

激光衍射法测定对乙酰氨基酚粒度分布的方法研究

阮昊^{1,2}, 徐东海¹, 陈悦², 潘芳芳², 洪利娅², 孙楠^{1*}(1.浙江工业大学, 杭州 310014; 2.浙江省食品药品检验研究院, 浙江省药品接触材料质量控制重点实验室, 国家药品监督管理局仿制药评价关键技术重点实验室, 杭州 310052)

摘要: 目的 利用激光衍射法建立对乙酰氨基酚粒度与粒度分布的测定方法。方法 采用马尔文 Mastersizer 2000 激光粒度分析仪, 湿法测定对乙酰氨基酚的粒度与粒度分布。样品采用含 0.1% 大豆卵磷脂的正己烷溶液, 样品折射率 1.70, 样品吸收率 0.1, 遮光度范围 10%~20%, 超声 20 s, 泵转速 2 000 r·min⁻¹。结果 激光衍射法可以测定对乙酰氨基酚的粒度及其分布, 由体积平均粒径 D[4,3] 可以直观表征对乙酰氨基酚粒度的大小差异。d(0.5) 值的 RSD < 3%, d(0.1) 和 d(0.9) 值的 RSD 均 < 5%, 方法重复性较好。结论 本法快速、简便、重复性好, 可用于对乙酰氨基酚粒度及粒度分布的测定。

关键词: 对乙酰氨基酚; 粒度与粒度分布; 湿法测定; 激光衍射法

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)02-0213-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.02.009

引用本文: 阮昊, 徐东海, 陈悦, 等. 激光衍射法测定对乙酰氨基酚粒度分布的方法研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(2): 213-218.

Methodological Study on Particle Size Distribution of Paracetamol by Laser Particle Analyzer

RUAN Hao^{1,2}, XU Donghai¹, CHEN Yue², PAN Fangfang², HONG Liya², SUN Nan^{1*}(1.Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Key Laboratory of Drug Contacting Materials Quality Control of Zhejiang Province, NMPA Key Laboratory for Core Technology of Generic Drug Evaluation, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for determination of the particle size and particle size distribution of paracetamol by laser diffraction method. **METHODS** The Malvern Mastersizer 2000 laser size analyzer was used to test particle size and particle size distribution of paracetamol by the wet measurement. The n-hexane containing 0.1% of soybean lecithin was used for the dispersion, the sample refractive index was 1.70, the sample absorption rate was 0.1 and the shading rate was 10%–20%. Determine the samples after sonicating for 20 s at the pump speed of 2 000 r·min⁻¹. **RESULTS** A variety of paracetamol products could be analyzed by laser diffraction method. The D[4,3] could show the size difference between different products. The RSD of d(0.5) was less than 3%, and the RSDs of d(0.1) and d(0.9) were both less than 5%. The method had good repeatability. **CONCLUSION** The method is fast, simple, accurate and producible, which is suitable for the particle size control of paracetamol.

KEYWORDS: paracetamol; particle size and particle size distribution; wet determination; laser diffraction method

对乙酰氨基酚, 又名扑热息痛, 是一种用于治疗疼痛与发热的药物。1893 年由 Von Mering 首次应用于临床, 1951 年在美国获准上市, 于 1955 年成为非处方药^[1]。近半个世纪以来, 对乙酰氨基酚(扑热息痛)一直是世界上使用最广泛的药物之一^[2]。它具有公认的疗效, 被推荐作为轻度至中度急性疼痛^[3]以及慢性或持续性疼痛障碍(如骨关节炎)^[4-7]的治疗药物。

原料药的粒度会影响其溶解度、生物利用度和稳定性, 同时粒度分布又会影响其粉体生产特性, 如总混均匀度、流动性、可压性等, 从而影响制剂的安全性和有效性。对乙酰氨基酚为难溶性药物^[8],

其溶出过程往往为吸收过程的限速过程^[9], 粒度越大比表面积越大, 接触周围介质的面积就越大, 从而溶出速度越大。因此, 原料药的粒度大小会影响制剂的溶出度, 从而影响其生物利用度和疗效^[10]。在仿制药一致性评价中, 粒径是部分固体制剂的关键质量属性。随着药品审评审批对原料药粒度及粒度分布项目的日益重视, 如何建立准确可靠、重复性佳的粒度与粒度分布测定方法, 指导处方开发、保证制剂生物利用度和疗效, 显得尤为重要。

