

缓控释微丸胶囊仿制药处方工艺研究的审评考虑

徐晓宏¹, 陶铭², 李飞¹, 魏群¹, 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 药学院, 辽宁 本溪 117004

摘要: 缓控释微丸胶囊是常见的缓控释制剂, 已逐渐成为缓控释制剂研究开发的热点之一。缓控释微丸胶囊处方工艺研究是否充分, 不仅是保证药品质量的基本前提, 还是满足临床用药的基础。原辅料控制全面、处方设计合理、生产工艺稳定重现等是处方工艺研究的重点。基于国际人用药品注册技术协调会指导原则和国内外相关文献以及审评中接触到的实际案例, 并结合缓控释微丸胶囊制剂特点, 围绕缓控释微丸胶囊处方工艺研究关注点, 提出处方工艺开发过程中的一般考虑, 以期为缓控释微丸制剂的研究和注册申报提供思路和建议。

关键词: 缓控释微丸胶囊; 仿制药; 处方; 工艺

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2023)12 - 3139 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.040

Review considerations for prescription process of extended and controlled release micropill capsules generic drug

XU Xiao-hong¹, TAO Ming², LI Fei¹, WEI Qun¹, GONG Qing¹

1. Center for Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100022, China

2. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Benxi 117004, China

Abstract: Extended and controlled release micropill capsules is common sustained-release preparations, and have gradually become one of the hotspots in the research and development of sustained-release preparations. Whether the research on the formulation process of extended and controlled release micropill is sufficient is not only a basic prerequisite for ensuring drug quality, but also a foundation for meeting clinical needs. Comprehensive control of raw materials and auxiliary materials, rational prescription design, and stable and reproducible production processes are the focus of prescription process research. Based on the guiding principles of The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), relevant domestic and foreign literature, as well as actual cases encountered in reviews, and combined with the characteristics of extended and controlled release micropill capsules, this article focuses on the research focus of extended and controlled release micropill capsules formulation technology, and proposes general considerations in the formulation process development, in order to provide ideas and suggestions for the research and registration application of extended and controlled release micropill capsules.

Key words: extended and controlled release micropill capsules; generic drug; prescription; process

缓控释微丸胶囊是常见的缓控释制剂, 口服后能使药物在机体内缓慢释放, 维持较长作用时间, 且血药浓度稳定^[1]。微丸胶囊作为多单元型新型胶囊, 由于微丸的比表面积大, 在胃肠道中分布面积更广, 可有效提高药物在体内生物利用度^[2]。另外,

个别单元制剂缺陷不会对整个制剂产生影响, 相对单元制剂, 不良反应发生率较低。近年来, 该类制剂已逐渐成为缓控释制剂研究开发的热点之一。

缓控释微丸主要包括骨架型微丸、膜控型微丸和骨架与膜控杂化型微丸 3 个类别^[3]。骨架型微丸

收稿日期: 2023-10-19

作者简介: 徐晓宏 (1980—), 女, 工程师, 从事化学药审评工作。E-mail: xuxh@cde.org.cn

*通信作者: 龚青 (1983—), 男, 副高级工程师, 从事化学药审评工作。E-mail: gongq@cde.org.cn

系由药物与适合的骨架材料、致孔剂等混合制备而成,其使用的骨架材料主要包括亲水凝胶、水不溶性高分子聚合物、蜡质脂肪类等^[4]。膜控型微丸是微丸缓控释产品中最常见的类型,主要通过微丸丸芯、外层聚合物形成的包衣膜组合而成。膜控型微丸的药物释放速率主要由致孔剂、包衣材料、包衣膜厚度等进行控制,从而达到定时、定位、定速的释药目的,处方筛选时可结合风险评估结果进行重点研究^[5]。如水不溶性材料乙基纤维素,包衣膜成型后会降低药物的渗透性,从而导致微丸在药物释放的初期出现迟滞现象。因此,膜控型微丸的研究需要根据药物释放特点,混合使用水溶性衣膜,如水溶性的羟丙纤维素与乙基纤维素混合组成的包衣材料制备琥珀酸美托洛尔缓控释微丸,能有效改善药物的迟滞现象^[6]。骨架与膜控杂化型主要通过骨架材料、膜控材料共同来控制药物的释放,从而达到更好的缓控释效果。骨架与膜控杂化型在研究开发过程中往往会将多种辅料混用,虽然能够避免使用单一辅料引起的释药困难,但增加了制剂成本和工艺的不稳定性。

