高分辨三维 X 射线显微成像在药物制剂结构分析中的应用

昝孟晴,黄韩韩,南楠,牛剑钊,马玲云,许鸣镝,刘倩*(中国食品药品检定研究院,国家药品监督管理局化学药品质量 研究与评价重点实验室,北京 100050)

摘要:药物制剂的结构研究能够帮助更加全面地评价药物制剂的质量,也有助于新型药物制剂的设计和创新。高分辨三 维X射线显微成像技术能够在微米级甚至纳米级空间分辨率上原位、无损地展示粉末、颗粒、片剂、胶囊等固体制剂的 三维结构信息,为新型制剂的创新和质量控制提供新方法。本文在介绍高分辨三维X射线显微成像技术的原理、发展及 其研究药物制剂结构的基本流程的基础上,综述了其在药物制剂结构研究方面的国内外进展,为相关研究提供参考。 关键词:药物制剂结构;高分辨三维X射线显微成像技术;三维结构表征;质量控制;微米级空间分辨率 中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)24-3316-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.24.021

引用本文: 咎孟晴, 黄韩韩, 南楠, 等. 高分辨三维 X 射线显微成像在药物制剂结构分析中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(24): 3316-3321.

Application of High-resolution Three-dimensional X-ray Microscopic Imaging in the Structural Analysis of Pharmaceutical Preparations

ZAN Mengqing, HUANG Hanhan, NAN Nan, NIU Jianzhao, MA Lingyun, XU Mingdi, LIU Qian^{*}(Key Laboratory for Research and Evaluation of Chemical Drug Quality, National Medical Products Administration, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

ABSTRACT: Research on the structure of pharmaceutical preparations can help to evaluate the quality of pharmaceutical preparations more comprehensively, as well as the design and innovation of new pharmaceutical preparations. High-resolution three-dimensional X-ray microscopy imaging technology can display the three-dimensional structure information of solid preparations such as powders, granules, tablets, capsules, etc. *in situ* and non-destructively at the spatial resolution of micrometers or even nanometers, which provides new methods for the innovation and quality control of new preparations. Based on the introduction of the principle and development of high-resolution 3D X-ray microscopy imaging technology and the basic process of studying the structure of pharmaceutical preparations, this article reviewed its domestic and foreign progress in the study of pharmaceutical preparations structure, and provided references for related research.

KEYWORDS: pharmaceutical preparation structure; high-resolution three-dimensional X-ray microscopy imaging technology; three-dimensional structure characterization; quality control; micron spatial resolution

药物是用于预防、治疗、诊断疾病的活性物 质,需制成一定的剂型才能作用于人体。药物攸 关人民生命安全,因此对药物制剂的质量进行控 制和评价至关重要。对固体口服制剂的质量进行 评价时,通常对其重量差异、含量均匀度、释放 度、溶出度等常规指标进行检测,其中药物释放 是药物、载体及释放环境三者共同作用的综合过 程^[1]。制剂的结构影响药物的疗效发挥,同时也影 响制剂的释药行为,因此制剂的结构在制剂的设 计和评价方面发挥着重要的作用^[2]。药物制剂结构 表征常用的技术有光学显微镜、电子显微镜等技 术工具,但这些技术手段仅能给出制剂的表面特 征,无法有效地表征其内部特征^[2]。X 射线具有波 长短、分辨率高和穿透力强等特点,能够实现对 样品内部结构进行成像,曝光时间短,效率高, 可用于观察分析多种微观物理、化学变化和微纳 米结构,在生物医学、材料科学上有着广泛的应 用^[3]。最初发展的 X 射线的空间分辨率很低,随 着 X 射线光源和高速度、高灵敏度的 X 射线探测 器的发展,高分辨的 X 射线显微成像技术得到越 来越广泛的应用^[3]。同步辐射是速度接近光速的带 电粒子在磁场中沿弧形轨道运动时放出的电磁辐 射^[4],同步辐射 X 射线光源显微成像与常规计算 机扫描成像相比具有高准直、高光通量、高偏振 性等优势特征,可对制剂内部结构进行高分辨率 和高区分度的原位、无损伤检测^[4-5]。本文综述了