对乙酰氨基酚已被多国药典收载^[11-14], 但均未见其粒度和粒度分布测定方法。粒度与粒度分布

基金项目: 浙江省基础公益研究计划(LGC22H300003); 浙江省药品监督管理局科技计划项目(2020006, 2021012)

作者简介: 阮昊, 女, 硕士, 副主任药师 E-mail: clare_ruan@163.com *通信作者: 孙楠, 男, 博士, 教授 E-mail: sunnan@zjut.edu.cn

的常规测定方法有显微镜法、筛分法和激光衍射法^[15]，其中激光衍射法因其测试精度高、速度快、重复性好、可测粒径范围宽等优点，渐渐被广泛应用于原料药的粒度大小和分布的质量控制^[16-21]、粉体性质研究^[22]、原料药关键质量属性研究^[23]及其处方前理化性质研究^[24]中。本研究通过建立激光衍射法测定对乙酰氨基酚原料药的粒度与粒度分布的方法并进行方法学验证研究，期望为其他难溶性药物的粒度分布测定方法的建立及验证提供参考。

1 仪器与试药

Mastersizer 2000 激光粒度仪、Hydro2000 S 湿法进样器、Mastersizer 2000 分析软件(英国 Malvern 仪器有限公司); BX-53 显微镜(Olympus 中国公司)。

正己烷(国药集团化学试剂有限公司, 批号: 20170207); 大豆卵磷脂(天津市光复精细化工研究所, 批号: 20180417); 对乙酰氨基酚样品均为厂家提供[批号: 201806088A, 201806088A(小粒径), 201806088A(大粒径), 201901030A], 其中 201806088A 批样品用于方法学研究。

2 测量方法优化

2.1 干湿法的选择

经显微镜放大 200 倍观察, 对乙酰氨基酚为针状结晶, 分析此样品在干法测定时, 气体压力容易使颗粒破碎, 故选择更为合适的湿法进行方法开发, 见图 1。



图 1 样品显微镜照片(200×)

Fig. 1 Photomicrograph of sample(200×)

2.2 分散介质的选择

考虑对乙酰氨基酚不溶于正己烷, 故选择正己烷作为分散介质, 其分散介质折射率为 1.380。

2.3 分散助悬剂及其浓度选择

因样品在正己烷中悬浮性较差, 故考虑加入助悬剂增加样品在正己烷中的分散效果。因在正

己烷中可溶解的助悬剂较少, 故选用在正己烷中溶解的大豆卵磷脂。进一步考察正己烷中大豆卵磷脂的加入浓度。配制含 0.1%, 0.5%, 2.5%和 5%大豆卵磷脂的正己烷溶液, 加入样品后观察悬浮状态, 均有较好的助悬性。其中 2.5%和 5%浓度的溶液会导致对乙酰氨基酚产生团聚现象, 不予考虑, 故选择可达到较好助悬效果的最低添加浓度为 0.1%。

2.4 泵转速的选择

考察不同泵转速(500, 700, 1 000, 1 500, 2 000, 2 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$)对样品粒度与粒度分布的影响。于 20 mL 含 0.1%大豆卵磷脂的正己烷中加入约 0.1 g 样品, 混匀, 制成样品溶液, 添加样品溶液至遮光度约为 18%, 不同转速下搅拌立即测定。经比较, $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 值在转速 $<1\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的低转速时测定结果明显偏小, 分析为泵转速过低不能使大颗粒较好悬浮导致。应在避免泵转速不产生气泡干扰的同时保证较高泵转速以使物质不产生沉降, 故考虑选择 2 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 或 2 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的泵转速。又比较 2 个转速下 30 min 内的测定稳定性, 发现 2 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时泵转速过高, 可能会产生气泡, 导致测定结果不稳定、变异较大, 故最终选择 2 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 作为泵转速。结果见图 2。

2.5 超声时间的选择

取样品约 0.1 g, 置烧杯中, 加入 20 mL 含 0.1%大豆卵磷脂的正己烷溶液摇匀, 分别超声 0, 10, 20, 30 s 后以 2 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的转速搅拌进行测定。结果显示, 不超声时样品溶液连续测定 3 次的 RSD 为 7.05%, 相对偏差较大, 分析为样品颗粒分散不均匀导致, 故选择超声帮助有效分散, 但超声 30 s 后颗粒粒度明显减小, 分析可能为针状结晶被超声破碎, 故确定超声时间为 20 s。结果见图 3。

