刻痕片设计及其分割后的药学研究

李自丹，闫佑明，鲁悦晗，武明飞，孟　杰*
（安徽九洲方圆制药有限公司，安徽亳州 236800）

摘要：为考察刻痕设计对片剂质量的影响，该研究选取了 5 种刻痕片，以片重差异、质量损失、含量均匀度、溶出度 / 释放度为评价指标，研究片形、刻痕形状及深浅、片剂硬度等因素对不同规格、不同片剂分割性能的影响。结果显示，胶囊形片较圆形片更易分割；当胶囊形片的长径与短径比小于 2 时，可通过增加刻痕深度（约 0.5 mm）改善分割性能。缓释刻痕片的硬度范围宜控制为 90 ～ 130 N，以保持微丸的完整性；口崩片的硬度范围宜控制为 30 ～ 50 N，以满足崩解时限在 60 s 内的要求。低剂量（规格≤ 10 mg）刻痕片应关注整片含量均匀度（A+2.2S ≤ 7.0）和分割后质量损失（≤ 0.8%），以控制分割后的剂量均一性。模型药物采用手工和机械分割后，分割部分的各项指标均无明显差异，符合 ChP 2020 年版及刻痕片相关的指导原则要求，可为刻痕片的设计和开发提供指导依据。

关键词：刻痕片；缓释片；口崩片；刻痕设计；片重差异；质量损失；含量均匀度；溶出度；释放度
中图分类号：R944.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)06-0769-06
引用：李自丹 , 闫佑明 , 鲁悦晗 , 等. 刻痕片设计及其分割后的药学研究 [J]. 中国医药工业杂志 , 2025, 56(6): 769-774.
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.06.009

Design of Scored Tablets and Pharmaceutical Research after Segmentation

LI Zidan, YAN Youming, LU Yuehan, WU Mingfei, MENG Jie*
(*Anhui Jiuzhou Fangyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Bozhou 236800*)

ABSTRACT: To investigate the effects of score design on the quality of scored tablets, five types of scored tablets were selected as models, and the effects of tablet shape, shape and depth of score line, tablet hardness on the partitioning capability of different specifications and different tablets were evaluated with tablet weight variation, mass loss, content uniformity, and dissolution/release as evaluation indicators. The results showed that capsule-shaped tablets were easier to be split than circular tablets. When the long-to-short axis ratio of the capsule-shaped tablet was less than 2, tablet weight variation could be improved by increasing the score line depth (approximately 0.5 mm). The recommended hardness range for sustained-release scored tablets was between 90 N and 130 N to maintain the integrity of the pellets; the recommended hardness range for orally disintegrating tablets was between 30 N and 50 N to meet the requirement of disintegration time limit within 60 seconds. Low dose (specification ≤ 10 mg) scored tablets should pay attention to the content uniformity of intact tablets (A+2.2S ≤ 7.0) and the mass loss (≤ 0.8%) after segmentation to control the accuracy of tablet splitting. Manual and mechanical splitting showed no significant differences in various indicators of the segmented parts, fully complying with the requirements of Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition and the related guidance. These findings validated the rationality of the model drug score design and provided guidance for scored tablets development.

Key Words: scored tablet; sustained-release tablet; orally disintegrating tablet; score line design; tablet weight variation; mass loss; uniformity of dosage unit; dissolution; release

对于儿童、老人、吞咽困难者、肝肾功能不全等特殊人群，以及有初始剂量、维持剂量等差异化用药需求的药物，常采用添加可供手工或机械分割的刻痕的片剂分割策略，提高用药可及性及灵活性，降低患者的用药成本。然而，受患者的健康状况或年龄、药物处方组成和刻痕设计等因素影响[1—3]，刻痕片在临床使用中经常会出现分割困难、剂量均一性差或剂量损失等问题。为满足刻痕片分割后部分的质量与整片质量的一致性以及剂量均匀性要求，需对药物处方组成和刻痕设计进行研究，以评估刻痕片分剂量后的质量和安全性。国外药物监管部门发布的刻痕片质量研究指导原则[4—5]，包含刻痕片质量研究的评价方法和接受标准等；国内亦有学者建议结合临床需求、制剂工艺开发刻痕片[6]，并提出了刻痕片体外质量研究的一般要求[7]。