缓控释微丸胶囊处方工艺研究是否充分,不仅是保证药品质量的基本前提,还是满足临床用药的基础。原辅料控制全面、处方设计合理、生产工艺稳定重现等是处方工艺研究的重点。申请人应参考 ICH Q8、Q9 等相关指导原则的要求^[7-8],基于目标产品的质量概况,明确仿制药的关键质量属性(CQA),在处方工艺筛选过程中,主要围绕制剂关键质量属性来考察原辅料关键物料属性、处方组成和工艺开发,全面开展处方工艺研究,最终获得一个能确保药品性能的、具有可接受的控制策略的、可靠的处方和生产工艺。基于国际人用药品注册技术协调会(ICH)指导原则和国内外相关文献以及审评中接触到的实际案例,并结合缓控释微丸胶囊制剂特点,本文围绕缓控释微丸胶囊处方工艺研究关注点,提出处方工艺开发过程中的一般考虑,以期缓控释微丸制剂的研究和注册申报提供思路和建议。

1 处方研究

1.1 原料药

1.1.1 晶型研究 原料药的晶型研究是微丸型缓控释胶囊仿制药有效性、质量可控性的重要支持性研究。晶型对固体制剂生产工艺、稳定性以及制剂的溶出行为、药动学、疗效均可能存在影响。为了

保证仿制制剂与参比制剂体内一致性,在研发过程中尽量采用与参比制剂相同的晶型,或使用不同晶型的原料药以规避专利^[9]。无论选择何种晶型,均应对所选择晶型进行充分的理化性质和稳定性研究,如膜控型微丸生产时通常将药物溶于溶剂中,通过流化床层积上药,在微丸载药工艺和制剂贮存过程中,因温度、湿度等环境因素的影响均有可能出现原料药转晶现象,研究者应重点关注活性成分的晶型在制剂制备过程中是否发生变化(可进行模拟实验),确保仿制药批间一致,并在有效期内与参比制剂生物等效。

他克莫司缓释胶囊是一种强效的免疫抑制剂,2013年7月在美国获批上市,原研审评报告显示,原料药以无定形态存在。FDA CHEMISTRY REVIEW 中建议本品在上市后应建立区分力更强的释放度检查方法,或采用更直接方法对本品中无定型他克莫司的晶型转变情况/比例进行表征,晶态他克莫司比例可能与本品生物利用度有关^[10]。建议在开发本品时对生产、贮存过程中他克莫司无定型晶型转变情况/比例进行研究,必要时进行加标试验,同时与参比制剂进行对比,根据研究结果酌情将晶型检测(如 XPRD 法)订入质量标准,另外也可以选用替代方法(如溶出度)对晶型变化进行监测^[11]。

1.1.2 粒度研究 原料药的粒度直接影响制剂过程的混合、制粒、干燥、包衣等,进而影响制剂的溶出度、生物利用度和稳定性^[12]。对于原料药粒径的控制,可结合粒径对产品关键质量属性(如溶出度、含量均匀度等)的影响进行研究,开发合理的、经过验证的粒径测定方法,并在内控标准中对粒径的 d_{10} 、 d_{50} 和 d_{90} 进行控制。奥美拉唑属于低溶解性药物,粒径对溶出影响较大,如某奥美拉唑肠溶胶囊仿制药,采用不同粒径的原料药制备制剂,发现原料药粒径 d_{90} 在 19.00~260 μm 时,奥美拉唑肠溶胶囊的溶出曲线与参比制剂不相似(f_2 均小于 50),且溶出平台较低。后结合该原料药特性、制剂工艺需要,适当收紧了原料药内控标准,最终确定原料药粒径 $d_{90} \leq 12 \mu\text{m}$ 。布洛芬属于 BCS II 类药物,经查原研布洛芬缓释胶囊说明书,显示处方中辅料包括糖、淀粉、硬脂酸和聚乙烯吡咯烷酮,经分析处方辅料组成中不包括缓控释材料,推测该药物主要是通过控制原料药粒径达到缓释效果,建议对此类药物进行开发时,应对原料药粒径进行充分