2.6 平衡时间的选择

取样品约 0.1 g, 置烧杯中, 加入 20 mL 含 0.1%大豆卵磷脂的正己烷溶液摇匀, 超声 20 s 后, 分别搅拌平衡 0, 1, 3, 5, 7, 9, 11 min 后进行测定。结果显示, 平衡时间 5 min 后可达平衡, 故确定搅拌平衡 5 min 后测定。结果见图 4。

2.7 测量时间的选择

最佳测量时间取决于样品的粒度及粒度分布, 粒度分布范围广的物质需要较长的测量时间, 以确保正确反应样品的粒度分布情况。取样品约 0.1 g, 置烧杯中, 加入 20 mL 含 0.1%大豆卵磷脂的正己烷溶液摇匀, 超声 20 s 后, 平衡 5 min 测定。

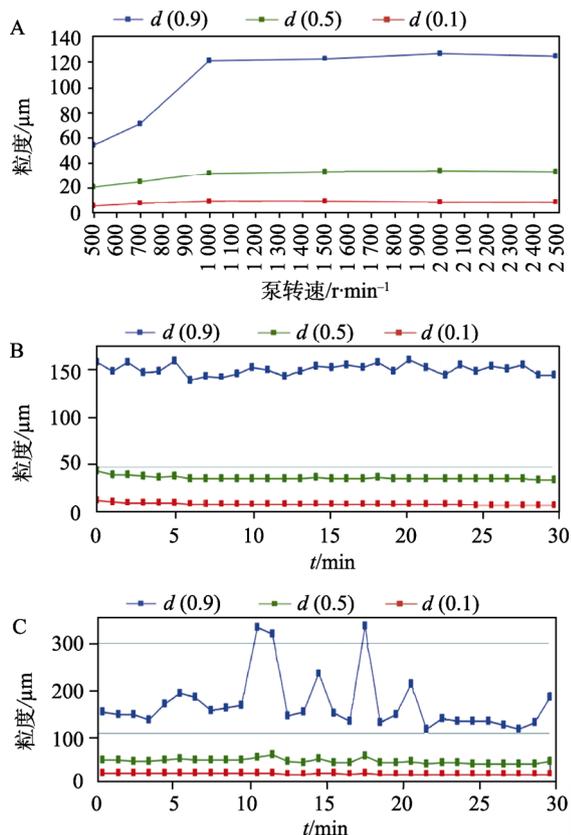


图2 泵转速考察趋势图
A-不同转速; B-2 000 r·min⁻¹ 转速的稳定性; C-2 500 r·min⁻¹ 转速的稳定性。

Fig. 2 Trend chart of pump agitation speed
A-different pump speed; B-stability with pump speed at 2 000 r·min⁻¹;
C-stability with pump speed at 2 500 r·min⁻¹.

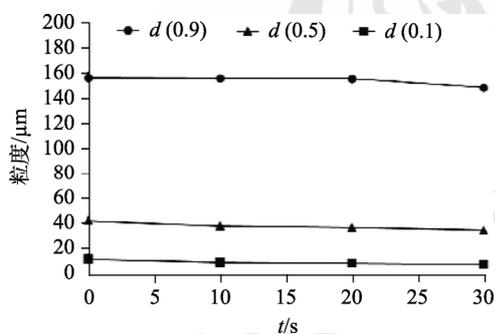


图3 超声时间对粒度测定结果的影响
Fig. 3 Influence of ultrasonic time on particle size measurement

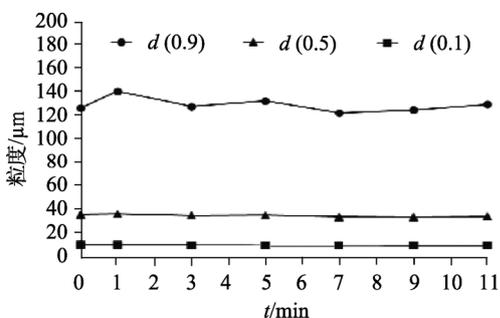


图4 平衡时间对粒度测定结果的影响
Fig. 4 Influence of waiting time on particle size measurement

将背景时间设为仪器推荐时间 8 s, 分别考察 3, 6, 8, 10, 15 s 不同测量时间条件下的测定结果。结果显示, 样品测量时间在 3~15 s 内测定结果基本无差异, 因此采用仪器默认值 6 s 为测量时间。结果见图 5。