随着《化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则（试行）》（以下简称《指导原则（试行）》）[8]的实施，已有对坎地沙坦酯片[9]、盐酸特拉唑嗪刻痕片[10]、格列喹酮片[11]、对乙酰氨基酚片[12]的分割后药学质量研究报道。但目前对刻痕设计的相关研究较少[13]，且尚未见特殊片剂如缓释片、口崩片的刻痕研究。本研究选取了 5 种模型药物刻痕片，涵盖特殊片剂，如缓释片、口崩片，不同片形，如圆形片、胶囊形片，包衣及非包衣片，考察了刻痕设计对其含量均匀度、溶出度 / 释放度等的影响，以期为刻痕片的开发和药学研究提供参考。

1　仪器与试剂

游标卡尺（上海量具刃具厂）；ML503/02 型电子天平（绝对精度 1 mg）、XP26 型电子天平（绝对精度 0.01 mg）均购于瑞士梅特勒 - 托利多公司；YD-35 型硬度仪（天津市天大天发科技有限公司）；FADT-801RC/QY 型溶出试验仪（上海富科思分析仪器有限公司）；Ultimate 3000 型高效液相色谱仪（美国赛默飞世尔科技有限公司）；UV2600 型紫外分光光度计（日本 Shimadzu 公司）；JT-3000B 型工业电子显微镜（深圳市精拓优诚科技有限公司）。

琥珀酸美托洛尔（metoprolol succinate，**1**）缓释片［规格 95 mg，a 批号 20210901，b 批号 20211201（含压片前微丸）］、缬沙坦（valsartan，**2**）片（规格 40 mg，批号 20220203）、培哚普利叔丁胺（perindopril *tert*-butylamine，**3**）片（规格 4 mg，批号 20210301）、草酸艾司西酞普兰（escitalopram oxalate，**4**）片（规格 10 mg，批号 20210803）、盐酸多奈哌齐（donepezil hydrochloride，**5**）口崩片（规格 10 mg，批号 20211001）均由安徽九洲方圆制药有限公司提供；**1** 对照品（纯度 99.8%，批号 HOL334）为 USP 对照品；**2** 对照品（纯度 99.0%，批号 100651-202006）、**3** 对照品（纯度 99.3%，批号 101072-201902）、**4** 对照品（纯度 99.5%，批号 100885-202003）、**5** 对照品（纯度 95.1%，批号 100650-201703）均购自中国食品药品检定研究院；色谱用溶剂均为色谱纯，其余试剂均为分析纯。

2　方法与结果

2.1　含量均匀度、溶出度检测方法

1 *缓释片的释放度及含量检测方法*：采用 ChP 2020 年版四部通则 0931 第二法，以 pH 1.2 盐酸 500 mL 为溶出介质，在（37.0±0.5）℃、转速 50 r/min 条件下试验。分别于 1、4、8、20 h 时取样 5 mL（同时补充等温、等量介质）。参考 USP41/《国家处方集》（National Formulary，NF）36，使用 HPLC 法检测其中的 **1** 含量，并绘制释放曲线，计算累积释放率。同法计算含量均匀度。

色谱参数：色谱柱　月旭 Ultimate® XB-C_8 柱（4.0 mm×12.5 cm，4 μm）；*流动相* pH 3.0 磷酸盐缓冲液和乙腈（体积比 75 ∶ 25），等度洗脱；*柱温* 30 ℃；*流速* 1.0 mL/min；*检测波长* 280 nm；*进样量* 40 μL。

参考 ChP 2020 年版二部各品种项下的质量标准，检测 **2** 片、**3** 片、**4** 片的含量均匀度、溶出度。

5 *口崩片的溶出度含量和检测方法*：采用 ChP 2020 年版四部通则 0931 第二法，以 0.1 mol/L 盐酸 900 mL 为溶出介质，在（37.0±0.5）℃、转速 50 r/min 条件下检测，分别在 5、10、15、30、45、60 min

收稿日期：2024-08-13

作者简介：李自丹（1986—），女，硕士，执业药师，中级研究员，从事药物制剂研发与成果转化。

通信作者：孟　杰（1968—），男，博士，执业药师，高级工程师，从事药物制剂研发与成果转化。

E-mail：doctormj@sina.com

时取样 10 mL（同时补充等温、等量介质），参考 USP43-NF38，使用 HPLC 法测定其中的 **5** 含量，并绘制溶出曲线，计算 30 min 时的累积溶出率。同法计算含量均匀度。

