

片剂创新设计与质量控制新技术应用进展

徐诗军¹, 王学成^{1*}, 伍振峰^{1*}, 李远辉¹, 刘振峰², 罗小荣³, 周同辉⁴, 杨明¹(1.江西中医药大学创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室, 现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004; 2.宜春万申制药机械有限公司, 江西 宜春 336000; 3.江中药业股份有限公司, 南昌 330004; 4.杭州今同健康技术有限公司, 杭州 310004)

摘要: 片剂一直是临床应用中的重要制剂, 但传统片剂的开发设计模式、质量评价技术及生产质量控制模式难以满足现在的需求。本文综述了多变量数据分析技术、人工神经网络技术、3D 打印技术在片剂设计开发的应用, 实现了片剂的快速制备和个性化生产; 论述了近红外光学技术、太赫兹脉冲成像技术、核磁共振成像技术等新型检测技术在片剂质量评价的应用, 相比传统的检测技术, 新的检测技术呈现出高效、灵敏、便捷等特点, 同时在建立片剂开发与生产的质量控制策略中遵循质量源于设计的理念, 对提升片剂安全性和有效性以及片剂的开发和生产具有重要意义。

关键词: 片剂; 创新设计; 新兴技术; 质量评价; 应用进展

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)20-2658-11

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.20.014

引用本文: 徐诗军, 王学成, 伍振峰, 等. 片剂创新设计与质量控制新技术应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(20): 2658-2668.

Application Progress of New Technology for Innovative Design and Quality Control of Tablets

XU Shijun¹, WANG Xuecheng^{1*}, WU Zhenfeng^{1*}, LI Yuanhui¹, LIU Zhenfeng², LUO Xiaorong³, ZHOU Tonghui⁴, YANG Ming¹(1.State Key Laboratory of Innovation Drug and Efficient Energy-Saving Pharmaceutical Equipment, Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2.Yichun Wanshen Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Yichun 336000, China; 3.Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd., Nanchang 330004, China; 4. Hangzhou Jintong Health Technology Co., Ltd., Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: Tablets have always been an important preparation in clinical application, but the development and design mode, quality evaluation technology and production quality control mode of tablets can hardly meet the current demand. This paper summarized the application of multivariable data analysis technology, artificial neural network technology and 3D printing technology in the design and development of tablets to meet the rapid preparation and personalized production of tablets. It also discussed the near infrared optical technology, terahertz pulse imaging technology, nuclear magnetic resonance imaging technology and other new detection technologies in the quality evaluation of tablets. Compared with the traditional detection technology, the new detection technology is efficient, sensitive and convenient. At the same time, it follows the concept that quality originates from design in establishing the quality control strategy for the development and production of tablets. It is of great significance to improve the safety and effectiveness of tablets as well as the development and production of tablets.

KEYWORDS: tablets; innovation design; emerging technology; quality evaluation; application progress

片剂是在全球医药市场中使用量最高的口服固体制剂, 无论是在原研药还是在仿制药中, 都远领先于其他剂型。但目前片剂的设计开发以及质量评价还停留在传统模式中, 如在片剂设计开发中使用实验设计方法, 往往需要进行大量工作来确定各输入因素对输出质量的影响, 且难以实现片剂的个性化设计生产。中国药典 2020 年版^[1]

所规定的片剂质量检测方法, 如片剂崩解及溶出时间、片剂脆碎度和片剂中药物主要成分检测等方法耗时耗力, 且对片剂而言均为有损检测, 不能进行重复检测, 不利于生产过程在线分析和质量识别, 易出现批次间差异导致质量不稳定。

本文从片剂设计开发的新模式, 片剂质量评价新技术以及片剂开发和生产质量控制思路进行

基金项目: 江西省重大科技创新平台(20203CCD41007); 江西省 5511 重大专项(20182ABC28009); 江西省重点研发计划项目(20201BBG71005)

作者简介: 徐诗军, 男, 硕士生 E-mail: 1529138366@qq.com *通信作者: 伍振峰, 男, 教授 E-mail: zfwu527@163.com 王学成, 男, 博士, 讲师 E-mail: wangxcdd@126.com

论述,探讨了在保障安全性和有效性条件下,实现片剂快速制备以及个性化生产。介绍了片剂检测的新技术与方法,可快速、高效、精确、在线评价片剂质量,如近红外光学技术、太赫兹脉冲成像技术、核磁共振成像技术、同步辐射显微CT技术及X射线显微照相技术等,在多成分检测、药物溶出度及片剂物理性质等片剂质量评价指标的研究与应用。同时提出片剂开发与生产的质量控制策略,为片剂创新设计及质量研究与控制提供新思路。

1 片剂创新设计技术

片剂是原料药物与适宜辅料混合均匀后压制而成的圆形或异形的片状固体制剂^[1]。片剂制备的传统研究方法是通过单因素实验、正交试验、响应面实验等优化实验来选取辅料、优化原料药与辅料处方配比及压片工艺,该方法耗时耗力且存在一些难以克服的矛盾:①以固定或者有限原料药和辅料为研究对象,只能反映有限的工艺能力水平;②未能考虑原料药属性、辅料属性、生产工艺参数与产品性能之间对变量的交互影响;③工艺控制能力和产品成型率较低,使长期生产成本较高。基于此,洪燕龙等^[2]在质量源于设计(Quality by Design, QbD)的理念下,提出了基于制剂原料物理性质的临方制剂技术研究、设备开发及智能制造的研究模式。首先是建立常用中药制剂原料、中间体的物理指纹图谱;其次是建立中药制剂原料、中间体的物理性质与制剂工艺、制剂成型质量相关性质的数学模型;然后以临床试验对模型进行验证与优化,最终实现中药临方制剂和制备工艺的智能预测。

随着数据分析技术以及数学模型在片剂设计开发中应用,相比传统设计开发模式显示出更大的先进性和灵活性。如多变量数据分析技术以及人工神经网络技术在片剂设计开发研究中能比较全面和直观地分析片剂原料、中间体物理性质以及压片工艺参数对片剂质量的影响,从而实现片剂的快速制备与生产;而3D打印技术则是打破了传统片剂制备工艺,使片剂可以实现个性化设计与制造,使片剂的设计开发迈入数字化模式。

1.1 多变量数据分析技术

多变量数据分析是一种统计技术,用于同时分析多个相互关联变量的数据集,并通过多种多元方法实现样本分类和响应变量预测的目标。其

中主成分分析和偏最小二乘法是分析药物制剂连续生产过程中最常用的技术。主成分分析可以减少过程中变量数量,同时尽可能地保留了可变性,利用降维思想,把多指标转化为少数几个综合指标(即主成分)。其中每个主成分都能够反映原始变量的大部分信息,且所含信息互不重复。可以在引进多方面变量的同时将复杂因素归结为几个主成分,使问题简单化,得到更加科学有效的数据信息;偏最小二乘法可以通过线性变化减少变量的数量,同时能够在自变量存在严重多重相关性和样本点数少于变量个数的条件下建立回归模型。