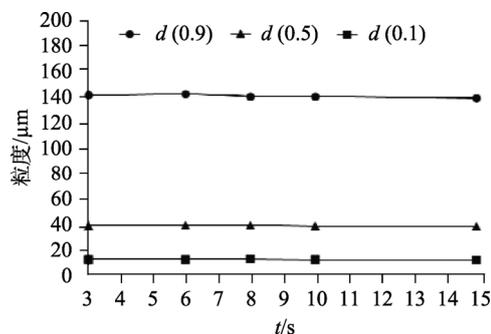


图5 测量时间对粒度测定结果的影响
Fig. 5 Influence of measurement time on particle size measurement

2.8 样品取样量的选择

取样品 0.1, 0.2, 0.5 g 分别加入 20 mL 含 0.1% 大豆卵磷脂的正己烷溶液, 振摇均匀后, 超声 20 s, 以 2 000 r·min⁻¹ 的转速搅拌 5 min 后测定。结果显示, 0.5 g 取样量过大, 分散不好, 6 份平行测定的 RSD 过大, 不予选择。考察 0.2 g 和 0.1 g 取样量的重复性, 包括同份样品平行测定 6 次以及 6 份样品的重复性, 发现二者同份样品平行测定 6 次的 RSD 均符合要求, 但 0.2 g 取样量 6 份样品的重复性 $d(0.1)$ 和 $d(0.9)$ 的 RSD 均 >5%, 不符合要求, 而 0.1 g 取样量各指标 6 份样品测定的重复性均符合要求。故最终选择样品取样量为 0.1 g。结果见表 1。

3 光学参数的考察

3.1 颗粒折射率的考察

取样品溶液, 将颗粒吸收率设为 0.1, 考察样品折射率分别为 1.10, 1.20, 1.30, 1.40, 1.50, 1.58, 1.60, 1.62, 1.67, 1.70 时的粒度测定结果。统计 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)$ 和 $D[4,3]$ 值, 结果见表 2。颗粒折射率对粒度分布图的形态和拟合程度有较大影响, 折射率为 1.70 时残差值最小, 测定值与理论值的拟合度最好, 因此确定颗粒折射率为 1.70。

3.2 颗粒吸收率的考察

取样品溶液(批号: 201806088A), 将颗粒折射率设为 1.70, 考察颗粒吸收率分别为 0, 0.001, 0.01, 0.1 和 1 时的粒度测定结果。统计 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)$ 和 $D[4,3]$ 值, 结果见表 2。吸收率为 0.1 时残差值最小, 测定值与理论值的拟合度最好,

表 1 不同取样量的重复性考察结果($n=6$)

Tab. 1 Results of repeatability with different sample quantities($n=6$)

取样量/g	指标	$d(0.1)/\mu\text{m}$	RSD/%	$d(0.5)/\mu\text{m}$	RSD/%	$d(0.9)/\mu\text{m}$	RSD/%	D[4,3]/ μm	RSD/%
0.5	同份重复性	11.806	3.0	40.804	9.8	158.572	19.8	67.128	14.8
0.2	同份重复性	10.891	0.5	39.182	0.7	160.969	1.7	68.828	1.3
	6份重复性	11.067	6.3	37.556	3.0	137.060	9.6	60.276	11.2
0.1	同份重复性	10.364	0.6	39.186	0.6	164.086	2.8	70.124	2.4
	6份重复性	11.621	3.1	39.261	2.6	150.678	5.0	65.967	4.4

表 2 光学参数考察结果

Tab. 2 Results of optical parameters

考察项目	数值	残差/%
折射率	1.10	0.469
	1.20	0.500
	1.30	0.628
	1.40	0.930
	1.50	0.507
	1.58	0.447
	1.60	0.478
	1.62	0.455
	1.67	0.455
	1.70	0.445
吸收率	0.001	0.548
	0.01	0.466
	0.1	0.445
	1.0	0.462