色谱条件：色谱柱 Inertsil ODS 2 L1 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 乙腈、水和高氯酸溶液（高氯酸的浓度为 70％～72％）（体积比 350 ∶ 650 ∶ 1），等度洗脱；检测波长 271 nm；柱温 35 ℃；流速 1.0 mL/min；进样体积 50 μL。

2.2 刻痕片设计

5 种药物片剂的基础信息如表 1 所示。**1** 缓释片硬度为 150～160 N、片重 >0.3 g，存在硬度、片重过大导致掰片应力大而无法分割的风险。**5** 口崩片硬度为 20～30 N，脆性大，易出现质量损失不合格的问题。**4** 片为胶囊形片，但其长径与短径比 <2.0，趋于圆形，分割能力可能较差。因 **3** 片、**4** 片、**5** 口崩片的规格较小，整片及分割后部分均属于低剂量药物制剂（≤ 25 mg）；并且剂量越低，发生含量不均匀的风险越高，分割后极易出现含量均匀度不合格的问题。综上所述，5 种片剂分割后均存在一定的质量风险，需适当调整刻痕线，以满足刻痕片的质量要求。

表 1 5 种模型药物制剂的基本信息

Tab.1 Basic Information of Five Model Tablets

药品	规格 /mg	片重 /mg	片形	长径与短径比	刻痕线深度占片厚的百分比 /%	硬度 /N	是否包衣
1 缓释片	95	370.2	圆形	1	21.9	150～160	是
2 片	40	80.1	胶囊形	2.6	21.0	35～45	是
3 片	4	90.3	胶囊形	2	38.7	40～50	否
4 片	10	125.6	胶囊形	1.5	21.1	75～85	是
5 口崩片	10	170.4	圆形	1	19.6	20～30	否

基于以上信息，分别设计 **1** 缓释片、**2** 片、**3** 片的片剂刻痕，如图 1A、C、D 所示。考虑到 **1** 缓释片、**4** 片、**5** 口崩片不易分割的可能性，分别将刻痕线深度加深约 0.5 mm，即将其刻痕线深度占片厚的百分比由 21.9％、21.1％、19.6％分别调整至 30.0％、33.3％、32.8％，改进后的刻痕形状如图 1B、E、F 所示。按图 1 所示的刻痕设计分别制备 **1** 缓释片、**2** 片、**3** 片、**4** 片、**5** 口崩片。

2.3 刻痕对分割难易程度的影响

手工或机械分割模型片剂后，按照《指导原则（试行）》检测片重差异和质量损失。根据要求，分割后部分的质量超出平均质量 85％～115％的不能多于 1 个；质量损失需控制在 3.0％以内，药片碎屑不参与计算。检测结果如表 2 所示。与胶囊形片相比，圆形片虽然仍较难分割，但通过加深刻痕（约 0.5 mm），再分别减小 **1** 缓释片硬度、增加 **5** 口崩片硬度，可显著改善二者的分割性能，使分割后部分满足质量要求。胶囊形片中，**2** 片、**3** 片、**4** 片的长径和短径比逐渐减小，可分割能力逐渐变差，但 **4** 片通过加深刻痕亦能满足分割要求。综上所述，对于不易分割的圆形片、胶囊形片，通过加深刻痕深度约 0.5 mm（使刻痕深度占片厚的百分比 >30％），并适当调整片剂硬度，可满足刻痕片分割能力的要求。