在片剂设计开发过程中,由于片剂制备工艺复杂、且各参数众多,传统分析方法难以有效提取影响片剂制备各单元的质量关键信息。王洁等^[3]以粒径、比表面积(specific surface area, SSA)、孔容积(pore volume, PV)、含水量(moisture content, MC)、松密度(bulk density, BD)、振实密度(tap density, TD)、压缩度(tap index, TI)、休止角(angle of repose, AOR)、Kawakita 方程参数 a、b 为指标评价颗粒的粉体学性质,以颗粒在 5, 10, 15, 20, 25, 30 kN 压力下的抗张强度(tensile strength, TS)为指标评价片剂的成型性,运用主成分分析法及偏最小二乘回归法研究片剂成型性与原料颗粒粉体学性质之间的相关性,表明多元数据分析可以对肿节风颗粒按照原料粉制备工艺和制粒工艺进行简单快速地分类,并用于分析肿节风片剂的成型性与原料颗粒粉体学性质的关系。因此多元数据分析技术在片剂设计阶段中的压片单元能提供良好片剂成型的指导。

同时,随着过程分析技术(process analysis technique, PAT)和分析设备的发展及在药物制剂中的应用,许多在药物制剂中采集的众多高维数和变量相关的数据,传统分析方法难以对数据做到有效利用。因此在药物制剂开发中运用多变量数据分析技术多与过程分析技术联用,如近红外光谱、拉曼光谱以及太赫兹脉冲成像等,建立可快速分析片剂设计开发中片剂质量与药物原料、中间体以及工艺参数之间的数学模型。如通过在线采集制粒过程的近红外光谱信息,利用光谱数据建立基于偏最小乘法的定量校准模型来预测制粒工艺的相关参数,如含水率、粒径分布和堆密度等^[4],实现了制粒的过程中各相关性参数的检测和优化,减少了传统制粒过程的因素筛选等过程。

而 Pestieau 等^[5]对压片过程中采集近红外光谱建立偏最小二乘法模型, 预测了片剂含量均匀度、硬度以及脆碎度, 实现对压片过程的实时监测和优化片剂设计开发操作过程, 使片剂的设计开发中研究药物原料、中间体等物料性质与片剂质量关系更为直观, 使片剂设计开发研究更为便捷, 灵活。

多变量数据分析技术主要有多元回归分析、主成分分析以及偏最小二乘法等。在片剂设计阶段主要是处理单独的操作单元对片剂质量的影响, 如片剂的辅料筛选或处方优化或压片工艺, 分析片剂设计制备过程中每个操作单元的因素对最终片剂质量的影响, 同时可以筛选最佳因子。但多变量数据分析技术难以实现将片剂设计制备过程中多个操作单元之间的相互关系的数据建立相关的联系来预测片剂质量。

1.2 神经网络模型

神经网络模型是一种基于模拟人脑神经过程的计算技术学习系统^[6]。神经网络是生物神经网络的抽象、简化和模拟, 能反映生物神经网络的基本特征, 同时由于神经网络模型能大量处理单元之间的相互数据关系以及单元内部之间的相互连接关系, 通过各种算法及模拟来预测各种结果。Chen 等^[7]在控释制剂开发中应用了神经网络模型和药动学模拟, 以 22 个拟交感神经药物片剂的 7 个制剂变量和 3 个其他变量(湿度、粒子大小和硬度)作为神经网络模型输入, 10 个不同取样时间的药物体外累积释放百分率作为输出, 结果显示片剂在神经网络模型下的预测和体外观察到的释放情况非常一致。

同时神经网络模型具有以下结构和功能特性: ①对各单元之间的大量相互数据具有高度的、大规模和并行处理的特征; ②可以处理连续、不精确和不完整的模拟数据和模糊信息, 并给出非常准确的预测; ③经过一段时间的训练或感知, 能够自动调整网络结构参数, 事项期望的输出^[8]。神经网络模型作为一种综合信息处理和模拟技术, 可以在多因素、多水平、非线性情况下进行设计后优化, 对固体制剂尤其是片剂制备显示出其强大的优越性。

片剂产品质量在很大程度上来源于开发设计, 在开发设计过程中片剂产品质量容易受多方面因素影响, 如片剂制备的原料性质、处方配比、工

艺参数等。传统的实验设计与筛选需要耗费大量时间来实现药物安全性与有效性之间平衡, 同时也不能很准确地确定产品质量与各因素之间的关系。神经网络模型可以基于先前数据进行预测, 从而减少筛选实验的数量, 比传统的因素设计实验方法有更大的进步性, 包括能灵活的处理大量输入因素和建模非线性问题的能力。在羟丙甲基纤维素(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)缓释骨架片制剂设计中, 以溶解度、载药量、HPMC 的量、HPMC 的固有黏度、微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC)的量、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)的浓度和药物溶出仪的转速作为自变量, 药物在各个取样时间点的累积释放量作为输出, 建立 BP 神经网络模型, 并通过线性回归和相似因子比较表明 BP 神经网络模型比响应面法预测缓释片的释放值与实际测定值更加吻合^[9]。Sovany 等^[10]利用神经网络模型以工艺参数和粉末混合物的理化特性作为模型输入变量, 预测评分片剂的质量属性作为模型的输出量, 结果表明对各因子进行一定的预处理后, 可以获得比较好的片剂质量预测性能。

片剂设计涉及多个单元操作进而产生大量数据, 如辅料筛选、处方优化、压片工艺等, 这些单元操作均会影响片剂质量。而神经网络模型具有高程度非线性函数映射功能, 同时还可以不断吸收新信息以及很强的学习能力和容错性, 能不断地适应新的环境。在片剂设计阶段, 神经网络模型以其综合信息及数据处理能力和模拟技术显示其独特的优越性。

1.3 3D 打印技术

3D 打印技术是通过计算机建立模型, 经过专用软件处理“切片”后转化为 3D 打印机所能识别的数字信号并执行打印任务的一种快速成型技术, 主要包括数字化设计、格式转化、原料加工、打印及后续处理等 5 个环节。因此 3D 打印技术在药物制剂方面有其独特优势, 尤其是固体制剂可实现药品个性化定制, 提高制剂生产效率, 控制药物释放速率, 增加患者依从性, 从而加速数字化医疗革命进程^[11]。

目前根据构建三维层的方式不同, 3D 打印技术主要有以下不同的打印方式: 光固化成型(stereo lithography apparatus, SLA)是通过光聚合物(光敏树脂)经过紫外光的照射固化成型的一种技术, 是