研究,并拟定合理的原料药粒径范围,以保证仿制制剂与参比制剂质量和临床疗效的一致性。

此外,原料药粒度及其分布还会影响载药微丸的层积上药率、缓释胶囊的释药速率,建议采用合适的方法(如高温偏光热台、显微镜、激光粒度检测等)对其进行逆向解析,并以参比制剂为对照,综合考虑原料药粒径对包衣效率、溶出的影响。但当原料药是以溶液形式投料(如微丸上药),原料药的初始粒度分布可不作特别关注。

1.2 功能性辅料的选择

制备缓控释微丸所用辅料主要有阻滞剂、致孔剂、薄膜材料、增塑剂等^[13]。选择适宜的辅料对控制释药速率和制剂的转运速度至关重要,通过控制辅料的种类、用量和添加方式等可以获得释药速率符合要求的制剂。其中功能性辅料的选择对产品溶出特性有着关键影响,是缓控释微丸胶囊产品处方工艺研究的关注重点。应选用适宜的指标(如溶出曲线对比)进行功能性辅料的选择,也可结合具体重点考察指标(如粉体学性质)的对比情况进行辅料的筛选和优化。功能性辅料的种类和用量并不要求与参比制剂相同,申请人可根据参比制剂说明书、品种特点、原辅料相容性试验结果等在处方开发时以产品的关键质量属性(如释放行为、含量均匀性等)为考察指标,对辅料种类和用量开展研究。

为保证仿制药质量批间一致性,且符合标准要求,对于功能性辅料,除常规检验项目外,建议在辅料内控标准中增加功能性指标的控制,如流化床层积上药包衣工艺中,丸芯的圆整度、粒度分布与包衣(尤其是缓释包衣)密切相关,丸芯内控标准中应增加对丸芯圆整度、粒度分布的控制。钟应淮等^[14]发现,以处方用量均为 3.43% 的 HPMC-K100、HPMC-K4M、HPMC-K15M 3 种型号制备骨架丸芯,并进行 pH 6.0 溶出介质中的溶出度比较,结果表明 HPMC 的黏度不同对药物释放速度的影响不同。建议在使用该类功能性辅料时,应在辅料的内控标准中增加反映其功能性的指标,如甲氧基含量、羟丙氧基含量、粒度、黏度等。

1.3 胶囊壳的选择

缓控释微丸胶囊开发前期应关注不同类型胶囊壳引起的产品溶出特性差异。根据 EMA 发布的审评报告显示,在缓控释微丸胶囊的体外溶出度试验中发现,不同胶囊壳材质可能导致缓控释微丸胶囊短时间内的溶出度差异^[15]。如使用的胶囊壳材质

与参比制剂不一致,则有可能出现溶出行为与参比制剂不相似的风险,故在选择胶囊壳时应进行充分研究,以降低仿制制剂与参比制剂不等效的风险。此外,明胶暴露于温度和湿度条件下会发生交联,这可能会减缓胶囊的破裂,从而影响药物的溶出,故还应关注胶囊内容物的水分以及生产时的温度、湿度控制。