*通信作者:刘倩,女,博士,研究员 E-mail: liuqian@nifdc.org.cn

基金项目:国家重点研发计划项目(2020YFE0201700) 作者简介: 咎孟晴, 女, 硕士生 E-mail: 2964706242@qq.com

^{· 3316 ·} Chin J Mod Appl Pharm, 2022 December, Vol.39 No.24

高分辨三维 X 射线显微成像技术的原理和发展, 研究药物制剂结构的基本流程以及在药物制剂结 构研究方面的应用,为相关科学研究提供参考。

1 高分辨三维 X 射线显微成像系统的组成、表征制剂内部结构的原理和发展历程

X 射线成像系统一般由 X 射线源、旋转样品 台、X 射线探测器和工作站扫描重构软件四部分 组成^[6]。X 射线穿透过物体后,物体对入射 X 射线 的吸收效应是线性的,X 射线探测器采集到的投影 图的光强分布是物体吸收系数在 X 射线传播方向 上积分的信息,只要探测器采集到完整的三维数 据,重构后就可以定量地解出样品的吸收系数的三 维分布^[7]。X 射线刚被发现时,由于曝光时间长、 缺乏光学元件,导致分辨率很低,直至 20 世纪 70 年代末,高亮度的同步辐射光源、自由电子激光、 等离子体 X 射线源的发展,为该显微成像技术提供 了高效率的光源,另外微细加工技术的发展也使得 光学元件得到了快速的发展,使得 X 射线显微成像 技术的分辨率达到了亚微米级甚至纳米级^[7]。

2 高分辨三维 X 射线显微成像技术研究药物制 剂结构的基本流程

X 射线源发射锥束 X 射线,穿透药品后在探测器上形成投影图像,样品台旋转 360°,采集不同角度的投影,通过三维重建算法,利用二维投影重建出三维图像,用于表征药物制剂的内部结构信息^[6-7]。当实际测定药物制剂时,可根据需要调整 X 射线的能量、样品台到光源的距离、探测器到样品台的距离、样品台转动的步长等参数,同时进行优化、降噪等图像处理操作,以得到高质量、高清晰度、高分辨率的图像。



图 1 高分辨三维 X 射线显微成像系统示意图 Fig. 1 Schematic diagram of high-resolution threedimensional X-ray microscopic imaging system

中国现代应用药学 2022 年 12 月第 39 卷第 24 期

3 高分辨三维 X 射线显微成像技术用于药物制 剂结构的研究进展

3.1 国际上利用高分辨三维 X 射线显微成像研究 药物制剂结构的应用进展

3.1.1 药物制剂的晶型研究 盐酸雷尼替丁存在 2种晶型,两者在熔点和溶解度上不同,但具有相 同的治疗效果。Yamamoto 等^[8]为了确定盐酸雷尼 替丁片中雷尼替丁原料药的晶型种类及其在片剂 中的三维空间分布,采用 X 射线计算机断层扫描 技术,通过对扫描得到的图像各物质电子密度差 异的对比,达到了区分 2 种晶型的目的,并且证 明了 3 种辅料对雷尼替丁晶型检测无干扰。同时 利用拉曼光谱证明了结果的可靠性。该项技术在 药物制剂晶型领域中的相关研究,在原料药及其 制剂的物理表征、工艺开发、性能评价和质量控 制等方面具有一定的应用潜力。

3.1.2 制剂内部结构的表征研究 基于载体的干 粉吸入器剂型需要对其粒度分布、表面粗糙度、 细粉含量和流动特性等关键质量参数进行控制。

Gajjar等^[9]使用X射线计算机断层扫描技术表征干 粉吸入器的三维粉末结构,分析了不同种类干粉 吸入器中的赋形剂粉末,并将得到的结果与激光 衍射和光学显微镜的结果进行比较,对于粉末的 粒度大小及分布,3种方法所得结果基本一致。而 X射线计算机断层扫描的优势在于可以呈现粒度 分布的三维成像,通过测量空隙体积和振实密度, 还可分析微结构对流动性的影响。该研究首次证 明了X射线计算机断层扫描技术可以在微米级分 辨率上用于干粉吸入器的粉体微观结构的独特三 维表征。