打印速度最快、分辨率最高的 3D 打印方式之一；喷墨成型打印(ink-jet printing, IJP)是以打印头喷墨的方式使得粒子相互黏结在一起而成型是技术，具有生产效率高、生产成本低、产品精度高等特点；熔融沉积成型(fused deposition modeling, FDM)是在 X、Y、Z 三轴步进电机协调工作控制运动，通过挤出机逐层挤出成型材料，是目前在药物制剂领域应用最为广泛的 3D 打印方式；半固体挤出成型(semi-solid extrusion, SSE)是通过压力的作用将半固体状态的软材均匀挤出，并按照建模软件设定逐层平台上打印成型，可在室温下挤出软材。

3D 打印技术在制剂工艺中具有个性化、方面、快捷等优势，与传统片剂制备工艺相比具有更大的灵活性和可调控性，可以根据药物性质设计不同形状、尺寸、规格等药物制剂。尤其适用于速释片剂、缓控释片剂和纳米囊片剂等新型片剂的设计与制造。Jamróz 等^[12]使用基于 FDM 的 3D 打印技术，使用聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)作为聚合物制备阿立哌唑的口腔分散膜，与传统方法制备的膜剂相比，由于阿立哌唑装化为无定形式和印刷膜剂的高表面积，3D 打印分散膜具有更好的溶解性。此外，目前相同剂量片剂的药物治疗常常由于不同体质人而采用 1/2 和 1/3 片的计量方式，这样会使药物给药剂量不同准确，同时对一些片剂如渗透泵等具有特殊结构的药物产生破坏，致使药物失去原有释放特性。Fina 等^[13]研究发现，选用 Kollicoat IR(75%聚乙烯醇和 25%聚乙二醇共聚物)和 Eudragit L100-55(50%甲基丙烯酸和 50%丙烯酸乙酯共聚物)为材料，采用选择性激光烧结工艺(selective laser sintering, SLS)法制备得到的不同载药量的对乙酰氨基酚制剂硬度良好，且证明释药速率与环境 pH 值无关。也有研究表明片剂的形状和大小会影响药物的释放速率，与立方体、球体、圆柱体、圆环形片剂相比，金字塔形片剂的体外溶出速率最快^[14]。3D 打印技术可以依据患者的体质、年龄、疾病程度等差异制备不同剂量的药物制剂，实现按需给药，提高用药安全性以及患者用药顺应性^[15]。同时在儿童用药方面，3D 打印技术可以根据儿童患者的喜好设计不同形状、颜色的制剂增加服药依从性^[16]，实现药品个性化设计。Skowyra 等^[17]利用熔融沉积技术制备波尼松龙缓释片，通过调节各种参数制备

出能够在体外释放长达 24 h 的缓释片。

3D 打印技术在药物制剂领域能够精准设计固体制剂的结构构造，如速释、缓控释、渗透泵及复方片剂等固体制剂结构^[18]。实现了固体制剂的个性化给药和按需给药，使药物发挥其最大化疗效，同时能有效改善固体制剂(片剂)的患者服药顺应性。但与此同时，3D 打印技术也面临材料选择、制备技术、知识产权及监管方面等诸多挑战。

2 片剂质量评价新技术

目前片剂质量评价指标无论是在制剂开发还是在批量生产中，大多都是采用一些传统的离线检测方式进行采集，本质上对片剂是破坏检测，且检测方法耗时耗力及所测得值为近似值。同时不能将检测样本进行保留，难以保证不同批次片剂质量一致性。此外，中药片剂是多种有效成分在协同作用下发挥疗效，如何能准确确定及评价中药片剂中的活性物质及如何实现中药片剂在制剂研发生产中现场检测，一直是中药片剂制剂开发研究的热点。

随着光谱、光源、成像及计算方法等科技方面的进步。片剂质量的评价方法也出现了新的技术与设备，如近红外光谱、拉曼光谱、太赫兹脉冲成像、核磁共振成像、X 射线显微照相技术、同步辐射显微 CT 技术，激光诱导击穿光谱、声学和热学技术等，本文详细阐述几种新型的且较为常用的技术在片剂质量评价中的应用。

2.1 近红外光学技术

自 20 世纪 80 年代中期以来，红外光谱是分子能选择性吸收某些波长的红外线，引起分子振动能级和转动能级跃迁，检测红外线被吸收情况可以得出被测物的红外吸收光谱。红外光谱分析技术被广泛报道为一种非常适合同时测定样品活性物质的物理和化学性质的工具^[19]，广泛应用于药品的非破坏性质量检测。

近年来随着光谱学的发展进步，近红外光谱以及近红外成像检测技术趋于成熟，能实现物料的光谱和空间特征的测定^[20-21]。相比红外光谱，近红外光谱能提供更高的光谱分辨率，更强的样品特性和校准能力，校准标准也较少，能非破坏性地分析样品，可以很容易的取代传统片剂质量分析评价方法。此外药物化合物通常在 4 000~10 000 cm^{-1} 内具有独特的光谱特征，可以被近红外光谱快速捕捉及分析，且被检测的样品不需要

特殊处理及制样,少量样品即可快速采集检测,样品可以是固体和液体,通过透射、反射及漫反射方式下采集,也可以使用光纤实现在线采集,所测光谱不仅能反映化学信息,还包含物理信息^[22]。Kandpal 等^[23]利用化学计量分析方法处理傅里叶变换近红外采集片剂光谱,预测了药物微片与标准片的含量均匀性和硬度的结果与参考的 HPLC 和机械硬度测试结果一样精确,实现高精度、无损、省时的片剂质量评价。近红外采集样本方式以及对光谱数据分析技术有很多,使用主成分回归(principal component regression, PCR)分析技术建立基于漫反射近红外光谱的片剂硬度校正模型,能快速、无损地预测片剂硬度,同时通过光谱反映的化学与物理信息可以对片剂的几何结构和微粒之间化学相互作用的校正模型进行分析^[24]。近红外光谱法在分析片剂不同溶出时间水体的水样,发现水结构变化与药物溶出过程是一致的,这也从微观角度理解片剂的溶出过程提供新的思路途径^[25],相比传统高效液相色谱法,对于多成分的片剂,近红外光谱技术仍然能实现快速、直观、高效和经济的质量预测及测定^[26]。

近年来近红外成像技术发展成为一种快速、无损地分析样品(片剂)表层化学不均匀的技术,它可以将样品分割成一个“像素”网格,并为每个像素网格提供一个光谱,可以很好呈现样品表面的化学地图,即显示药物浓度的高低,局部存在的杂质和水分,或者是更加复杂片剂结构,已有报道近红外化学成像技术用于检查片剂的混合和结构,将生产过程与产品性能联系起来,检测假冒或劣质产品,以及量化片剂内部的均匀性。Ellison 等^[27]研究了近红外化学成像技术可以用来非破坏地评估片剂的密度分布,并进行了片剂制备过程中减摩和改善力分布的预测,同时也可以确定制备新药物(片剂)的合适润滑剂水平,用于监测现有工艺中片剂质量,或者在制剂开发中用于比较不同辅料片剂制备的质量。近红外化学成像技术不仅是一种快速、无损、高分辨的密度剖面分析技术,还能同时提供有关化学异质性、杂质、水合作用和其他化学信息的信息。对于溶出度较差的片剂样品,采用近红外化学成像技术能对片剂内部结构进行了解观察,发现是因为片剂内部有辅料聚集体,使得药物的溶出度较差^[28]。为一些溶出度不好的片剂提供新方法,也为片剂溶出测定