1.4 处方筛选和优化

产品开发时首先需要确定会影响产品性能的所有可能的原料药属性、辅料属性和用量水平,然后根据风险评估来分析可能会影响产品关键质量属性的高风险原料药属性、辅料属性和用量水平,并确定关键物料属性,同时界定可接受的用量范围。如膜控型缓控释微丸一般包括丸芯、黏合剂、缓释聚合物、增塑剂和抗黏剂等。在进行含药层处方开发时,建议以含药层的关键质量属性如含药微丸的含量和药物溶出度等为指标,对有风险较高的处方变量,如微丸类别/尺寸、黏合剂类型和级别、原料药与黏合剂的比例、活性药物成分(API)药液浓度和溶剂种类、用量等进行筛选和优化。在进行缓释包衣层处方开发时,建议以药物溶出度等为指标,对风险较高的处方变量,如聚合物老化程度、致孔剂类型和用量、增塑剂类型和用量、缓释聚合物的类型和用量、抗黏剂用量、包衣液的黏度、包衣增厚等进行筛选和优化。

2 工艺研究

2.1 生产工艺和工艺参数控制

缓控释微丸胶囊的工艺研究核心在于缓控释微丸的制备。微丸的制备方法主要有离心造粒、挤出滚圆法、喷雾干燥法、流化床层积上药等。缓控释微丸胶囊仿制药的开发需要结合影响制剂质量的风险评估进行工艺研究。因此针对常见的挤出滚圆法、离心造粒法、流化床法制备缓控释微丸的工艺研究关注点进行描述。

2.1.1 挤出滚圆法 挤出滚圆法制备缓控释微丸主要是将药物、辅料和黏合剂等充分混匀在一起,将混合后的原辅料使用挤出设备制备挤出条柱状,然后切割滚圆、干燥,制备成粒径均匀的小丸。挤出滚圆制备缓控释微丸过程中应避免出现颗粒黏连、粒径不均匀、结团等现象,否则有可能导致溶出问题。郑林等^[16]采用挤出滚圆法制备帕利哌酮丸芯,以丸芯粉体学性质(如圆整度)和目标丸芯的收率为评价指标,采用正交设计试验进行工艺参数

筛选,发现物料与水的比例、滚圆时间、滚圆速度和挤出速度对微丸质量的影响最大。对于挤出滚圆法工艺,建议对方组成、辅料种类和用量、挤出转速、挤出时间、挤出筛网孔径、挤出压力、温度、水分等关键工艺参数进行研究^[17]。考察指标应包括但不限于微丸的稳定性、外观、脆碎度、溶出度、粉体学性质(包括粒度、粒度分布、堆密度等)以及微丸收率等。

杨群等^[18]采用挤出滚圆法制备枸橼酸托法替布速释微丸丸芯,以乙基纤维素(EC)等为包衣材料对丸芯采用流化包衣技术制备枸橼酸托法替布缓释微丸;将速释微丸与缓释微丸以一定比例混合,制备枸橼酸托法替布控释胶囊。考虑到缓释微丸与速释微丸的粉体学性质(如粒度分布、松密度)可能存在差异,在混合时导致分层。建议在混合工序时,应以多点含量的 RSD 值作为评价指标,关注混合工序的混合均匀度。同时在填充工序时,微丸在上料、胶囊填充过程中也存在分层风险,应提供研究数据以确认填充过程中微丸是否分层。为最大程度地降低分层,在选用两种释药行为的微丸灌装时,建议优化处方组成,使各物料的松密度和粒度尽可能接近。

2.1.2 离心造粒法 离心造粒法制备缓控释微丸主要是将部分药物和辅料的混合细粉或母核直接投入离心造粒机中,在离心力、摩擦力的作用下粉料翻滚,通过喷枪喷入适量的雾化浆液,粉料凝聚成粒,获得球形母核,然后继续喷入雾化浆液,并喷撒含药粉料,使母核增大成丸。宋洪涛等^[19]采用离心造粒法制备舒胸微丸,对影响微丸收率的主要工艺因素进行了考察:在其母丸过程中主机转速、黏合剂的加入量和速度、喷枪喷雾条件对收率的影响较显著;在成丸过程中,影响微丸收率的主要因素为喷浆速度、供粉速度。采用离心滚圆法制备缓控释微丸时需要关注的关键工艺参数,包括主机转速、喷液速度、喷枪雾化条件、供粉速度、抛光时间等参数,同时还应明确微丸成型终点的判断条件。离心造粒后的微丸粒径分布可能对溶出特性产生影响,建议对微丸的粒径分布、筛分后颗粒比例、堆密度等粉体学特性进行研究,拟定合理的控制范围,并纳入中间体控制。