用不同功能的聚合物包覆药物颗粒可以达到 药物体内吸收波动小、释放重现性高的优点。 Kajihara 等^[10]采用 X 射线计算机断层扫描技术对 由聚丙烯酸树脂包覆盐酸溴己新颗粒制备的多单 元片剂内部结构进行微米级可视化,阐明了微颗 粒和辅料在片剂上的结构变化、聚合物包覆破损 的机制以及片剂内部结构与其物理性质的关系。

Izutsu 等^[11]将 X 射线计算机断层扫描技术应 用于口服球形吸附碳颗粒内部形态结构的研究。 该口服球形吸附碳颗粒制剂的作用机制是通过吸 附胃肠道产生(和)或分泌的尿毒症毒素以降低慢 性肾衰竭患者胃肠道中尿毒症毒素浓度。将单个 球形小颗粒固定在旋转样品台上进行扫描,发现3 种外观相似的模型颗粒在三维图像中呈现出不同的内部结构。结果表明 X 射线计算机断层扫描技术可以用于球形吸附碳颗粒的物理表征(如整个球形颗粒的密度分布、空腔分布、外层厚度大小), 但是该技术不能提供吸附毒素的微孔的精确结构 信息,需要结合其他技术以提供更精确的信息。

Alhijjaj 等^[12]通过热熔挤出-注塑成型法制备了 含聚乙二醇(*Ā_r*=3 400~4 200)、聚氧乙烯(*Ā_r*=约为 900 000)、生育酚聚乙二醇(*Ā_r*=900~1 100)琥珀酸 酯等辅料的非洛地平复合固体分散体,采用结构表 征热分析和 X 射线计算机断层扫描技术在微米尺 度上研究了药物辅料的混溶性对药物固体分散体 中相分离的异质性和空间分布的影响,结果表明 结构表征热分析可以快速识别包含相分离的分散 体中的异质性,但不具备分析相空间分布的能力, X 射线计算机断层扫描技术则能够分析固体分散 体内部的三维微观结构和分离相的空间分布。

Speer 等^[13]采用挤压滚圆技术成功地制备了 载有双氯芬酸钠的小型微丸,用流化床底喷技术 对其进行包衣,将包衣后的载药微丸均匀地加入 快速分解的溶剂中制备了含包衣载药微丸的口腔 分散膜。利用 X 射线计算机断层扫描技术表征了 药物释放前后包衣载药微丸涂层的内部和外部结 构特征,发现与未包衣的载药微丸相比,包衣后 的微丸活性药物成分释放时间延长,药物释放延 长的程度与包衣层的厚度有关。该研究证明了水 溶性好的双氯芬酸钠可以用来制备具有缓释性能 的快速崩解口腔分散膜。

3.1.3 制剂涂层结构的无损表征 水膜涂布是制 药行业中常用的一种工艺,通常指对团聚体、颗 粒、片剂、微丸进行聚合物包裹。该项技术工艺 参数的微小变化有可能对最终产品的性能产生极 大影响。X 射线计算机断层扫描技术作为一种可 以快速检测工艺参数并且对样品无破坏的分析方 法,可作为一种质量控制工具在该领域广泛应用。 Perfetti 等^[14]利用X射线计算机断层扫描技术在微 米级上量化涂膜的质量,通过测量涂膜的厚度、 均匀性、孔隙度、密度、体积等参数对涂层内部 结构和界面核-涂层壳进行评价。

涂层技术在化工、食品和制药行业应用广泛, 能够增加或改善产品功能,如改善口感和气味、避 免环境条件的影响、控制活性成分缓慢释放等^[15]。 涂层功能的实现很大程度上依赖于涂层的质量(涂

· 3318 · Chin J Mod Appl Pharm, 2022 December, Vol.39 No.24

层厚度、涂层均匀性、涂层孔隙度等),因此需要 对涂层的质量和微观结构进行精确表征,以达到 质量控制和评价的目的。Sondej 等[16]采用 X 射线 计算机断层扫描技术来测定经喷雾流化床制备的 颗粒的涂层厚度和层孔隙率,研究对象是由苯甲 酸钠和羟丙甲纤维素溶液包覆核心粒子(氧化铝) 制备而成的颗粒。结果表明使用 X 射线计算机断 层扫描得到的二维图像可准确测定涂层厚度,最 快仅需 25 min。另外, Sondej 等^[17]利用 X 射线计 算机断层扫描技术和共聚焦激光扫描显微技术分 别测定经喷雾流化床包覆涂层的颗粒的涂层厚 度,同时对2种技术在测量时间、最大分辨率、 接收信息方面的差异进行了比较。结果表明当物 质之间的密度差异较大时, X 射线计算机断层扫 描技术是一种很好的测定涂层厚度的方法; 当在 涂层材料可以添加荧光标记物的前提下, 共聚焦 激光扫描显微技术可以用于测定物质间密度差异 较小的涂层的厚度。但在不与其他技术进行比较 或校准的情况下,使用共聚焦激光扫描显微技术 进行涂层厚度测定存在一定风险。