提供新途径。

近红外技术在片剂中能实现快速、高效并在线检测评价其质量的目标,但也面临一些挑战与不足,与相应的红外信号相比,近红外吸收带的强度较低,且近红外信号表现出宽的、重叠的、不明确的波段。由于是基于物理及化学性质的函数,而不是单个组分函数,致使信号出现与样本性质之间的关系不能很好地反映与理解,同时也存在严重依赖于概率而不是直接的因果关系。除此之外,由于光谱的复杂性使得在没有预处理和之后的化学计量分析的情况下很难与定量性质进行关联,多变量分析与预处理技术的使用对于识别光谱特征和物料属性之间的关系也至关重要^[29],同时由于近红外技术建立的预测模型依赖于参考分析方法,因此它不可能比参考方法更精确。

2.2 太赫兹脉冲成像技术

太赫兹频率是辐射光谱的红外与微波部分之间的区域。多年来,由于缺乏具有成本效益的太赫兹源和探测器,限制了太赫兹作为分析技术的发展。随着光学和电子学的发展,开发了光导天线技术和飞秒激光器,使得太赫兹时域光谱和太赫兹脉冲成像技术在口服制剂分析中得到广泛应用^[30]。

近年来,太赫兹脉冲成像在片剂以及药物活性成分的应用在相关文献中也进行了大量的讨论。太赫兹辐射可以在大多数的制药辅料中传播,与近红外和拉曼光谱成像相比,太赫兹具有更强的穿透性,可以同时提取不同深度样品的化学和物理信息,因此可以分析片剂样品的 3D 结构^[31]。Ho 等^[32-33]使用太赫兹化学成像通过测量片剂厚度、检测片剂完整性和评估包衣层的均匀性、分布和再现性来表征缓释片剂,表明太赫兹化学成像的结果与常规光学显微镜的结果相吻合。同时进一步研究比较了实验室制备和中试规模制备片剂的包衣厚度和溶出速率的相关性,发现中试规模片剂的溶出速率和溶出度更高,揭示了平均溶解时间和包衣厚度之间有明显的相关性,突出了太赫兹化学成像技术在评估薄膜包衣片剂质量的重要性。May 等^[34]发现太赫兹脉冲成像测量片剂表面折射率和由直径压缩试验测量的压碎力之间有很好的 consistency,同时太赫兹脉冲成像的结果与片剂堆积密度之间有很强的相关性。由于太赫兹脉冲成像技术有高穿透力使其能深入探究固体剂

型内部结构,进而使它对样品的折射率和物理化学属性的微小变化具有很高的灵敏度,是监测、质量评估与研究固体剂型(片剂)微观结构一种强有力的分析工具。

虽然太赫兹脉冲成像技术相比传统检测技术有许多优势,但也存在一些限制,如空间分辨率、分析样本尺寸的大小使得太赫兹脉冲成像技术在固体药物制剂存在巨大挑战,而且目前太赫兹脉冲成像技术不能自动设置成像数据和分析数据,因而需要有熟练经验的专业技术人员进行操作。

2.3 核磁共振成像技术

核磁共振成像技术是一种非破坏性的分析研究技术,可以捕捉样品表面的横截面积的图像,是对传统核磁共振光谱学的进一步发展。它能提供关于质子空间分布的附加数据,这使得其成为研究流动水分子中质子的一种有价值的非入侵性技术,能提供由于水合、膨胀和溶解而导致固体制剂随时间变化的信息^[35],故而使核磁共振成像技术在片剂溶出度的质量评价得到广泛应用。

近年来,已有不少研究报道了核磁共振成像技术作为监测亲水性聚合物在改性释放片中的溶胀过程作为溶出限速步骤的理想工具的可行性。Baumgartner 等^[36]采用核磁共振成像来测定不同聚合物片剂中的聚合物浓度和分布,以及水合凝胶层的厚度,同时结合磁共振成像方法提供了片剂有关溶胀过程的定量数据。核磁共振成像技术可以记录流动装置中片剂溶解过程中发生的物理变化,可以进一步了解控释片等药物释放的机制,从片剂在不同时间间隔内制备的片剂的横截面的图像显示,高孔隙率包衣层的存在会导致溶出介质更大程度地向片芯内部扩散^[37]。核磁共振成像技术除了在研究片剂功能属性的应用外,还可以应用于分析片剂的物理特性,如确定片剂致密的孔隙率。Djemai 等^[38]通过核磁共振成像技术对绘制了片剂的三维密度图,表明此技术作为分析片剂密度分布的可行性。此外,核磁共振成像技术分析的样品不需要任何化学添加剂,且可以进行多次测量,含有非破坏性、分析效率高以及对材料的次要物理、化学和结构特性的敏感性,能够提供样品片剂内部特征非常有价值的信息。

核磁共振成像技术作为一种片剂分析工具也有其局限性:测试成本高,难以适用于工厂生产测试;设备操作以及数据处理要求较高,需要训

练有素的专业人员;目前使用该技术用于片剂分析研究鲜有报道,因此需要进一步的研究来证实核磁共振成像技术在固体制剂的应用中的效果。

2.4 X 射线显微照相技术

X 射线显微照相技术是一种相对较新的分析技术,包括用高能产生的 X 射线照射样品,然后检测透射的 X 射线。透射的 X 射线的衰减取决于样品的密度和原子序数,以及入射的 X 射线能量,并产生二维(2D)图像。可通过改变样本的方向获得多个 2D 图像样本,经过复杂算法可以生成一个完整样本 3D 图像^[39]。被测样品的厚度、密度及衰减特性可以从图像中灰度形式产生的信号强度的波动中获得。X 射线显微照相技术用于研究片剂相关性质的测定,不仅可用于片剂密度与厚度的测量、片剂形状和大小测定、片剂溶出及微观结构、监测片剂包衣过程以及检测片剂原料药分布的均匀性,还可以用于检测假冒片剂及在片剂制备过程中是否有意或无意添加的异物。Busignies 等^[40]利用 X 射线微焦点计算机断层扫描来观察片剂药物辅料二元混合物的致密均一性,并成功地解释了片剂硬度和拉伸强度的力学性能与二元混合物的非线性变化。同时由于 X 射线显微照相技术的穿透力强,分辨率高,使用 X 射线显微断层摄影以及成像和模拟技术可以研究粉末压制过程的颗粒堆积性,能再现颗粒堆积系统的三维结构。Yin 等^[41]开发了一种结合同步辐射 X 射线断层扫描、图像处理和 3D 重建的新方法研究药物释放动力学,阐明了亲水性基质水化层的溶蚀和溶胀是非洛地平缓释片药物释放速率的重要控制因素。利用 X 射线计算机断层扫描可在不经预处理、不破坏的情况下观察片剂内部结构的特点,可在片剂生产过程中建立一种新型、快速、非入侵的片剂评价方法用于片剂质量控制^[42]。