2.1.3 流化床法 流化床法制备缓控释微丸主要是通过流化包衣技术将药物、隔离材料、缓控释材料分别喷到空白丸芯上制备缓控释微丸(即流化床

层积上药工艺)。流化床的工艺参数是制约微丸包衣质量的重要因素。何磊等^[20]采用空白丸芯载药技术制备托吡酯载药微丸,再以乙基纤维素作为缓释薄膜包衣材料制备托吡酯缓释微丸,以喷液速度、雾化压力和进风温度作为工艺考察参数,以微丸的包衣效率和黏连率作为评价指标,对缓释薄膜包衣工艺参数进行优化,最终制备的托吡酯缓释微丸与参比制剂溶出相似。流化床法制备缓释微丸时进风量、雾化压力、喷液速度、物料温度等控制不当可引起黏丸、结块、产生细料、包衣均匀性不好、影响衣膜的致密性、包衣效率,建议将其列入关键工艺步骤进行控制,并提供拟定依据。

流化床层积上药制备缓控释微丸是一个连续性较强的制备工艺,各衣膜的完整性对包衣性能影响较大,流化床层积上药工艺应保持良好的微丸形态,以保证均匀性和质量稳定性。包衣微丸的粒径、水分、脆碎度、圆整度、包衣增重、上药效率和上药均匀性、溶出度等属性是流化床层积上药生产过程中需要监测的重要指标,其中包衣增重对于药品的吸收和释放具有重要影响,各工序包衣层增重范围和收率均应进行合理论证。对于流化床层积上药工艺,还需对包衣终点进行控制。包衣终点判定有固定包衣增重、固定包衣液用量两种方式^[21]。对于包衣增重方法,应对包衣各项参数,如投料量、进风量、进风温度、蠕动泵流速、雾化压力、微丸流化状态、物料温度等进行严格控制,以获得可接受的批间稳定性和可重现性。对于固定包衣液方法,应进行充分研究,并在工艺验证过程中进行验证。

此外,在包衣完成后还需对微丸进行老化处理。老化时间影响微丸缓释膜的质量,从而影响微丸的溶出、剂量倾泻^[22],故应提供包衣老化温度、时间的支持性依据。

2.2 关键工艺步骤和中间体控制

仿制药研究过程中关键工艺参数的确立、中间产品控制标准制定均应经过合理的评估,避免工艺参数过于宽泛或质控指标没有针对性而失去控制意义。以某缓释肠溶胶囊为例,采用在含药丸芯(缓释)上先包隔离衣层、再包肠溶衣层、最后再灌胶囊的生产工艺,研究中应对含药丸芯制备、隔离层包衣、肠溶层包衣、胶囊灌装等生产工序的工艺参数进行研究确认,通过风险评估并结合工艺验证结果将对产品质量影响较大的生产工艺(如制丸、肠溶包衣等)界定为关键工艺步骤,并拟定合理的工

艺参数范围。为保证不同批次产品间质量的一致性，应对微丸中间体进行控制，建议将各层微丸均作为中间体进行控制，并将可能影响成品质量的关键项目（如含量、水分、包衣增重、溶出度等）定入中间产品质量标准，并制定合理的控制限度。同时还应关注含药丸芯、隔离层微丸、缓释层微丸的粒径范围对溶出的影响，建议根据 BE 批次样品的含药丸芯、隔离层微丸、肠溶层微丸的粒径分布增加对各微丸的粒径分布控制。生产过程中如使用了有机溶剂，还需关注有机溶剂的残留。如微丸需暂存后再投产，还应根据稳定性考察结果制定合理的中间产品的存储条件、使用有效期。

