工艺中，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，对中间产品的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，也可能会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 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 Solid Oral Dosage Forms and the Powder Characteristics

制剂质量属性	影响产品质量属性的粉体学性质	影响程度
外观	成型性	一般
片重差异	流动性与充填性、粒度分布	重要
硬度	压缩性	重要
脆碎度	压缩性	重要
水分	吸湿性	重要
溶出度/溶出曲线	粒径分布	非常重要
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	非常重要

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。

下文将针对口服固体制剂生产过程中粉体学特性的控制展开讨论，当采用不同生产工艺时，建议参考 ICH Q9《质量风险管理》[8]进行风险评估，综合考虑原辅料性质、生产工艺和工艺参数、车间环境以及最差生产条件等，判断哪些输入变量需要进一步研究和控制，以保证产品质量。

3.1　原辅料的前处理

原辅料的关键物料属性对保证产品质量的一致性和生产工艺的稳健性至关重要[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《新原料药和新药制剂的测试方法和认可标准：化学物质》[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度、溶解度或生物利用度、制剂生产、制剂稳定性、制剂含量均匀度或产品外观等任何一项有影响时，均需制订粒度标准。减小难溶性药物的粒径是提高药物的溶出度、溶出速度以及生物利用度有效的方法。ABUZAR 等[11]使用超临界反流体（SAS）技术来减小阿托伐他汀钙的粒径，经处理后的阿托伐他汀钙在水中的溶解速率较未处理的原料药提高了 3.5 倍，且 AUC 和 c_{max} 也显著增加。很多申请人在开发阿托伐他汀钙制剂时，

表 4 生产工艺对片剂质量的影响

Tab.4 Effects of Production Processes on Quality of Tablets

生产设备	输入的工艺参数	输入的物料属性	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、黏度、含水量	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	①原料药(上一工序所得产物)：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；尤其是黏合剂的种类、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	上一工序制得颗料的大小、结实度、黏性	湿整粒	湿颗粒大小、结实度等
沸腾干燥机	进风风量、进风温度、进风湿度、反吹频率等	上一工序制得颗粒的大小、结实度等	沸腾干燥	颗粒大小及粒度分布、水分等
提升整粒机	筛网目数、整粒刀转速	上一工序制得颗粒的大小及粒度分布、堆密度、水分等	干整粒	粒径和粒度分布、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	上一工序制得颗粒的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(是否有强饲装置)、料斗填充量等	上一工序制得颗粒的含量均匀性、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

均对原料药进行处理以减小粒径并控制其在一定的范围内，旨在提高仿制制剂与参比制剂的生物等效(BE)的概率。他达拉非原研片剂的 EMA 审评报告[12]及 FDA CMC 审评报告[13]显示，原研制剂对原料药粒径进行了控制。虽然目前研究者已经关注了原料药的粒径问题，但仍存在原料药粒径控制范围制订依据不够充分等问题。例如，部分申请人仅通过几批小试试验，依据原料药粒径的实测值就确定较宽泛的粒径范围，未考虑原料药粒径的批间不一致性，导致拟定的原料药粒径范围可能与注册批次和反映体内疗效的 BE 批次产品中所用原料药的粒径范围相差较大，即确定的原料药粒径范围无质控意义。因此，建议研究者结合粒度对制剂特性[如采用 3 批注册批产品与参比制剂在多种介质(或 QC 介质)中进行溶出曲线相似性对比]、生产工艺(如混合均匀性、存放稳定性)等的影响，同时重点关注 BE 批次样品中原料药的粒径，酌情制定仿制制剂中原料药的合理粒径控制范围，为仿制制剂和参比制剂的 BE 提供更多保证。

此外，粉碎后的原料药在长期存放期间可能会发生粉体凝聚现象，导致仿制制剂溶出度下降、溶出曲线与参比制剂不相似的问题。因此，建议申请人在递交资料时提供粉碎后原料药在规定时间内未发生凝聚的证据，并明确贮存条件。

原料药的粒度也可能会影响制剂的生产工艺。EMA 审评报告[14]显示，泊沙康唑肠溶片原研制剂采用固体分散体(热熔挤出)技术制备；部分申请人在申报资料中仅提供固体分散体的粒度研究，缺少对原料药粒径的控制。由于原料药的初始粒径可影响其与载体材料的混合均匀性，二者在粒径差异较大时可发生分层，同时也影响制备固体分散体时的熔化速度。在采用类似工艺生产时，应根据物料的混合均匀性以及熔化时间来确定可接受的原料药粒径范围，并根据下一步生产工序的需要来确定固体分散体中间产品的粒度分布范围。