尽管 X 射线显微照相技术在片剂质量检测广泛应用,但作为分析技术还是有一定的局限性,例如待前分析的样品尺寸需要较小,且需要足够坚固,能经得起前处理,同时图像像素值与样品的固体部分相关联需要开发校准模型。另外,在多组分系统的分析过程中需要谨慎,因为通过 X 射线显微照相技术分析的材料的线性衰减不仅取决于材料密度,还取决于组分的原子序数。

2.5 同步辐射显微 CT(synchrotron radiation X-ray computed micro tomography, SR- μ CT)技术

SR- μ CT 是一种利用接近光速的电子或正电

子做曲线运动时,沿轨道切线方向发生同步辐射的高性能强光源,具有高亮度、高光子通量、高准直性、高偏振性、准相干性及宽频谱范围的特点,并配合高分辨率的 X 射线探测器^[43]。使用同步辐射显微 CT 不仅可以无损的在亚微米尺度上观测药剂学粉体、微粒、制剂的静态形貌及内部精细结构,还可在三维立体角度上研究制剂的释药动力学,揭示固体制剂释药的立体结构特征。

同步辐射显微 CT 技术易采集高分辨率、高区分和快速的三维结构信息,尤其是在制剂粉体和制剂结构表征中具有独特优势。目前有许多报道用于制剂静态结构表征、制剂粉体、药物释放等研究。如用同步辐射显微 CT 观测有低温冰颗粒直压冻干法与模制冻干法制备口腔崩解片内部的精细结构及结构差异,解释了冻干口腔崩解片崩解迅速的机制,对阐明速释制剂的崩解特征有重要意义^[44]。利用同步辐射显微 CT 技术的特点可以对固体制剂内部精细结构进行研究,获得固体制剂高精度的图像数据。在研究不同制粒工艺对制备颗粒的影响,同步辐射显微 CT 技术能提供可视化的揭示不同制粒方法对颗粒结构与形态的影响,为颗粒表征及工艺评价提供新方法^[45]。而结合统计数学方法计算颗粒的频次分布,分析研究容器旋转时间和振动时间对不同粒径粉末混合均匀度影响,可对二元颗粒系统混合均匀度建立立体、可视化、定量测定的新方法^[46]。Li 等^[47]通过同步辐射显微 CT 对非洛地平渗透泵片在药物释放过程中的内部结构进行可视化研究,揭示了药物释放的不同阶段,将片剂的表面形态、水化效应、溶胀过程和结构变化以二维单色透视图像的形式完成可视化。Yin 等^[41]采用 9 μm 分辨率的同步辐射显微 CT 技术研究水化动力学,获得了凝胶骨架片片芯、水化层、溶蚀层相关的众多立体参数,优选立体参数,建立了基于立体参数定量刻画非洛地平凝胶型骨架片释放动力学的模型,评价了溶胀与溶蚀的相对重要性。

同步辐射显微 CT 技术与三维重建、图像处理、立体建模、定量分析等技术相结合,可以实现颗粒、固体制剂的三维立体结构形貌的可视化,尤其在对片剂的溶出、崩解过程的水化、溶胀和孔道分布等丰富的结构特征信息,对现有的片剂质量评价方式提供新的补充。

3 片剂生产质量控制思路

随着药物制剂技术的进步和药品质量管理理念的提升,制剂工艺控制正逐步由检验控制、统计控制向预测性控制和综合智能控制方向发展。即制剂的质量控制正在由质量源于检测(Quality by Testing, QbT)向 QbD 转变,相比 QbT, QbD 理念强调的是对制剂过程工艺的透彻理解,对制剂原料、工艺过程以及最终产品质量之间关系进行系统性研究,同时通过对制剂过程的监测和反馈控制来提高产品的质量。

片剂开发与生产涉及许多变量,如生产原料、制剂中间体理化性质和工艺参数,变量之间的相关多因素关系往往具有交互作用,且与质量属性之间存在非线性关系,使得片剂产品质量难以控制。因此在遵循 QbD 理念下,片剂在开发阶段往往会进行大量的实验设计,同时利用现代分析技术拟合片剂制备过程中的关键因子与片剂质量之间的函数关系,从而建立能够符合片剂产品质量要求的设计空间。而在片剂生产过程质量控制的关键步骤中由于缺乏生产过程知识和实时的分析、控制技术,导致缺乏对控制过程关键参数的掌握,使得产品在出现质量问题时难以有效的查找原因,无法实现实时反馈和调整。随着过程分析技术(process analytical technology, PAT)的发展,许多药物制剂研究者将制剂过程的检测与反馈作为产品质量控制的重要手段。Singh 等^[48]将药品连续压片过程中的主压力作为反馈控制变量,将粉末堆积密度作为前馈控制变量,用于控制片剂的关键质量指标(critical quality attribute, CQA),并采用近红外光谱实时监测粉末堆积密度,从而量化粉末堆积密度波动对药品片剂 CQA 的影响。此外,片剂制备工艺的复杂性,尤其是中药片剂的中药大类成分化学结构相似,因此片剂开发制备过程数据一般具有高维数、变量相关的特点。而多变量数据分析技术和人工神经网络模型能将高维度原始变量投影到低维度特征空间上,反映出过程变量之间的相关性,同时揭示复杂且数据高维度的制剂过程变化特征。

为提高片剂质量,需要在遵循质量源于设计的理念下建立以下 3 个方面的片剂质量控制体系:第一深入了解片剂原料药物属性、中间体属性以及工艺参数对片剂质量属性的影响关系,确定关键属性与参数的表征技术。第二根据生产质量控

制策略设计要求,运用先进分析技术设备对关键属性与参数进行检测与控制,同时运用各种数据分析技术(多变量分析技术、人工神经网络模型),建立片剂生产工艺设计空间。第三运用 PAT(近红外光谱技术、太赫兹冲成像技术等)建立片剂生产过程分析方法,实现实时监测和反馈控制,以提高片剂生产质量。具体见图 1。