因此确定颗粒吸收率为 0.1。

4 样品测定与结果

4.1 样品测定方法

设定分散介质折射率为 1.380, 颗粒折射率为 1.70, 颗粒吸收率为 0.1, 背景测量时间为 8 s, 样品测量时间为 6 s, 遮光度为 10%~20%, 计算模型为通用模型。向样品槽中加入正己烷, 开泵, 转速 2 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 待系统稳定后, 对光并测量背景。取本品约 0.1 g, 置烧杯中, 加入 20 mL 含 0.1% 大豆卵磷脂的正己烷溶液摇匀, 超声 20 s, 以 2 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的转速搅拌 5 min 后, 立即连续测量 3 次, 取平均值。记录 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)$ 和 D[4,3]。

4.2 重复性试验

选取样品(批号: 201806088A), 配制 1 份, 按“4.1”项下测定方法进行测定 6 次。另选取同批样品, 配制 6 份, 按“4.1”项下测定方法进行测定。RSD 结果显示方法重复性较好。

4.3 中间精密度试验

按“4.1”项下测定方法, 选择样品(批号: 201806088A)测定 3 d, 结果显示 $d(0.5)$ 的 RSD < 3%, $d(0.1)$ 、 $d(0.9)$ 和 D[4,3] 的 RSD 均 < 5%, 方法中间精密度较好, 结果见表 3。

表 3 中间精密度试验结果

Tab. 3 Results of intermediate precision test

编号	$d(0.1)/\mu\text{m}$	$d(0.5)/\mu\text{m}$	$d(0.9)/\mu\text{m}$	D[4,3]/ μm
第 1 天	11.464	39.294	152.980	66.966
第 2 天	11.621	39.261	150.678	65.967
第 3 天	12.081	40.508	156.936	70.306
平均	11.722	39.688	153.531	67.746
RSD	2.7%	1.8%	2.1%	3.4%

4.4 耐用性试验

按“4.1”项下测定方法, 对样品(批号: 201806088A), 调整不同泵转速、超声时间、平衡时间和测量时间分别进行测定, 结果显示 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)$ 和 D[4,3] 的 RSD 均 < 5%, 方法耐用性较好, 结果见表 4。

表 4 耐用性试验结果

Tab. 4 Results of robustness test

考察项目	数值	$d(0.1)/\mu\text{m}$	$d(0.5)/\mu\text{m}$	$d(0.9)/\mu\text{m}$	D[4,3]/ μm
泵转速/ $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$	1 500	10.497	34.648	124.307	52.819
	2 000	10.219	35.504	128.626	54.035
	2 500	9.840	34.889	126.294	53.04
	RSD	3.2%	1.3%	1.7%	1.2%
超声时间/s	10	12.141	40.578	157.233	68.765
	20	11.406	39.431	156.983	68.135
	30	11.386	37.304	149.941	64.411
	RSD	3.7%	4.2%	2.7%	3.5%
平衡时间/min	3	11.298	36.899	131.961	61.858
	5	11.175	36.954	136.698	63.064
	7	10.889	35.839	126.289	59.779
	RSD	1.9%	1.7%	4.0%	2.7%
测量时间/s	3	11.158	37.684	141.253	61.920
	6	11.111	37.763	142.199	62.204
	8	11.335	37.926	140.176	62.040
	RSD	1.1%	0.3%	0.7%	0.2%

4.5 样品测定

按“4.1”项下测定方法, 对 4 批样品进行测定, 测定结果见表 5, 粒度分布曲线见图 6。本方法可以有效区分筛分工艺产生的不同粒径范围的原料药。

表 5 样品测定结果

批号	$d(0.1)$	$d(0.5)$	$d(0.9)$	$D[4,3]$
201806088A	12.081	40.508	156.936	70.306
201806088A(小粒径)	9.801	27.655	69.667	34.609
201806088A(大粒径)	13.838	60.272	225.891	94.084
201901030A	10.676	39.684	166.065	71.234

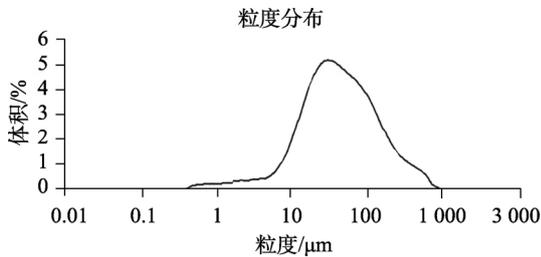


图 6 201901030A 批样品粒径分布图
Fig. 6 Particle size distribution of sample(201901030A)