3.1.2 辅料的控制

药用辅料直接参与药物制剂的成型、崩解、溶出、缓释和控释等过程，会影响药品的质量、安全性和有效性，因此确定辅料的微粒性质对保证制剂质量有重要意义[15]。

在药物制剂中使用的药用辅料通常具有特定的功能性，对辅料功能性指标的测定、分级和制定限度范围是保证制剂质量的前提。例如，粒径属于辅料的功能性指标，其中稀释剂的粒径可能影响固体

制剂的成型性［ChP(2020 年版）四部通则 9601《药用辅料功能性相关指标指导原则》］。有文献[16]表明不同型号的甘露醇具有不同的粉末性质，包括粒度、流动性和结晶等，其差异可能影响成品质量。对于辅料的控制，申请人应评估不同来源、不同批次、不同型号的辅料对制剂质量（如溶出度、含量均匀度等）及生产工艺的影响，不能仅限于满足通用性标准，应根据剂型需要确定辅料的功能性指标，从而制定合理的辅料内控标准（如粒度、堆密度等），以保证药物制剂顺利生产。

审评案例分析：某口崩片所用原料药属于 BCS Ⅱ类，申报资料中仅采用多批原料药测定结果作为粒径控制依据，粒径确定依据不足。后要求申请人结合制剂关键批次（包括但不限于 BE 批、工艺验证批）所用原料药粒径以及粒径对本品关键质量属性（如溶出度、含量均匀性等）的影响进行研究，合理拟定原料药粒度内控标准，如 $d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$。同时应考虑不同粒径测定方法、不同检测原理的影响；若检测结果差异较大，还需验证粒径研究方法。该口崩片采用粉末直压工艺生产，原料药占片剂总质量的 20%左右；添加微晶纤维素、甘露醇、木糖醇作为填充剂和矫味剂，占片剂总质量约 80%，但未对辅料粒径控制。为确保物料的混合均匀性，建议对处方中占比较大的辅料粒径进行研究，并拟定合理限度，以确保生产时粉体能充分混匀。在生产时，还应增加对混合粉末的混合均匀性检查，按照相关指导原则，确认取样位置和取样量。

3.2 生产中粉体学性质的控制

3.2.1 制粒工序

制粒工艺可有效改善颗粒属性，通过增大粒径来获得足够的流动性，也可通过增加紧实性、充填性以及可压性，防止混合后物料成分离析。另外，颗粒的密度、粒度分布等也会影响固体制剂的含量均匀性、溶出度等质量属性。

恩替卡韦片原研制剂的 EMA 审评报告[17]显示，采用湿法制粒工艺可较大程度减少原料药物理性质（如粒度、形状和表面积）对成品含量均匀度的影响。颗粒性质（表面和体积）主要受制粒方法和工艺参数影响[18]。审评发现制粒工序研究中的常见问题是生产工艺及工艺参数的确定过于简单，仅根据小试试验或已有经验就确定较宽泛的工艺参数范围，忽略了工艺参数间存在的交互作用以及可能存在的放大效应，继而导致颗粒的粉体学特征（如粒度分布、堆密度等）不能重现，造成产品质量问题或生产工艺放大失败。

审评案例分析 1：如某制剂采用湿法制粒工艺，小试研究采用手工操作，通过 20 目金属筛网制粒，所得颗粒大小均匀、紧实度适中，所得片剂质量均一，符合质量标准。工艺验证时采用 20 目尼龙筛网制粒，最终大生产所得样品的溶出度批间均一性较差。后对不同批量下颗粒的粒度分布、堆密度进行检测，发现采用尼龙筛网出现了较大、较硬的颗粒。最终，通过在生产中明确生产设备材质，并在生产过程中增加粉体学指标等过程控制（如粒度分布等），保证了产品顺利放大生产。为保证输出物料的性质，建议申请人参照表 4，在产品开发中对物料和生产工序进行风险评估，对影响颗粒成型的较关键输入变量（包括物料和工艺参数，如搅拌桨转速与时间、剪切刀转速与时间以及润湿剂或黏合剂的种类、加入量、加入时间等）进行考察。另外，建议申请人以输出物料的粉体学性质、溶出曲线等为考察指标，对某些关键工艺参数进行最差条件试验，并在放大 / 验证过程中有针对性地进行参数变化，以确定参数范围。