3.1 片剂生产原料与中间体的物理属性表征技术

传统片剂制备技术往往是以药物有效成分或指标成分的含量来反映制剂的原料及制剂中间体的质量,而忽略原料以及制剂中间体的物理属性,使得后续辅料筛选和制剂工艺难以确定,进而致使最终产品容易出现质量不一的情况。如中药片剂主要以中药材粉末、浸膏粉以及提取物为制剂原料,三者之间各有不同的物理属性,如中药材粉末是药材直接打粉,粉碎粒径大小会影响其药效;浸膏粉为中药材提取、浓缩、干燥、粉碎后的粉末,具有较强的吸湿性。同时需要建立片剂过程中颗粒中间体物理属性(含水率、粒径、粒径分布、流动性等)的指纹图谱,与后续片剂压片成型工艺至关重要,甚至影响产品最终质量。

片剂生产原料和中间体主要为粉末以及颗粒,粉末和颗粒的物理属性表征技术有粒径、粒径分布、MC、引湿率、BD、TD、AOR、豪斯纳比、T1、卡尔指数以及颗粒间孔隙率等。夏春燕等^[49]收集了 49 批天舒片素片工业生产过程中原料细粉、湿颗粒、干颗粒、整粒颗粒和总混颗粒 5 种中间体,分别采用物理指纹图谱方法对中间体

物性进行表征,以原料和中间体 72 个物性参数为自变量,建立了与预测素片崩解时间的偏最小二乘模型,最终确定湿颗粒和干燥颗粒为关键物料属性。日本药品与医疗器械管理局在对樱花片制备工艺 QbD 模式开发中,利用所积累的工艺知识和工艺模块辨识了原料粒径、制成颗粒粒径、素片硬度 3 个因素对片剂溶出度有关键影响,并建立了溶出度预测的多元线性回归模型^[50]。因此在建立片剂生产质量控制思路提升片剂质量前,需要在片剂设计阶段深入辨识片剂原料药物属性、中间体物料属性、工艺参数与片剂质量属性的关系,确定其关键属性与参数的表征技术,从而实现片剂质量在设计阶段做到最优。

3.2 片剂处方及生产工艺设计空间

设计空间是在能够保障产品质量的输入变量和工艺参数的多维空间组合与相互作用,在设计空间内调节参数可以生产出符合质量要求的产品^[51]。片剂的生产包括原料与辅料处方配比、制粒、干燥、压片和包衣等操作单元,可以建立每个单元的操作设计空间,也可建立多个操作单元的操作设计空间,而贯穿整个生产过程的设计空间会使生产更加灵活,以保证最终产品的质量均一性和一致性。如中药片剂生产的批间物料差异主要是由中药材的产地、用药部位及药材的真伪引起,同时物料与辅料的处方配比,混合、制粒,干燥,压片等工艺参数,而混合时间、干燥时间及压片压力波动等均会影响最终产品质量的均一性和一致性。因此可以建立基于批间物料差异的

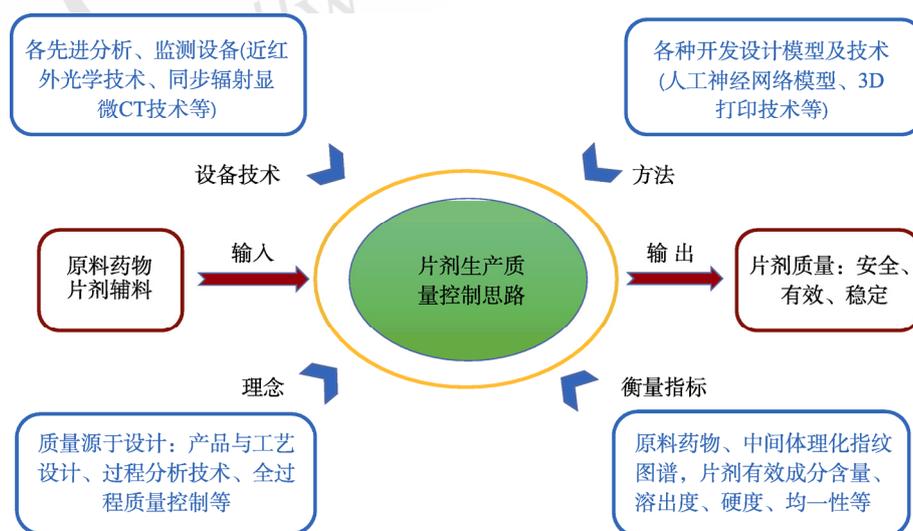


图 1 片剂生产质量控制思路图

Fig. 1 Quality control strategy of tablet production

处方及生产工艺设计空间。

片剂在生产过程中出现物料质量及片剂处方配比的波动而不加以调控,将影响下一环节的生产质量,进而导致最终产品质量的下降,同时生产工艺参数的设定对产品的最终质量也至关重要。因此,在片剂生产前可以通过实验设计及数据分析建立物料、处方配比、工艺参数与产品质量之间的模型关系,依据物料属性及产品最终目标质量设计最优的片剂处方配比和工艺参数。在片剂阶段湿法颗粒生产工艺设计空间中利用颗粒中值和松密度为关键质量属性,并以多元线性回归模型建立颗粒中值和松装密度与片剂抗张强度的关系模型,基于模型开发颗粒关键质量属性设计空间^[52]。崔向龙等^[53]在银杏叶片制备研究过程中,发现原料质量波动会引起颗粒中间的粉体学性质差异,可以依据原料性质在设计空间内微调工艺参数,来保证颗粒中间体的粉末质量一致性。由此可以利用片剂生产过程中的原料药物关键属性、中间体物料属性、工艺参数与片剂质量属性建立相关数学模型,实现片剂阶段生产工艺设计空间或全过程生产工艺设计空间,提升片剂生产质量控制。

3.3 片剂生产过程分析技术的监测和反馈控制

目前对片剂开发和生产过程质量分析控制,主要是通过生产过程中取样进行离线分析,这种分析方式容易受环境以及操作的影响,同时也容易造成批次间的波动进而影响产品质量。随着计算机、实时数据库、分析仪器、化学计量等科学技术的发展,运用新兴的分析技术实时监测和反馈片剂的生产过程,并使之有效地控制以维持所需的状态,保证片剂能有效且高质量生产。

在片剂生产过程中,运用过程分析技术监测和反馈控制来提高片剂产品质量。即使用一系列分析仪器,对片剂的原料属性、处方配比及生产工艺过程的关键质量参数和性能特征进行快速监测,通过物理、化学、数学等学科进行综合分析并反馈于物料属性、处方配比及生产工艺参数的改变与最终产品的质量关系。

片剂生产过程分析技术的监测和反馈控制,包含生产过程的监测系统,数据采集,分析系统与反馈控制系统等。其中生产过程监测系统主要运用先进技术(近红外光学技术、太赫兹脉冲成像技术等)对物料属性、生产工艺参数与特性进行监