表 2 5 种模型药物制剂分割后部分片重差异和质量损失检测结果

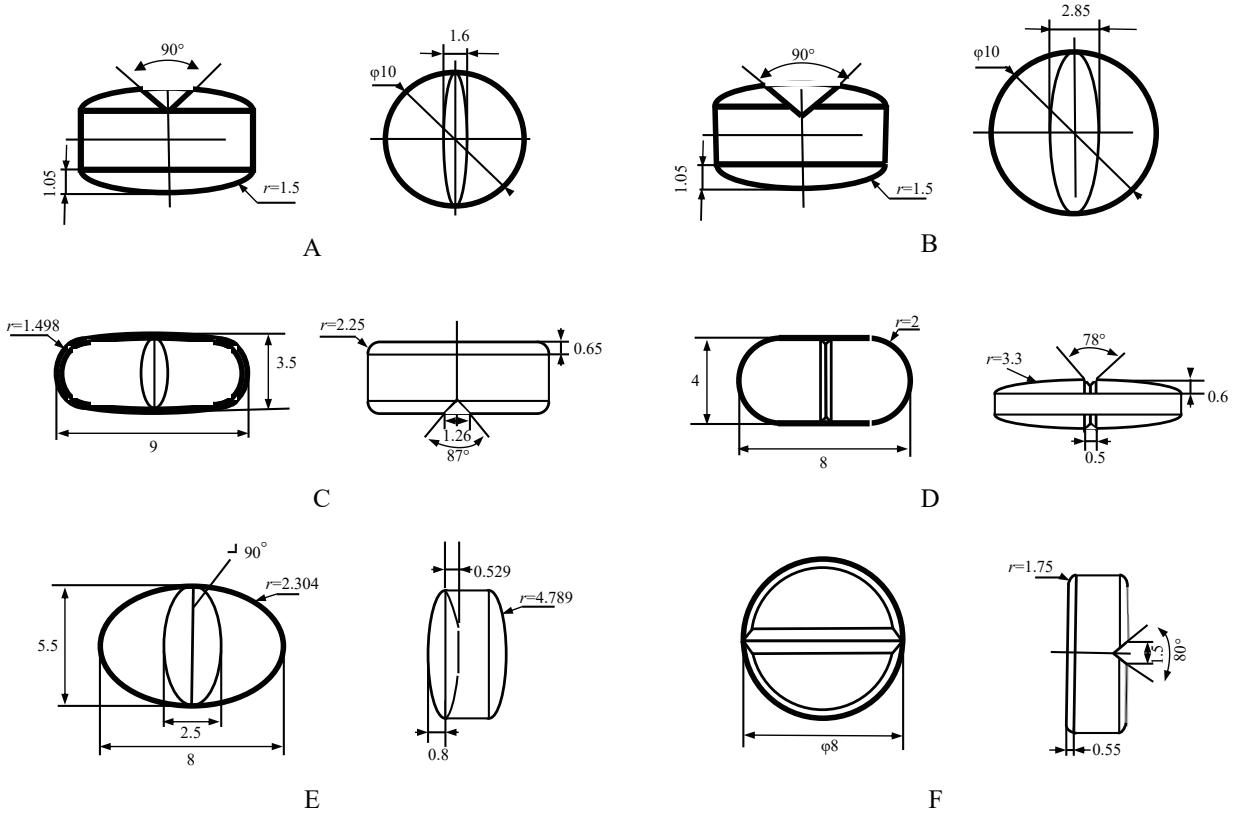
Tab.2 Determination Results of Tablet Weight Variation and Mass Loss of Five Model Tablets

药品	硬度 /N	分割方式	片重差异范围 /％（*n*=30）	质量损失 /％（*n*=15）	
				硬度为上限时	硬度为下限时
1 缓释片（a 批次）	130～170	手工		无法掰开 [2]	
		切药器 [1]	85～117[2]	0.97	0.86
1 缓释片（b 批次）	130～170	手工		无法掰开 [2]	
		切药器	85～115	0.73	0.62
	90～130	手工	85～109	0.48	0.54
		切药器	90～114	0.52	0.73
2 片	30～60	手工	95～104	0.16	0.28
		切药器	96～103	0.26	0.23
3 片	30～70	手工	91～114	0.24	0.32
		切药器	89～112	0.36	0.66
4 片	40～90	手工	88～113	0.43	0.62
		切药器	90～112	0.58	0.55
5 口崩片	15～30	手工	80～118[2]	0.77	1.37
		切药器	83～119[2]	0.74	1.45
	30～50	手工	85～113	0.49	0.70
		切药器	88～115	0.69	0.78