对于干法制粒工艺，容易出现制粒过程中粘冲，输出物料颗粒均匀度差、细粉多、颗粒分布不均等现象。在审评过程中发现容易忽略的问题是：对输入的工艺参数研究不透彻以及重复制粒依据不足。有文献[19]表明，重复多次制粒会对物料粉体学特性（如粒度分布、堆密度以及流动性等）有较大影响，同时也会影响后续压片时的可压性。另有文献[20]表明，干法制粒工序如回收过多细粉，可能会影响原料药的粒度均匀性。针对上述问题，申请人不但要详细考察工艺参数范围，如压轮压力、送料转速、辊轮转速、制粒速度、辊轮间隙以及整粒筛网孔径等，同时也要关注输入物料的属性，如黏

性、含水量、流动性等。

审评案例分析 2：如某分散片采用干法制粒生产工艺，在制粒过程中主要收集 24 目至 80 目筛网的颗粒。制备过程中，所得大颗粒再次粉碎整粒，细粉则再次进行制粒整粒，直至处于 24 目至 80 目的颗粒与 80 目筛网下的细粉质量比为 6 ∶ 1 至 12 ∶ 1；并且制粒次数不多于 4 次。由于该品种存在重复制粒，可能会有较硬、较大的颗粒出现，导致粒度分布发生变化，进而可能影响终产品的溶出度。而该品种的申报资料中缺少对重复制粒以及输出物料的粉体学性质的研究。为保证产品批间质量一致性，申请人应对输出物料（制粒后颗粒）的颗粒大小及其粒径分布、流动性、堆密度等粉体学性质进行研究，根据研究结果酌情将粉体学性质列入中间体控制，制定合理的控制范围；同时建议申请人以溶出度、粒度分布、堆密度等为考察指标，对重复制粒次数、是否允许回收细粉以及可回收的细粉范围进行研究，根据研究结果制定适宜的过程控制措施。

在生产中存在亚批生产时，建议参照相关技术文件 [21]，对分亚批生产的必要性进行合理阐述，并对亚批间产品的质量一致性进行研究，如以粉体学性质为指标对不同亚批产品的含量均匀度、堆密度、粒度分布等进行考察，根据研究结果将粉体学特征指标订入中间产品质控标准，建立亚批间物料可混合的标准。

3.2.2 混合工序

在固体制剂制备工艺中，物料混合是关键操作单元，产品组成成分的混合情况决定了产品质量 [22]。本文以质量风险较大的粉末直压工艺为例，对混合工序的关注点进行阐述。

由于各种物料成分在颗粒大小、形状、堆密度、流动性、静电性、表面能和含水量等方面都有所不同，在混合过程中可能会出现混合不均匀的现象，不但会影响终产品的质量，如含量均匀性等，而且也会影响生产的稳定性和可持续性。GMP 实施指南 [23] 指出，对于混合工艺来说，最关键的是如何能够达到混合均匀，不均一的混合有可能会导致某些产品的剂量达不到要求。2022 年初，药品审评中心（CDE）发布的相关指导原则 [24] 要求加强混合均匀度和中控剂量单位均匀度的控制。影响混合均匀性的主要粉体学指标包括粒度分布、密度、粉体内部相互作用、流动性、设备参数以及环境条件等，在产品开发过程中应以含量均匀性为考察指标充分评估和研究工艺参数（如设备转速、混合时间、环境温度和湿度），以及混合物料的粉体学性质（如各成分的密度、粒度等）。

混合物料的粒度和密度决定了物料在混合过程中分离或混合的趋势。YANG 等 [25] 研究显示，具有相同大小但密度不同的颗粒混合时，密度较大的粒子倾向于聚集在垂直振动筛的中心区域。BRIDWATER 等 [26] 研究表明，随粒径的减小，颗粒间的接触面积增大，会增强分子间相互作用，减少分离倾向，但粉体流动性也随之降低。文献 [27] 则报道混合机不同的轴速度、叶轮设计也会影响混合效率。