测与数据采集,如使用近红外探头对物料混合、制粒、干燥、压片等过程进行检测和采集其物理与化学性质(含量均匀度、水分含量、颗粒大小、压缩力等)数据^[54]。数据采集与分析系统主要对采集的数据根据物理与化学等性质进行数学分析建立模型,如采用主成分回归分析、偏最小二乘法等。反馈控制系统即明确物料属性与工艺参数和特性对最终产品质量的影响,并在设计空间内对处方配比与工艺参数进行改进,提高最终产品质量均一性和一致性。葛兰素史克公司在药物的结晶过程中使用过程分析技术结合反馈控制来控制晶体的大小和形状,从而获得所需要的晶体^[55]。Muteki 等^[56]将前反馈控制系统应用于由于活性药物成分批次间的质量差异造成高剪切力湿法造粒过程质量波动,建立原料质量、造粒工艺参数和高剪切力湿法造粒过程终点之间偏最小二乘回归模型,降低了由于造粒过程中操作范围扩大及原料批次间质量差异而导致质量风险目的。

4 结语

随着片剂在临床应用越来越广泛,以及公众对片剂用药安全和质量的日益关注,传统片剂设计开发模式以及质量评价技术,难以满足片剂高质量生产和个性化定制,同时也难以实现片剂生产过程的质量控制。随着科学和技术的发展,越来越多新技术和新方法用于片剂开发设计、质量评价和生产质量控制等,打破传统因素筛选及工艺优化而耗时耗力的片剂开发设计模式。利用新的思路和方法建立各因素与片剂质量的数学模型,可实现片剂的快速开发制备、生产以及个性化定制。同时在片剂开发和生产过程中,利用新的监测技术(近红外光谱技术)对其进行质量监测、控制和反馈,实现片剂高质量生产和用药安全。同时,智能制造正成为药物制剂未来发展的必然需求和产业发展制高点,片剂的研究与发展也应结合现代各先进技术、方法和设备,密切融入片剂设计开发、质量评价和生产控制中的应用,以确保在保障片剂质量安全、有效且稳定的条件下,实现片剂的智能化、个性化生产。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 四部[S]. 2020.
- [2] HONG Y L, WANG Y J, SHEN L, et al. Application, problems, and development strategies of personalized traditional Chinese medicine preparations[J]. *China J Chin*

- Mater Med(中国中药杂志), 2021, 46(15): 3739-3745.
- [3] WANG J, ZHAO G W, JIANG Q Y, et al. Multivariate analysis on micromeritic properties of Sarcandrae Herba Granule and its correlation with tablet compactibility[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2014, 45(14): 1998-2004.
 - [4] ALCALÀ M, BLANCO M, BAUTISTA M, et al. On-line monitoring of a granulation process by NIR spectroscopy[J]. J Pharm Sci, 2010, 99(1): 336-345.
 - [5] PESTIEAU A, KRIER F, THOORENS G, et al. Towards a real time release approach for manufacturing tablets using NIR spectroscopy[J]. J Pharm Biomed Anal, 2014(98): 60-67.
 - [6] ACHANTA A S, KOWALSKI J G, RHODES C T. Artificial neural networks: Implications for pharmaceutical sciences[J]. Drug Dev Ind Pharm, 1995, 21(1): 119-155.
 - [7] CHEN Y X, MCCALL T W, BAICHWAL A R, et al. The application of an artificial neural network and pharmacokinetic simulations in the design of controlled-release dosage forms[J]. J Control Release, 1999, 59(1): 33-41.
 - [8] LI Y, LI X, XUE F Z, et al. Discrimination of properties of Chinese traditional medicines based on an artificial neural network[J]. J Shandong Univ Heal Sci(山东大学学报: 医学版), 2011, 49(1): 57-61.
 - [9] FAN C X, LIANG W Q, CHEN Z X, et al. An artificial neural network to predict water soluble drug release from HPMC sustained release tablet[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2007, 24(1): 9-12.
 - [10] SOVÁNY T, PAPÓS K, KÁSA P, et al. Application of physicochemical properties and process parameters in the development of a neural network model for prediction of tablet characteristics[J]. AAPS PharmSciTech, 2013, 14(2): 511-516.
 - [11] MA W. Overview of 3D printing technology in pharmaceutical preparations research[J]. Pharm Today(今日药理学), 2018, 28(3): 204-206.
 - [12] JAMRÓZ W, KUREK M, ŁYSZCZARZ E, et al. 3D printed orodispersible films with aripiprazole[J]. Int J Pharm, 2017, 533(2): 413-420.
 - [13] FINA F, GOYANES A, GAISFORD S, et al. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines[J]. Int J Pharm, 2017, 529(1/2): 285-293.
 - [14] GOYANES A, ROBLES MARTINEZ P, BUANZ A, et al. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets[J]. Int J Pharm, 2015, 494(2): 657-663.
 - [15] PREIS M, ÖBLOM H. 3D-printed drugs for children-are we ready yet?[J]. AAPS PharmSciTech, 2017, 18(2): 303-308.
 - [16] LIU D H, LIANG J, LUO J Y, et al. Research progress and application of 3D printing technology in preparation process[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2019, 50(17): 4013-4019.
 - [17] SKOWYRA J, PIETRZAK K, ALHNAN M A. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing[J]. Eur J Pharm Sci, 2015(68): 11-17.
 - [18] YU H Y, XU G H, JIA N. Research progress of 3D printing technology in oral solid preparations[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(16): 2033-2038.
 - [19] REICH G. Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2005, 57(8): 1109-1143.
 - [20] WRAY P S, SINCLAIR W E, JONES J W, et al. The use of *in situ* near infrared imaging and Raman mapping to study the disproportionation of a drug HCl salt during dissolution[J]. Int J Pharm, 2015, 493(1/2): 198-207.
 - [21] KANDPAL L M, TEWARI J, GOPINATHAN N, et al. In-process control assay of pharmaceutical microtablets using hyperspectral imaging coupled with multivariate analysis[J]. Anal Chem, 2016, 88(22): 11055-11061.
 - [22] RODIONOVA O Y, POMERANTSEV A L. NIR-based approach to counterfeit-drug detection[J]. Trac Trends Anal Chem, 2010, 29(8): 795-803.
 - [23] KANDPAL L M, TEWARI J, GOPINATHAN N, et al. Quality assessment of pharmaceutical tablet samples using Fourier transform near infrared spectroscopy and multivariate analysis[J]. Infrared Phys Technol, 2017(85): 300-306.
 - [24] TANABE H, OTSUKA K, OTSUKA M. Theoretical analysis of tablet hardness prediction using chemoinformetric near-infrared spectroscopy[J]. Anal Sci, 2007, 23(7): 857-862.
 - [25] LIU L L, ZHANG K F, SUN Z Y, et al. A new perspective in understanding the dissolution behavior of nifedipine controlled release tablets by NIR spectroscopy with aquaphotomics[J]. J Mol Struct, 2021(1230): 129872.
 - [26] NUGRAHANI I, MANOSA E Y, CHINTYA L. FTIR-derivative as a green method for simultaneous content determination of caffeine, paracetamol, and acetosal in a tablet compared to HPLC[J]. Vib Spectrosc, 2019(104): 102941.
 - [27] ELLISON C D, ENNIS B J, HAMAD M L, et al. Measuring the distribution of density and tableting force in pharmaceutical tablets by chemical imaging[J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 48(1): 1-7.
 - [28] SAKUDA M, YOSHIDA N, KOIDE T, et al. Clarification of the internal structure and factors of poor dissolution of substandard roxithromycin tablets by near-infrared chemical imaging[J]. Int J Pharm, 2021(596): 120232.
 - [29] RINNAN Å, VAN DEN BERG F, ENGELSEN S B. Review of the most common pre-processing techniques for near-infrared spectra[J]. Trac Trends Anal Chem, 2009, 28(10): 1201-1222.
 - [30] FATTINGER C, GRISCHKOWSKY D. Terahertz beams[J]. Appl Phys Lett, 1989, 54(6): 490-492.
 - [31] ZEITLER J A, TADAY P F, NEWNHAM D A, et al. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting: A review[J]. J Pharm Pharmacol, 2007, 59(2): 209-223.
 - [32] HO L, MÜLLER R, RÖMER M, et al. Analysis of sustained-release tablet film Coats using terahertz pulsed imaging[J]. J Control Release, 2007, 119(3): 253-261.
 - [33] HO L, MÜLLER R, GORDON K C, et al. Applications of terahertz pulsed imaging to sustained-release tablet film coating quality assessment and dissolution performance[J]. J Control Release, 2008, 127(1): 79-87.
 - [34] MAY R K, SU K, HAN L H, et al. Hardness and density distributions of pharmaceutical tablets measured by terahertz pulsed imaging[J]. J Pharm Sci, 2013, 102(7): 2179-2186.
 - [35] FAHIE B J, NANGIA A, CHOPRA S K, et al. Use of NMR imaging in the optimization of a compression-coated regulated