注：[1] 采用刀片为切药器；[2] 表示不符合刻痕片的质量要求。

2.4 分割后部分的含量均匀度

采用手工或切药器分割 5 种模型片剂，按“**2.1**”项下方法，检测分割后部分的含量均匀度，并与整



A—**1** 缓释片；B—改进后 **1** 缓释片；C—**2** 片；D—**3** 片；E—改进后 **4** 片；F—改进后 **5** 口崩片。

注：长度单位均为 mm。

图 1　5 种模型药物制剂的刻痕设计图

Fig.1　Score Line Design Diagrams of Five Model Tablets

片进行对比，结果如表 3 所示。2 种分割方法所得的分割后部分中，药物的含量均匀度相差不大，均符合 ChP 2020 年版标准（A+2.2S ≤ 15.0），说明现有刻痕设计具有合理性。分析 **3** 片、**4** 片、**5** 口崩片的含量均匀度数据可知，尽管 **3** 片的规格最小，分割后部分的剂量仅为 2 mg，通过设置较大的长径和短径比，并增加刻痕深度，可使其满足分割后含量均匀度要求；而对于规格稍大的 **5** 口崩片，由于处方工艺、片形、刻痕设计等因素影响，其整片含量均匀度偏大（A+2.2S 接近 7.0），分割后质量损失接近 0.8%，分割后部分的 A+2.2S 接近 15.0；与 **5** 口崩片同规格的 **4** 片为胶囊形片，且刻痕较深，整片及分割后部分的含量均匀度均优于 **5** 口崩片。综上所述，对于规格≤ 10 mg 的刻痕片，应合理设计处方工艺、片形及刻痕，使整片的含量均匀度（A+2.2S）≤ 7.0 并且分割后部分的质量损失控制在 0.8%以下，以控制分割后部分的含量均匀度满足要求。

表 3　5 种模型药物片剂含量均匀度检测结果 [1] **（n=10）**

Tab.3　Content Uniformity Results of Five Model Tablets（n=10）

药品	整片		分割后部分		
	含量范围 /%	A+2.2S	分割方法	含量范围 /%	A+2.2S
1 缓释片（b 批次）	97.8 ～ 101.5	3.1	手工	94.3 ～ 104.8	7.9
			切药器	93.9 ～ 104.0	8.5
2 片	99.3 ～ 102.1	3.9	手工	93.6 ～ 102.7	7.5
			切药器	93.5 ～ 105.6	9.8
3 片	96.0 ～ 103.7	4.6	手工	93.3 ～ 104.3	8.5
			切药器	93.5 ～ 105.4	10.6
4 片	98.6 ～ 105.1	5.2	手工	93.6 ～ 106.4	10.7
			切药器	93.8 ～ 105.7	11.5
5 口崩片	94.6 ～ 104.3	6.4	手工	92.7 ～ 107.7	12.9
			切药器	91.6 ～ 107.8	14.1

注：[1] 使用 Microsoft Excel 2016 中的 TTEST 函数计算 5 种模型药物制剂经手工分割、切药器分割后含量均匀度的 P 值，结果 P=0.34，大于 0.05，表明无显著的统计学差异。

2.5 分割后部分的溶出度

1 缓释片为微丸型缓释片，选取 3 个硬度范围的 **1** 缓释片（b 批次），分别进行切药器分割，按“**2.1**”项下方法检测分割后部分的累积释放率，绘制释放曲线，并与压片前的微丸、压片后整片进行对比。结果（表 4、图 2）显示，硬度为（140±10）N 时，整片、分割后部分的释放速度快于压片前微丸，相似因子（f_2）约为 50，说明压片导致微丸破损，出现了突释现象；硬度为 90 ～ 130 N 时，相似因子（f_2）>50，说明整片、分割后部分与压片前微丸的释放行为相似。使用电子显微镜观察压片前的微丸，以及硬度分别为（100±10）和（140±10）N 的片剂分割后部分的剥离微丸。结果（图 3）显示，相较于压片前微丸，随着硬度的增加，微丸破损程度加剧。综上所述，对于微丸型刻痕缓释片，设计刻痕时需考虑合适的硬度范围，以保证压片后微丸的完整性，并使片剂易于分割。

2 片、**3** 片、**4** 片、**5** 口崩片整片与分割后部分的溶出度检测结果如表 5、图 4 所示，可见分割前后溶出度无显著变化（P>0.05），说明刻痕片分割后满足溶出行为一致的要求。

表 5 4 种模型药物制剂的溶出度数据（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.5 Dissolution Data for Four Model Tablets ($\bar{x}\pm s$, n=12)