混合工序中存在的较常见问题是忽略原辅料粒径和密度的差异，缺少相应的质控措施。当辅料与原料药粒径相差较大时，容易造成混合不匀、颗粒分层的现象，在研究过程中应根据混合均匀度制定辅料粒度的控制范围。对于密度相差较大的物料，应使其颗粒质量尽可能相近，以避免各组分物料在转移、贮存的过程中出现粉体偏析和分层。同时还需要关注混合机工艺参数对混合均匀性的影响，如混合转速、混合时间、物料装载水平，以及各物料的加入顺序。此外，在混合时还需要关注粉体的静电性和表面能，以及环境的温度和湿度。较低或较高的空气湿度均会影响混合效果。当空气较干燥（相对湿度 <40％）时，容易产生静电而发生物料聚集；而当湿度较大时，也会因物料吸湿造成粉体结块，导致流动性变差。LUMAY 等 [28] 的研究也表明，水分会影响粉末的流动性。在使用乳糖粉末时，流动性较佳的相对湿度范围为 30％～ 50％。研究中应考察物料在不同湿度条件下的粉体学指标（如休止角、堆密度等）的变化情况，根据研究结果制定环境湿度范围。

通过对混合工序输出物料的粉体学指标进行合理控制，可及时发现该生产工序之前的工序，如制粒工序中可能存在的问题，并为后续的制剂成型工序提供良好的物质基础。因此，建议申请人在混合工序阶段对多批次中间产品的粉体学性质（包括但不限于粒度分布、堆密度、松密度、休止角等）进行对比研究，在粉体学指标基本稳定的前提下来确定制粒工艺的生产工艺参数（如搅拌转速和时间、切割转速等）的范围，经过必要的工艺验证后，酌情对中间产品进行粉体学指标（如粒度分布、堆密度）的控制。这不但能为产品质量的批间一致性提供参考，同时也可在产品发生变更时作为质量桥接的一个重要指标。

另外，如涉及确定中间产品（如混合后颗粒）的存放时限，建议申请人以性状、堆密度、振实密度、含量均匀度、粒度分布、休止角等为指标来开展相关研究工作。

3.2.3 制剂成型工艺（压片或胶囊填充）

任何形式的粉体物料流动都可能会引起粉末偏析，尤其在物料流动的开始和结束时，这类现象较为明显[29]。在制剂成型工艺环节，由于存在物料贮存、不同工序和场地间物料运输以及生产设备振动等实际情况，如何保持前段工序输出物料的良好粉体学性质显得尤为重要。粉体的流动性、粒度分布均匀性和可压性等是影响产品质量的重要因素，会影响制剂的质量属性（如拉伸强度和含量均匀性）[30]。

评价药物粉末是否混合均匀是判断是否出现粉末偏析的直接途径，也是药品生产过程中一项重要的过程控制策略。目前资料中显示的主要问题是中控剂量均匀度考察点不足或不做考察。研究者应关注混合均匀的物料在转运、生产过程中因粉末偏析导致成品含量均匀度不符合规定的现象。建议申请人进行模拟验证，参照相关指导原则[24]对压片（或胶囊填充）过程中的中控剂量单位均匀度进行考察，并说明如何有效避免总混粉时可能发生的分层问题。FDA 指出，在中间产品可能存在分层的情况下，应评估混合物的均匀性、粒度和堆密度等[31]。

颗粒黏附也会引起粉末流动性问题。有文献[18]报道，在片剂压缩和胶囊填充的操作过程中，由颗粒黏附引起的粉末流动性问题可能对产品质量造成不利影响。当粉末静置一段时间后，黏结强度可能会发生变化，同时粉末的不同充气状态或密度等因素均可能引起粉体流动性产生变化，如压片时会产生“架桥”或“鼠洞”现象[2]。申请人应根据物料特性对设备及设备参数进行调整，如增大下料口尺寸、优化输送设备、增加强饲给料装备（如桨式进料器）等，保证粉体具有良好流动性。

4 结语

本文从技术审评角度对固体制剂各关键工序中需要关注的粉体学指标进行了分析，并简单介绍了其评价技术要求。由于粉末的性质较复杂，影响粉末性质的因素很多，不仅包括文中所提到的因素，还包括粉末体系内部参数（如空气含量、含水量等）。目前尚没有一种单一的宏观性质参数能完全代表粉体性质，研究者在今后的产品开发中要参照 ICH Q8《药品研发》[32]对物料和生产的风险进行充分评估，从源头设计并加强生产过程中不同工序输出物料的粉体学指标控制，以服务生产，确保产品质量安全。

目前欧、美、日等国家和地区已将粉体学指标的控制作为提高研发效率、开发固体制剂的可预测性工具。相信随着我国制药企业迈向国际化，粉体技术将受到研究者越来越多的重视，粉体各项指标的研究和控制也会逐步完善并进一步得到发展，从而促进制药工业的发展。

参考文献：

[1] BODHMAGE A. Correlation between physical properties and flowability indicators for fine powders [D]. Saskatoon: University of Saskatch-ewan, 2006.