2.3 批量放大

缓控释微丸胶囊制备工艺复杂，并不是总能呈比例放大到商业化生产规模下生产，并能保证与参比制剂生物等效，如不同生产规模的工艺效率不同，可能会导致商业化生产规模的薄膜包衣厚度较小试/中试规模有所增加，从而导致溶出度出现问题。针对此类特殊制剂，注册批、商业批和 BE 批的批量原则上应保持一致，避免因节省成本在注册申报时，仅在满足技术要求条件下进行有限批量放大，在批产后立即进行批量放大变更。如果确实存在因产能需要或生产地址、生产设备等变更导致的批量放大，研究者应在缓控释微丸胶囊仿制药的开发初期或开发过程中对多方面因素、风险进行调研、评估和考察，并结合缓控释微丸产品特点增加针对性的研究和控制。为了最大程度地减少从实验室小试规模到商业化生产规模的放大风险，建议在中试规模对关键工艺参数可靠性进行研究，了解多个工艺参数如何相互作用，界定商业规模生产中可接受的操作范围，并在放大验证过程中进行进一步确认。为保证工艺放大不影响制剂质量，需要对多批小试、中试规模和商业化生产规模的产品进行全面质量对比研究，积累数据，以进一步验证工艺合理性^[23]。

以流化床层积上药的缓释包衣微丸生产工艺为例，应以拟定的微丸上药率和上药均匀性、仿制药与参比制剂溶出曲线对比等重点项目作为考察指标开展放大研究，尤其对与规模大小相关的喷雾工艺变量，如风量、喷雾速度和雾化压力以及物料温度等，应在放大过程中进行进一步评估，由于这些工艺变量共同影响包衣膜的质量和厚度，对产品的溶出有较大的影响，申请人应对关键工艺变更后

的生产设备和相关工艺变量进行全面研究验证，尽可能减小因批量放大后导致关键工艺步骤、参数控制范围存在差异，以保证批量放大后产品的关键质量属性与变更前相同，且符合拟定标准要求。对与规模无关的关键工艺参数如物料温度等则无需做过多考察。此外，申请人应根据变更情况综合评估是否需要进行生物等效性研究^[24]。

2.4 工艺验证

GMP 指出，工艺验证应当证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途和注册要求的产品^[25]。确认或验证的范围和程度应当经过风险评估来确定。缓控释微丸胶囊工艺验证时需要根据工艺特点进行针对性工艺验证，以流化床层积上药生产工艺为例，由于流化床层积上药可能会造成药液、包衣液的损失，进而影响上药效率、缓控释微丸包衣效果等，故在工艺验证时需要对包衣各项参数，如投料量、进风量、进风温度、蠕动泵流速、雾化压力、微丸流化状态、物料温度等进行验证，应重点关注上药效率、上药均匀性（如可检测多点含量均匀性）、包衣增重和溶出度等指标，以获得可接受的批间稳定性和可重现性。如有速释层还应验证速释微丸制备的上药效率、上药均匀性等，验证的工艺参数应在经确定的参数范围内。

3 结语

缓控释微丸胶囊的工艺复杂，仿制药开发时应根据原研制剂性质制定合理的开发目标，通过文献调研对方工艺带来的风险予以了解，在开发过程中对工艺及其参数进行重点深入研究，拟定可行的生产工艺，并加强生产中的过程控制，保证仿制产品具有良好的工艺重现性和批间质量一致性。缓释微丸胶囊制剂具有一定技术难度，但是随着相关政策、研究技术指导原则持续发布以及研发能力和制剂技术水平不断提升，未来将有更多的缓控释微丸胶囊新品种获批上市，带动行业良性发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Danuta S, Monika B, Jaroslaw M, et al. *In vitro* - *in vivo* evaluation of a new oral dosage form of tramadol hydrochloride-controlled-release capsules filled with coated pellets [J]. *Acta Poloniae Pharm*, 2014, 71(3): 469-475.
- [2] 李腾, 乐智勇, 陈国广, 等. 正交实验优化盐酸左米那普仑缓释微丸胶囊处方工艺及其体内外评价 [J]. 中