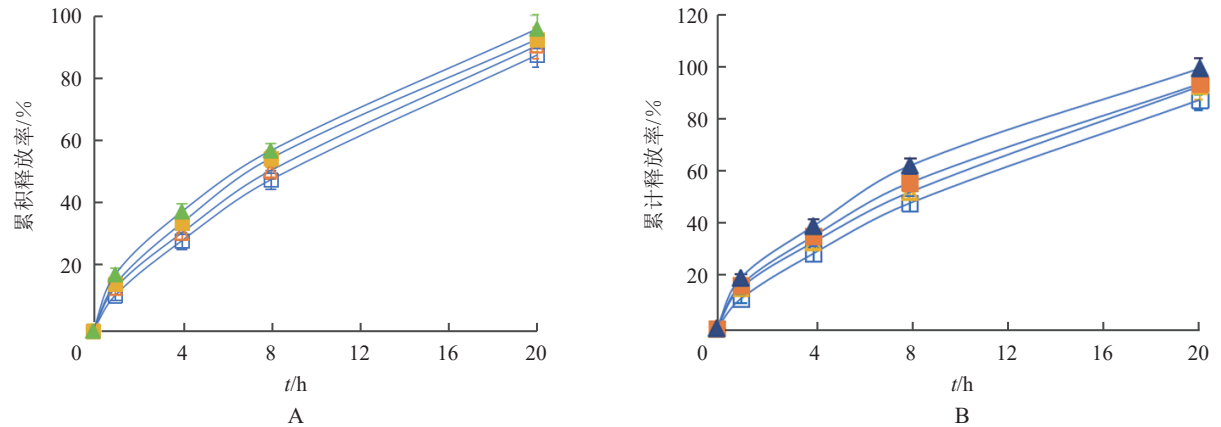
药品	取样时间 / min	限度 /%	整片溶出度 /%	分割后部分的溶出度 /%	P 值 [1)]
2 片	30	85	96.5±3.0	97.4±2.3	0.40
3 片	15	85	95.6±2.1	94.7±2.5	0.31
4 片	30	85	97.5±2.5	96.5±2.4	0.35
5 口崩片	30	80	96.6±3.1	98.7±3.3	0.11

注：[1)] 使用 Microsoft Excel 2016 中的 TTEST 函数计算模型药物整片与分割后部分的溶出度数据的统计学差异。

表 4 1 缓释片的释放度数据 /%（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.4 Release Data for **1** Sustained-release Tablets/%（$\bar{x}\pm s$, n=12）

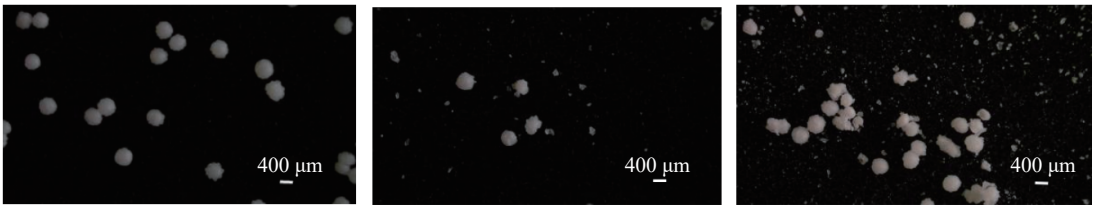
t/h	限度 /%	压片前微丸	硬度（100±10）N		硬度（120±10）N		硬度（140±10）N	
			整片	分割后部分	整片	分割后部分	整片	分割后部分
1	⩽ 20	11.3±1.6	13.6±1.9	15.4±1.8	14.8±2.1	16.5±1.6	17.9±2.1	19.3±1.8
4	20 ～ 40	28.6±2.7	31.1±2.2	32.9±2.4	34.2±3.1	35.2±2.8	37.8±2.6	39.1±3.0
8	40 ～ 60	47.9±2.9	50.8±2.5	52.1±2.3	54.7±2.7	55.7±2.1	57.1±2.5	62.2±2.9
20	⩾ 80	87.4±3.8	90.4±4.1	92.6±4.8	92.4±3.9	93.5±4.2	95.7±4.7	99.4±4.1
f_2	—	—	77.1	67.05	63.2	59.1	53.6	47.0