5 讨论

湿法是粒度分析测定中最普遍使用的方法。相比于干法测量，鉴于颗粒在分散剂中润湿时能量比在干法分散体系中高得多，故利用湿法可以更好地优化分散稳定性，从而获得更好的重复性。如果样品容易在空气流中悬浮，且颗粒容易分散而不被打碎，则适用于干法测量。相反，针对较容易被打碎的样品，如本研究所涉及的针状样品，则很难在样品分散和样品破碎之间找到较好平衡点，因此湿法测量是最佳选择^[25]。

在计算结果模型的选择时，根据 Matersizer 2000 分析软件说明，单峰模型主要针对粒径分布较窄的样品，而对乙酰氨基酚的粒度分布较宽，在利用单峰模型进行计算时，存在模型失真，所以选择通用计算模型^[26]。

如果使用光学显微镜测量粒径，这种技术测量结果是基于数量分布的，然后观测分布结果。而激光衍射法测量粒径，则需要通过不同角度的散射光强检测器信号，通过统计学转化成不同的分布结果，常见的 2 种加权颗粒均值分别为以 $D[3,2]$ 表示的表面积加权粒径和以 $D[4,3]$ 表示的体积加权粒径。虽然两者测定粒径均值不能完全对等，但是也可借助显微镜观察所得粒径辅助确认激光衍射法粒径测定结果。采用显微镜放大 200 倍观察测定对乙酰氨基酚 201806088A 批样品，结果见图 7。可知样品粒度分布较分散，大小粒径均占有一定比例。粒径分布范围与激光粒度分析法得出的结果基本相符。

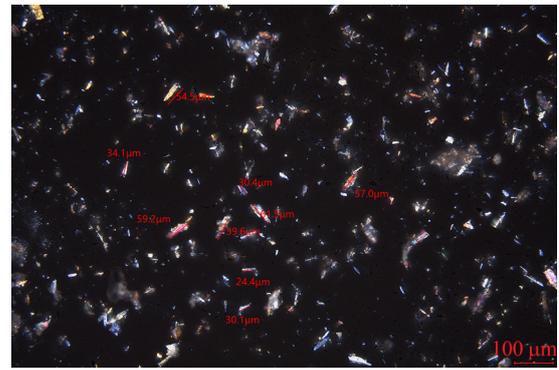


图 7 样品显微镜测量照片(200×)
Fig. 7 Photomicrograph of sample measurements(200×)

对于激光衍射法，一般采用 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 作为控制标准的限度。这些参数代表的是样品中一定大小颗粒的累积分布百分比， $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 或 $d(0.9)$ 指的是累积粒度分布为 10%、50% 和 90% 的对应值，其代表了粒径小于它的比例占 10%、50% 和 90%。通过对 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 设置上下限可以控制粒度分布。药品申报、质量标准控制中，如何设置这些限度非常重要，同时也需要一定的支持性数据来证明。设置上下限值，很大程度上取决于粒度分布的影响有多大，对于粒度分布敏感的原料药，其限度就需要设置在较窄的范围内，以保证样品没有对产品性能或生产造成不利影响。在许多药品申报中，仅建立了 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 或 $d(0.9)$ 的上限或下限，在没有科学依据的情况下，这种单侧限度是不能被接受的，因为它不能对粉体的粒度分布进行充分的控制。

本研究所建立的方法快速、简便、重复性好，为对乙酰氨基酚原料药粒度及粒度分布的测定提供了参考。因原料药生产工艺不同，会导致样品的粒度分布有所差异。大多数情况下，建立的方法各参数具有较好的适用性，可用于不同工艺生产的同种原料药的粒度与粒度分布测定。但若样品粒径过小如接近纳米级时，在同样的遮光度条件下可能会引起多重衍射影响结果准确性，此时需要降低遮光度进行测定。若样品粒径过大，则有可能因分散不均匀导致重复性不符合要求，此时需要重新调整助悬剂及搅拌速率等优化测定条件，从而满足方法的重复性要求。

在口服固体制剂一致性评价中，原料药粒度分布是关键质量属性之一。很多研究开始关注粒径对仿制药和原研药差异的影响。仿制药和原研药在崩解后，形成的 API 颗粒的粒径分布不一致，

是导致两者体外溶出曲线差异较大的原因之一，一定程度上可能影响其最终的体内生物利用度。但针对不同粒度分布的原料药，也可通过不同的制剂工艺生产出生物等效的口服固体制剂。因此，笔者认为，原料药的粒度分布是必要的质量控制项目，但不是一致性与否的评判依据。利用本研究所建立的方法，可有助于进一步考察不同工艺及不同粒度分布的对乙酰氨基酚原料药与其口服固体制剂溶出度乃至生物等效性间的关系，为本品的一致性评价研究提供粒度分布测定方法基础。