3.1.4 药物释放机制研究 经典的溶出试验提供 了原料药释放到溶出介质中的动力学信息,但其 不能直接观察到控制溶出/释放过程的亚粒子级现 象。Kašpar等^[18]以对乙酰氨基酚为活性药物成分, 微晶纤维素为辅料,系统考察了制粒工艺参数(黏 结剂/固相比、叶轮转速、湿法制粒时间)对制粒孔 隙度的影响。通过结合X射线计算机断层扫描技术 和紫外可见光分光光度法对溶出量进行检测,结果 表明可以通过颗粒结构评价主药的有效扩散系数, 从而建立溶出结构-性质的定量关系。发现孔隙度与 有效扩散系数之间存在幂律关系(阿奇定律)。

Hattori 等^[19]采用药物释放动力学方法和 X 射 线计算机断层扫描在微米级空间分辨率上定量研 究了粉碎淀粉理化性质的变化与茶碱片剂药物释 放的关系。通过行星式球磨机将 β-淀粉粉碎以制 备粉碎淀粉,将 94%粉碎淀粉和 5%茶碱、1%硬 脂酸镁在 6 kN 压力下压缩制备茶碱片剂,利用原 始溶出度测试仪和 X 射线计算机断层扫描仪器同 时测量药物释放、监视凝胶形成过程。结果表明 随着球磨时间延长,茶碱片剂在外侧形成典型的 凝胶层,使药物释放延迟。茶碱片的淀粉结晶度 与平均释药时间几乎成直线反比关系,茶碱片溶 胀比曲线下面积与平均释药时间的关系曲线具有 较好的直线关系。这一发现将为制剂的处方设计 和制备工艺的选择与优化提供参考。

3.2 中国利用高分辨三维 X 射线显微成像技术研究药物制剂结构的应用进展

3.2.1 固体制剂及药用辅料的结构表征研究 熊 婷等^[20]采用微米级空间分辨率的同步辐射光源 X 射线计算机断层扫描技术对蜂胶软胶囊进行原 位、无损伤的 CT 扫描,获得一系列 CT 扫描图像, 通过三维重构计算内容物中微粒体积、微粒数目、 分布及囊壁厚度等一系列结构参数,分别定量分 析长期试验和加速试验 6 个月后软胶囊的结构差 异。结果表明长期试验中的软胶囊内容物出现分层,且 局部囊壁变薄。该方法获得的结构参数可用于评 价储存环境对软胶囊稳定性的影响。

刘从镖等^[21]利用微米级空间分辨率的同步辐 射 X 射线计算机断层扫描技术,观测采用低温冰 颗粒直压冻干法和模制冻干法制备的对乙酰氨基 酚口腔崩解片的内部精细结构,得到显示内部结 构差异的切片图。结果表明采用模制冻干法制备 的片剂内部为一体化致密网状结构,而低温冰颗 粒直压冻干法得到松散聚集状态颗粒结构,这些 结构特征解释了低温冰颗粒直压冻干法制备的口 崩片崩解迅速的机制。

辅料在固体制剂的性质和性能中起重要作 用,如维持制剂结构,提高稳定性、释放度和生 物利用度等。润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石 粉等,可通过减少颗粒间摩擦来提高混合粉末的 流动性。Zhang等^[22]采用同步辐射 X 射线计算机 断层扫描技术,对未修饰硬脂酸制备的格列吡嗪 片、再加工硬脂酸制备的格列吡嗪片和格列吡嗪 片参比制剂中的硬脂酸颗粒进行无创的三维结构 扫描,解析获得了微米级的相关三维信息,结果 表明再加工硬脂酸颗粒与参比制剂中硬脂酸颗粒 相似,具有均匀的形态和粒径,而未修饰硬脂酸 制备的格列吡嗪片中硬脂酸颗粒分布不均匀。这 一发现证明该技术可以用来揭示润滑剂的形态和 其在制剂中的空间分布,评价润滑剂对片剂的药 剂学性质和药物性能产生的影响。