A—**1** 缓释片整片［□—压片前微丸；△—硬度（100±10）N 整片；■—硬度（120±10）N 整片；▲—硬度（140±10）N 整片］；B—**1** 缓释片分割后部分［□—压片前微丸；△—硬度（100±10）N 分割后；■—硬度（120±10）N 分割后；▲—硬度（140±10）N 分割后］。

图 2 1 缓释片及 1 微丸的释放曲线（n=12）

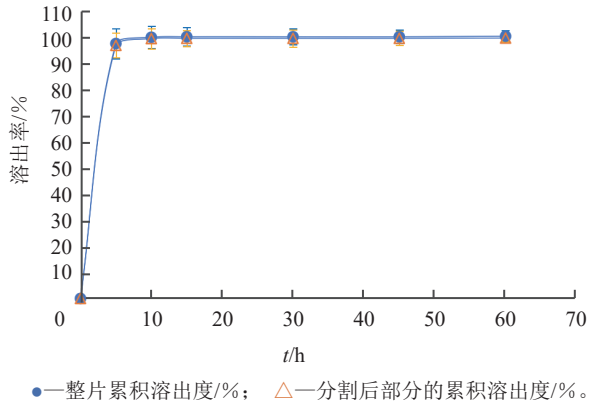
Fig.2 Release Profiles of **1** Sustained-release Tablets and **1** Pellets (n=12)



A—压片前微丸；B—硬度为（100±10）N 片剂分割后部分的剥离微丸；C—硬度为（140±10）N 片剂分割后部分的剥离微丸。

图 3　1 缓释片中微丸的电子显微镜照片（×35）

Fig.3　Electron Microscopy Images of the Pellets in **1** Sustained-release Tablets（×35）



●—整片累积溶出度/%；　△—分割后部分的累积溶出度/%。

图 4　5 口崩片溶出曲线图（*n*=12）

Fig.4　Dissolution Profiles of **5** Oral Disintegrating Tablets（*n*=12）

3　讨论

本研究选取了 5 种模型药物制剂，涵盖不同片形、规格、包衣及非包衣片、缓释片、口崩片，对比手工和切药器 2 种分割方式，以片重差异、质量损失、含量均匀度、释放度 / 溶出度为评价指标，旨在分析刻痕片分割困难、剂量均一性差的原因。

分割的难易程度主要与片形及刻痕设计有关。相同片重下，胶囊形片较圆形片更易分割；当胶囊形片的长径与短径比 <2 时，可通过增加刻痕深度，使其占片厚的百分比 >30％以改善分割能力。对于低剂量（规格≤ 10 mg）刻痕片，整片的含量均匀度及质量损失将直接决定分割后的剂量均匀性，因此应控制整片的含量均匀度（*A*+2.2*S*）≤ 7.0 并使分割后部分的质量损失在 0.8％以下，以保证分割后部分的含量均匀度满足要求。对于缓释刻痕片，片重一般在 200 mg 以上，硬度太小时无法成型，硬度过大时则无法分割，甚至破坏微丸的完整性，造成突释，因此建议硬度控制在 90 ～ 130 N。对于口崩片，建议硬度控制在 30 ～ 50 N，以满足崩解时限（60 s 以内）、片重差异及质量损失要求。

在控制整片含量均匀度，并调整刻痕及片剂硬度的情况下，对 5 种模型药物制剂分别进行手工和切药器分割，各项评价指标检测结果均符合 ChP 2020 年版及指导原则[8]的要求，符合质量源于设计（QbD）的研发理念，为刻痕片的研究开发提供了一定的指导意见。本研究中，缓释片和口崩片的分割后含量均匀度（*A*+2.2*S*）仍偏大，需要进一步研究处方工艺以提高整片的剂量均一性，同时研究刻痕形状（包括单、双面及弧度大小），进一步降低分剂量风险。

致谢：感谢安徽省人民政府办公厅《关于推进和鼓励仿制药质量和疗效一致性评价的实施意见》（皖政办秘〔2017〕256 号）、亳州市支持仿制药一致性评价奖励办法等政策文件的支持。

参考文献：

[1]　PALUGAN L, CEREA M, VECCHIO C, *et al*. Newly designed punch for scored tablets: evaluation by an expert system based on quality by design [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2021, **65**: 102729.