REFERENCES

- [1] ZHANG J, WO S K, LUK A O, et al. Determination of paracetamol in human plasma using LC-MS/MS: Application to A pharmacokinetic and bioequivalence study in healthy human subjects[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2020, 37(21): 2625-2632.
- [2] BERTOLINI A, FERRARI A, OTTANI A, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug[J]. *CNS Drug Rev*, 2006, 12(3/4): 250-275.
- [3] BLONDELL R D, AZADFARD M, WISNIEWSKI A M. Pharmacologic therapy for acute pain[J]. *Am Fam Physician*, 2013, 87(11): 766-772.
- [4] HOCHBERG M C, ALTMAN R D, APRIL K T, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(4): 465-474.
- [5] TOWHEED T E, MAXWELL L, JUDD M G, et al. Acetaminophen for osteoarthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 2006(1): CD004257.
- [6] National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: care and management[EB/OL]. 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/resources/osteoarthritis-care-and-management-35109757272517>.
- [7] PENDLETON A, ARDEN N, DOUGADOS M, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCI-SIT)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59(12): 936-944.
- [8] LI J, ZHU Y. Drug layering process of model drugs with different dose and solubility[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2014, 49(23): 2103-2107.
- [9] 曾凡彬. 影响难溶性药物口服固体制剂溶出特性的理化因素: 晶型和粒度[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11(7): 507-509.
- [10] TRAN T T D, TRAN K A, TRAN P H L. Modulation of particle size and molecular interactions by sonoprecipitation method for enhancing dissolution rate of poorly water-soluble drug[J]. *Ultrason Sonochem*, 2015(24): 256-263.
- [11] 中国药典. 二部[S]. 2020: 386
- [12] USP 43-NF 38[S]. 2020.
- [13] EP 10.0[S]. 2018: 3481-3483.
- [14] JP XVII[S]. 2017: 363-364.
- [15] 中国药典. 四部[S]. 2020: 145-147.
- [16] JIANG X M, XIAO B, ZOU Y M, et al. Determination method of particle size and particle size distribution of compound betamethasone injection[J]. *China Pharm(中国药业)*, 2021, 30(10): 68-72.
- [17] WANG L, WU B, SUN Y, et al. Study on the correlation between the particle size distribution of meclufenoxate hydrochloride for injection and the weight variation[J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2021, 30(3): 226-231.
- [18] XU D. Application of the laser particle analyzer to determine the particle size distribution of morphine hydrochloride[J]. *Strait Pharm J(海峡药理学)*, 2021, 33(2): 53-55.
- [19] ZHANG Y L, FENG Y, LI Q X, et al. Establishment and verification of particle size test method of palbociclib by laser light scattering[J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2019, 39(3): 436-440.
- [20] WU Y, LIU J, AN Y, et al. Methodological study on particle size distribution of methylcellulose by laser particle analyzer[J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2019, 39(4): 755-762.
- [21] TANG J C, WANG R R, YANG S B. Measurement of particle size distribution of ginseng powder by laser light scattering method[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2016, 33(9): 1157-1160.
- [22] PENG J Q, CHEN Y W, CHEN S, et al. Study on powder characterization of zanamivir nasal powder[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2018, 35(10): 1462-1465.
- [23] XIAO Q Y, WANG J Y, ZHONG J S, et al. Study on the critical quality attributes of tebipenem pivoxil fine granules[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2021, 38(22): 2841-2845.
- [24] YANG Q, LI X H, HU H Y, et al. Pre-prescription study based on physical and chemical properties of tofacitinib citrate[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2022, 39(2): 174-180.
- [25] SONG X J, XIA J, CHEN F, et al. Research on particle size measurement and its importance in development of oral inhaled preparations[J]. *Drug Eval Res(药物评价研究)*, 2019, 42(12): 2319-2324.
- [26] ZHENG M X, XIN F, LIU X F. Influence of mastersizer 2000 type laser particle analyzer technical parameters on particle size distribution[J]. *China Powder Sci Technol(中国粉体技术)*, 2013, 19(1): 76-80.

收稿日期: 2022-03-18

(本文责编: 李艳芳)