- release system[J]. *J Control Release*, 1998, 51(2/3): 179-184.
- [36] BAUMGARTNER S, LAHAJNAR G, SEPE A, et al. Quantitative evaluation of polymer concentration profile during swelling of hydrophilic matrix tablets using 1H NMR and MRI methods[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 59(2): 299-306.
- [37] FYFE C A, GRONDEY H, BLAZEK-WELSH A I, et al. NMR imaging investigations of drug delivery devices using a flow-through USP dissolution apparatus[J]. *J Control Release*, 2000, 68(1): 73-83.
- [38] DJEMAI A, SINKA I C. NMR imaging of density distributions in tablets[J]. *Int J Pharm*, 2006, 319(1/2): 55-62.
- [39] CAO W J, MULLARNEY M P, HANCOCK B C, et al. Modeling of transmitted X-ray intensity variation with sample thickness and solid fraction in *Glycine* compacts[J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92(12): 2345-2353.
- [40] BUSIGNIES V, LECLERC B, PORION P, et al. Investigation and modelling approach of the mechanical properties of compacts made with binary mixtures of pharmaceutical excipients[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 64(1): 51-65.
- [41] YIN X Z, LI H Y, GUO Z, et al. Quantification of swelling and erosion in the controlled release of a poorly water-soluble drug using synchrotron X-ray computed microtomography[J]. *AAPS J*, 2013, 15(4): 1025-1034.
- [42] TOKUDOME Y, OHSHIMA H, OTSUKA M. Non-invasive and rapid analysis for observation of internal structure of press-coated tablet using X-ray computed tomography[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(6): 678-682.
- [43] QIN Y, FAN C H, HUANG Q, et al. Applications of large-scale scientific facility-synchrotron radiation light source in analytical chemistry for life science[J]. *Sci Sin(Chim)(中国科学: 化学)*, 2010, 40(1): 22-30.
- [44] LIU C B, GUO Z, LI B, et al. Investigation of microstructures of freeze-dried orally disintegrating tablets by synchrotron radiation X-ray computed microtomography[J]. *J China Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2014, 45(1): 48-53.
- [45] LU X L, ZHENG Q, YIN X Z, et al. Quantitative structure characteristics and fractal dimension of Chinese medicine granules measured by synchrotron radiation X-ray computed micro tomography[J]. *Acta Pharm Sin(药科学报)*, 2015, 50(6): 767-774.
- [46] LIU R H, YIN X Z, LI H Y, et al. Visualization and quantitative profiling of mixing and segregation of granules using synchrotron radiation X-ray microtomography and three dimensional reconstruction[J]. *Int J Pharm*, 2013, 445(1/2): 125-133.
- [47] LI H Y, YIN X Z, JI J Q, et al. Microstructural investigation to the controlled release kinetics of monolith osmotic pump tablets via synchrotron radiation X-ray microtomography[J]. *Int J Pharm*, 2012, 427(2): 270-275.
- [48] SINGH R, MUZZIO F, IERAPETRITOU M, et al. A combined feed-forward/feed-back control system for a QbD-based continuous tablet manufacturing process[J]. *Processes*, 2015, 3(2): 339-356.
- [49] XIA C Y, XU B, XU F F, et al. Real time release testing of disintegration time of uncoated Tianshu tablets[J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2020, 45(2): 250-258.
- [50] Sakura Bloom Tablets Mock Sub-group, MHLW sponsored QbD Drug Product Study Group. *Sakura Bloom Tablets P2 Mock[Z]*. 2014.
- [51] The international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. ICH Q8 (R2) pharmaceutical development[EB/OL]. 2009. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.
- [52] XU B, CUI X L, YANG C, et al. Application of quality by design in granulation process for *Ginkgo* leaf tablet(II): Identification of critical quality attributes[J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2017, 42(6): 1043-1047.
- [53] CUI X L, XU B, LIU J W, et al. Application of quality by design in granulation process for *Ginkgo* leaf tablet(IV): Influence and control of raw materials' quality variation[J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2017, 42(6): 1055-1061.
- [54] LUO W, WU J, WANG X K, et al. Near infrared spectroscopy combination with PLS to monitor the parameters of naproxen tablet preparation process[J]. *Anal Methods*, 2013, 5(5): 1337.
- [55] YANG Y, PAL K, KOSWARA A, et al. Application of feedback control and *in situ* milling to improve particle size and shape in the crystallization of a slow growing needle-like active pharmaceutical ingredient[J]. *Int J Pharm*, 2017, 533(1): 49-61.
- [56] MUTEKI K, YAMAMOTO K, REID G L, et al. De-risking scale-up of a high shear wet granulation process using latent variable modeling and near-infrared spectroscopy[J]. *J Pharm Innov*, 2011, 6(3): 142-156.

收稿日期: 2021-10-27

(本文责编: 陈怡心)