[2]　ZAID A N, HAWARI R, MALKIEH N, *et al*. Impact of formulation variables on weight uniformity of scored tablets using factorial design [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2019, **32**(5(Special)): 2501-2507.

[3]　VAN DER STEEN K C, FRIJLINK H W, SCHIPPER C M, *et al*. Prediction of the ease of subdivision of scored tablets

（下转第 836 页）

理工大学硕士学位论文 , 2007.
[12] PADMORE T, GIBSON H. Modelling systems of innovation: Ⅱ. A framework for industrial cluster analysis in regions [J]. *Research policy*, 1998, **26**(6): 625-641.
[13] 党子悦 , 项彦琳 , 谈　维 , 等. 基于产业集群视角的我国生物医药产业技术创新效率分析 [J]. 中国医药工业杂志 , 2024, **55**(6): 879-886.
[14] 胡雅蓓 , 夏　勇. 生态位视角下创新型产业集群竞争力测度研究 [J]. 统计与信息论坛 , 2024, **39**(1): 30-43.
[15] 遇华仁 , 莫　军. 产业集群竞争力评价模型的构建 [J]. 哈尔滨商业大学学报（社会科学版）, 2009, (4): 65-68.
[16] 张琪绮 , 卜琳麟 , 苏　红. 基于熵值法的长三角地区生物医药产业集群竞争力分析 [J]. 中国医药工业杂志 , 2022, **53**(5): 754-759.
[17] 卢　杰 , 黄新建 , 章　帆. 产业集群竞争力评价的理论基础与模型构建 [J]. 统计与决策 , 2008, (19): 67-69.
[18] 傅智宏 , 姚轶蓉. 引入产业集群与动态效率的区域产业竞争力比较研究 [J]. 商业经济 , 2021, (10): 53-56.
[19] 傅智宏 , 杨先明 , 徐　超. 信噪比与信息熵比较下的投入产出耦合性研究—以我国区域医疗事业为例 [J]. 数学的实践与认识 , 2019, **49**(17): 113-120.

（上接第 774 页）

from their physical parameters [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010, **11**(1): 126-132.
[4] Food and Drug Administration. Tablet scoring: nomenclature, labeling, and data for evaluation [EB/OL]. (2013-03-13)[2024-07-03]. https://www. fda. gov/media/81626/download.
[5] WHO. WHO Technical Report Series. Annex 3. Pharmaceutical development of multisource (generic) finished pharmaceutical products-points to consider [EB/OL]. [2024-07-03]. https://apps. who. int/iris/bitstream/handle/10665/75168/WHO_TRS_970. pdf;jsessionid=AC538A08EFBA16782BEE089FF1FA4470?sequence=1.
[6] 罗俊永 , 陈蒙蒙 , 朱雪萍. 浅谈刻痕片的临床使用与技术要求 [J]. 中国药学杂志 , 2020, **55**(3): 245-248.
[7] 石　靖. 可分割刻痕片设计和体外评价的基本考虑 [J]. 中国医药工业杂志 , 2019, **50**(8): 915-920.
[8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则（试行）[EB /OL]. (2020-10-21)[2024-07-03]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/a6374288f6427e1cb389c42c52eca0ad.
[9] 尹　山 , 姜孟寅 , 阮舒恬 , 等. 坎地沙坦酯片沿刻痕分割后的药学质量评价 [J]. 中国医药工业杂志 , 2021, **52**(3): 359-363.
[10] 丁　盛 , 王　兵 , 茅　为 , 等. 盐酸特拉唑嗪刻痕片分剂量药学评价 [J]. 广东化工 , 2023, **50**(3): 193-195.
[11] 刘　欢 , 赵丽霞 , 白　雷. 格列喹酮片的分剂量评价 [J]. 药物评价研究 , 2021, **44**(6): 1266-1269.
[12] 肖　艳 , 高永坚 , 梁标志 , 等. 对乙酰氨基酚片沿刻痕分割后的药学质量评价 [J]. 海峡药学 , 2023, **35**(1): 47-50.
[13] 郑华樟 , 谢　金 , 曾莉娟 , 等. 盐酸曲唑酮缓释片功能性刻痕的研究及改进 [J]. 中国医药工业杂志 , 2025, **56**(5): 629-634.