微晶纤维素自发现以来已成为应用最广泛的 片剂辅料之一,这主要得益于其良好的粉末流动 性和片剂性。但不同厂家、不同规格的微晶纤维 素有不同的材料属性,所以在其应用时需要指定 其规格和供应商。Fang 等^[23]选取 102 型微晶纤维 素进行结构分类,采用同步辐射 X 射线计算机断 层扫描技术获得了 15 个单颗粒微米级结构参数, 利用主成分分析和偏最小二乘法分析对获得的单 颗粒微米级结构参数进行多元分析,将微晶纤维 素颗粒的结构属性与粉末配方性能、压实性能(如 休止角、堆积密度、抽头密度、压缩程度、片剂 的抗张强度、崩解时间、机械压实行为)进行了相 关分析,从而达到对 102 型微晶纤维素结构分类 的目的,为微晶纤维素具体规格的分类提供了理 论依据。

3.2.2 先进药物递送系统的三维结构研究和药物 释放机制研究 环糊精和油自组装形成的 beads 是一种新型的药物递送系统,段效晖等^[24]利用微 米级空间分辨率的同步辐射 X 射线计算机断层扫 描技术测定 beads 的内部微结构和表面形态,通过 对干燥前后 beads 的结构进行定量分析,为进一步 阐明其形成机制提供了参考依据。

渗透泵给药系统的药物释放独立于外部环境 的 pH 值和流体动力学, 这使得患者因自身生理变 化引起的药物释放变化影响极小,因而药物释放 在患者间的差异较小,在多种情况下可根据体外 溶出度准确预测药物在体内的变化。渗透泵给药 系统被认为是最可靠的控制给药技术之一,其关 键的功能部分是膜上的钻孔,该孔通常是由激光 钻孔技术制备而得,药物活性成分通过钻孔可控 地从制剂中释放出来。Wu 等[25]采用微米级空间分 辨率的同步辐射 X 射线微计算机断层扫描技术定 量分析卡托普利不同工作参数钻取的渗透泵片孔 结构,对其孔洞三维结构进行定量测定,发现激 光功率与孔的截面面积、体积、表面积和深度相 关,而激光束的扫描速度与上述结构参数呈反比 关系。该发现为改进药物控释渗透泵的设计提供 了更深入的见解。

渗透泵的药物释放不依赖于药物的化学性 质,也不依赖于患者的生理因素或食物摄入,其 释放与处方因素有关,如药物在片芯中的溶解度、 片芯组分的渗透压、半透膜特性和给药孔大小。 Li等^[26]采用同步辐射X射线计算机断层扫描技术 可视化渗透泵片的核芯在药物释放过程的不同阶 段的表面形貌、内部3D结构及其变化特征,将得 到的3D数据与药片芯中药物的剩余百分比定量 关联,并且从内部3D数据阐明整体泵的药物释放

中国现代应用药学 2022 年 12 月第 39 卷第 24 期

机制。Sun 等^[27]采用同步辐射 X 射线计算机断层 扫描技术结合结构重建软件获得琥珀酸美托洛尔 缓释片和单粒微丸的关键结构参数,揭示了单个 球团在溶解过程中的动态结构,证实了药物缓释 的机制是膜控的,为了解琥珀酸美托洛尔缓释片 的内在质量提供了依据。

微球作为新型药物递送系统已被广泛应用,微 球的释药行为是设计和评价微球给药系统的关键 标准,而其内部结构会影响其释药行为。Wu等^[28] 以蔗糖硬脂酸酯维为表面活性剂,采用 S/O/O 乳 液溶剂蒸发技术制备了牛血清白蛋白微球。利用 微米级空间分辨率的同步辐射 X 射线计算机断层 扫描技术对微球内部结构进行了表征,结果表明 蔗糖硬脂酸酯的含量和浓度决定了蔗糖硬脂酸酯 的状态,并对蛋白质的释放动力学有显著影响。蔗 糖硬脂酸酯的分散性是控制微球结构的主要因素, 进而影响微球的包封效率、有效载药量和体外释放 行为。高分辨的表面活性剂的三维结构和空间分布 为深入了解微球形成机制提供了新证据。