[2] PRESCOTT J K, BARNUM R A. On powder flowability [J]. *PharmTechnol*, 2000, **24**(10): 60-84.

[3] 崔福德. 第十章 粉体学基础[M]//崔福德. 药剂学: 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.

[4] 国家标准化管理委员会. 颗粒材料 物理性能测试 第1部分: 松装密度的测量: GB/T 31057. 1—2014 [S/OL].

北京: 中国标准出版社, 2014. [2023-08-15]. https://openstd.samr.gov.cn/bzgk/gb/newGbInfo?hcno=449CDFB366468D319697A839316EBB02.

[5] 国家标准化管理委员会. 颗粒材料 物理性能测试 第2部分: 振实密度的测量: GB/T 31057.2—2018 [S/OL]. 北京: 中国标准出版社, 2018. [2023-08-15]. https://openstd.samr.gov.cn/bzgk/gb/newGbInfo?hcno=65F3C1779C1CA27BC015993167FC50B8.

[6] 国家标准化管理委员会. 颗粒材料 物理性能测试 第3部分: 流动性指数的测量: GB/T 31057.3—2018 [S/OL]. 北京: 中国标准出版社, 2018. [2023-08-15]. https://openstd.samr.gov.cn/bzgk/gb/newGbInfo?hcno=FC539EAB70DB0CB61B4728C7F0129141.

[7] 王 亮, 潘 静, 袁 颖, 等. 医药粉体流动性评价方法研究进展[J]. 中国粉体技术, 2016, **22**(5): 28-34.

[8] ICH. Quality Risk Management Q9(R1): ICH Q9 [EB/OL]. [2023-08-15]. https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/1/523a5f81fd6b4c90d7cbf28da80f7487.

[9] WORKU A Z, KUMAR D, GOMES V J, *et al*. Modelling and understanding powder flow properties and compactability of selected active pharmaceutical ingredients, excipients and physical mixtures from critical material properties [J]. *Int J Pharm*, 2017, **531**(1): 191-204.

[10] Food and Drug Administration, HHS. International Conference on Harmonisation; guidance on Q6A specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. Notice [J]. *Fed Regist*, 2000, **65**(251): 83041-83063.

[11] ABUZAR M S, HYUN S, KIM J H, *et al*. Enhancing the solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs using supercritical antisolvent(SAS) process [J]. *Int J Pharm*, 2018, **538**(1/2): 1-13.

[12] EMA. Cialis Scientific Discussion [EB/OL]. [2023-08-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/cialis-h-c-436-ii-46-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf.

[13] FDA. Application Number: 21-368(Cialis) Chemistry Review(s) [EB/OL]. [2023-08-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/021368Orig1s020.pdf.

[14] EMA. NOXAFIL Scientific Discussion [EB/OL]. [2023-08-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/noxafil-epar-scientific-discussion_en.pdf.

[15] 杨 硕, 殷宪振, 李海燕, 等. 同步辐射显微CT研究药物制剂结构的进展[J]. 生命科学, 2013, **25**(8): 794-802.

[16] KOSUGI A, LEONG K H, TSUJI H, *et al*. Characterization of powder and tablet properties of different direct compaction grades of mannitol using a kohonen self-organizing map and a lasso regression model [J]. *J Pharm Sci*, 2020, **109**(8): 2585-2593.

[17] EMA. Baraclude-epar Scientific Discussion [EB/OL]. [2023-08-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/baraclude-epar-scientific-discussion_en.pdf.

[18] SHAH V U, KARDE V, GHOROI C, *et al*. Influence of particle properties on powder bulk behaviour and processability [J]. *Int J Pharm*, 2017, **518**(1/2): 138-154.

[19] BULTMANN J M. Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, **54**(1): 59-64.

[20] HERTING G M, KLEINEBUDDE P. Roll compaction/dry granulation: effect of raw material particle size on granule and tablet properties [J]. *Int J Pharm*, 2007, **338**(1/2): 110-118.

[21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 仿制药质量和疗效一致性评价百问百答(第3期)[EB/OL]. [2023-08-15]. https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/6b396766b56c51d181d20d664b5725d7.

[22] SARKAR A, WASSGREN R C. Simulation of a continuous granular mixer: effect of operating conditions on flow and mixing [J]. *Chem Eng Sci*, 2009, **64**(11): 2672-2682.