- 国新药杂志, 2019, 28(15): 1864-1870.
- [3] 盘叶花, 奉建芳, 黎芳, 等. 缓控释微丸的研究进展 [J]. 广西医学, 2021, 43(10): 1245-1248.
- [4] 邓建功, 邓建梅. 中药缓控释微丸制剂的研究进展 [J]. 疾病监测与控制, 2015, 9(7): 483-485.
- [5] 原丽慧, 卞俊. 缓控释微丸制剂的研究进展 [J]. 海军医学杂志, 2012, 33(2): 135-137.
- [6] Marucci M, Ragnarsson G, Von C C, *et al.* Polymer leaching from film coating: Effects on the coating transport properties [J]. *Int J Pharm*, 2011, 411(1-2): 43-48.
- [7] ICH Q8 Pharmaceutical Development [EB/OL]. (2003-10-08) [2023-09-04]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Concept%20Paper.pdf>
- [8] ICH Q9 Quality Risk Management [EB/OL]. (2021-10-26) [2023-09-04]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Step_2_Presentation_2021_1126.pdf
- [9] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: ANDAs: pharmaceutical solid polymorphism chemistry, manufacturing, and controls information [S]. 2007.
- [10] FDA chemistry review (Application Number 204096). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204096Orig1s000ChemR.pdf.
- [11] Q6A: ICH. Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances [EB/OL]. (2019-10-06) [2023-09-04]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>.
- [12] Sun Z, Ya N, Adams R C, *et al.* Particle size specifications for solid oral dosage forms: A regulatory perspective [J]. *Am Pharm Rev*, 2010, 13(4): 68-73.
- [13] 宋磊, 张亚琼, 郭圣荣, 等. 苦参碱缓释包衣微丸的研制 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(16): 1238.
- [14] 钟应淮, 刘雪梅, 莫传丽, 等. 5-氨基水杨酸结肠定位缓释胶囊的制备及释放度研究 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(4): 492-500.
- [15] EMA. CHMP Assessment Report for Pradaxa [EB/OL]. (2008-04-23) [2023-09-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pradaxa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [16] 郑林, 李黎, 尹罡, 等. 帕利哌酮缓释微丸的处方优化 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(2): 224-229.
- [17] Gandhi R, Kaul C L, Panchagnula R. Extrusion and spherulization in the development of oral controlled-release dosage forms [J]. *Pharm Sci Technol Today*, 1999, 4(2): 160-170.
- [18] 杨群, 张锴, 李晓辉, 等. 枸橼酸托法替布控释胶囊的研制及其释药机制和初步药动学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(13): 1186-1195.
- [19] 宋洪涛, 张倩, 康鲁平, 等. 采用离心造粒工艺制备舒胸微丸的研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(14): 1147-1150.
- [20] 何磊, 吉顺莉, 包瑞. 托吡酯缓释微丸的制备与体外释放研究 [J]. 华西药理学杂志, 2020, 35(5): 491-495.
- [21] 刘孟斯, 叶笑. 包衣微丸制剂仿制药研发的药学特点及生产现场检查中的常见问题 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(7): 1112-1117.
- [22] 张小娇, 张海龙, 向优琴, 等. 盐酸左米那普仑缓释胶囊剂的剂量倾泻研究 [J]. 中国药科大学学报, 2022, 53(1): 60-66.
- [23] 国食药监注(2007)643号. 化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2007-10-23). [2023-09-04]. <https://baike.so.com/doc/25520824-26559381.html#25520824-26559381-2>.
- [24] CDE. 已上市化学药品药学变更技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-02-10) [2023-09-04]. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=6247f3d83e2ectf95c9b5d6aa6616eddd>
- [25] 国家药品监督管理局药品认证管理中心. 药品 GMP 指南: 口服固体制剂 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.

[责任编辑 解学星]