[23] 孙爱萍, 孙咸泽. 药品GMP实施指南——口服固体制剂: 2023年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社.

[24] 国家药品监督管理局药品审评中心. 《化药口服固体制剂混合均匀度和中控剂量单位均匀度研究技术指导原则(试行)》[EB/OL]. [2023-08-15]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ddc61dacf5e355d67f780f5202dde110.

[25] YANG S C. Density effect on mixing and segregation processes in a vibrated binary granular mixture [J]. *Powder Technol*, 2006, **164**(2): 65-74.

[26] BRIDWATER J. Mixing of powders and granular materials by mechanical means: a perspective [J]. *Particaol*, 2012,

10(4): 397-427.

[27] HALIDAN M, CHANDRATILLEKE G R, DONG K J, *et al*. Mixing performance of ribbon mixers: effects of operational parameters [J]. *Powder Technol*, 2018, **325**: 92-106.

[28] LUMAY G, TRAINA K, BOSCHINI F, *et al*. Effect of relative air humidity on the flowability of lactose powders [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2016, **35**: 207-212.

[29] 徐宁宁, 卢　瑶. 制药粉体转移过程出现粉体偏析的研究进展[J]. 山东化工, 2021, **50**(21): 54-56.

[30] GOH P H, HENG S W P, LIEW V C. Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape [J]. *Int J Pharm*, 2018, **547**(1/2): 133-141.

[31] FDA, CFR. Code of Federal Regulations Title 21 [EB/OL]. [2023-08-15]. https://www. accessdata. fda. gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch. cfm.

[32] ICH. Pharmaceutical Development Q8(R2): ICH Q8 [EB/OL]. [2023-08-15]. https://www. cde. org. cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/1/bd54e8ade484969a32ba7a6abeb486d5.

(上接第1780页)

[9] BANSAL A K, KORADIA V. The role of reverse engineering in the development of generic formulations [J]. *Pharm Technol*, 2005, **29**(8): 50-55.

[10] 洪晓轩, 王增明, 高　静, 等. 逆向工程在咖啡因片制剂开发中的应用[J]. 国际药学研究杂志, 2020, **47**(9): 756-764.

[11] FDA. Guidance for industry: immediate release solid oral dosage forms scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls, *in vitro* dissolution testing, and *in vivo* bioequivalence documentation [EB/OL]. [2023-05-08]. https: //www. fda. gov/regulatory-Information/search-fda-guidance-documents /default. htm.

[12] FDA. SUPAC-IR Questions and Answers about SUPAC-IR Guidance [EB/OL]. [2023-05-08]. https://www. fda. gov/regulatory-Information/search-fda-guidance-documents / default. htm.

[13] PMDA. Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage [EB/OL]. (2020-3-19) [2023-05-08]. https://www. nihs. go. jp/drug/index-E. html#Quality.

[14] PMDA. Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms [EB/OL]. (2020-3-19) [2023-05-08]. https://www. nihs. go. jp/drug/index-E. html#Quality.

[15] 赵娇娇. 软膏剂Abreva成分检测的逆向工程技术研究[D]. 杭州: 中国计量大学, 硕士学位论文, 2016.

[16] FDA. ANDA Submissions-Refuse-to-Receive Standards Rev. 2 [EB/OL]. [2023-05-08]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/anda-submissions-refuse-receive-standards-rev2.

[17] FDA. Considerations for Waiver Requests for pH Adjusters in Generic Drug Products Intended for Parenteral, Ophthalmic, or Otic Use [EB/OL]. [2023-11-15]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-waiver-requests-ph-adjusters-generic-drug-products-intended-parenteral-ophthalmic-or.

[18] WHO. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report [EB/OL]. [2023-05-08]. https://iris. who. int/bitstream/handle/10665/44291/WHO_TRS_957_eng. pdf.

[19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药注射剂过量灌装研究技术指导原则(征求意见稿)[EB/OL]. (2023-09-28)[2023-11-15]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/d1903177899d450b9084ecd40194c34f.

[20] FDA. Allowable Excess Volume and Labeled Vial Fill Size in Injectable Drug and Biological Products [EB/OL]. [2023-05-08]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/allowable-excess-volume-and-labeled-vial-fill-size-injectable-drug-and-biological-products.

[21] EMA. Annex Summary of Product Characteristics [EB/OL]. [2023-05-08]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/product-information/mycamine-epar-product-information_en. pdf.