Yin 等^[29]采用同步辐射 X 射线计算机断层扫 描结合相衬成像技术成功阐明了以壳聚糖-γ-卡拉 胶为基质的片剂在溶出过程中的微观结构变化, 基于三维模型的可视化提供了该基质片水化动力 学微观结构的定量细节。

3.2.3 固体制剂的定量结构表征与分形维度的研究 制粒方法和工艺影响颗粒的形态和结构, 鹿 晓龙等^[30]采用同步辐射 X 射线计算机断层扫描技 术, 对摇摆制粒、流化床制粒及高速搅拌制粒 3 种湿法制粒工艺制备的健胃消食颗粒的立体形态 和内部精细结构进行了定量研究。先进行扫描再 经过三维重构得到颗粒的三维结构模型, 定量比 较相同处方不同制备工艺的颗粒在结构上的差 异, 采用盒维数方法计算获得 3 种颗粒的分形维 度。结果表明与常规结构参数相比, 分形维度可 以定量有效地表征颗粒不规则结构的特征信息。

3.2.4 粉体混合过程的表征研究 颗粒混合是制 药行业中常用的单元操作,颗粒混合的均匀性是 关键工艺参数,其会影响颗粒重量的变化、药物 释放和制剂的溶出性能。Liu等^[31]使用同步辐射 X 射线计算机断层扫描技术研究了由粉状微晶纤维 素和淀粉颗粒组成的模型双组分体系在圆柱形容 器中的混合和分离,获得了颗粒的总体特征,如 平均尺寸、球形度和表面积等。利用颗粒参数的 统计分析来研究颗粒系统的分布和动力学,为测 量颗粒系统的表观特性和监测混合均匀性提供理 论参考。

4 结语

定量表征药物制剂内部三维结构特征是合理 设计和评价药物制剂的重要基础。高分辨三维 X 射线显微成像技术作为新型检测技术,可以实现 对制剂内部结构的原位、无损检测,能够获得制 剂的丰富结构特征信息。与三维重建、图像处理、 立体建模、定量分析技术相结合,能实现对固体 制剂的三维立体结构的可视化。希望能够通过高 分辨三维 X 射线显微成像技术分析制剂内外药物 分布情况,形成制剂结构与关键质量要素的相关 性评价,为创新药制剂、创新制剂改良型新药和 复杂仿制药品研发、审批/核查、生产、风险评估 与控制、标准制定和上市后监管等,提出制剂结 构质量的相关研究建议。

REFERENCES

- [1] YANG S, YIN X Z, LI H Y, et al. Research progress on architecture of dosage forms using synchrotron radiation X-ray microtomography[J]. Chin Bull Life Sci(生命科学), 2013, 25(8): 794-802.
- [2] ZHANG J W, MENG F Y, XIAO T Q. Structure-based strategy for consistency evaluation of dosage forms[J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2017, 52(5): 659-666.
- [3] CHEN J, LIU L H, LIU G, et al. High resolution X-ray microscopy and its new developments[J]. Physics(物理), 2007, 36(8): 588-594.
- [4] DU G H, CHEN R C, XIE H L, et al. The micro-tomography in synchrotron radiation[J]. Prog Biomed Eng(生物医学工程 学进展), 2009, 30(4): 226-231.
- [5] YAO S K. Study of multi-scale bio-imaging based on synchrotron radiation X-rays[D]. Jinan: Shandong University, 2016.
- [6] CUI F F. Study of spatial resolution measurement methods and simulation of detector for micro-CT system[D]. Tianjin: Tianjin University, 2016.
- [7] CHEN J. High resaolution X-ray microscopy and its application[D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2010.
- [8] YAMAMOTO E, TAKEDA Y, ANDO D, et al. Discrimination of ranitidine hydrochloride crystals using X-ray micro-computed tomography for the evaluation of three-dimensional spatial distribution in solid dosage forms[J]. Int J Pharm, 2021(605): 120834.
- [9] GAJJAR P, STYLIARI I D, NGUYEN T T H, et al. 3D characterisation of dry powder inhaler formulations: Developing X-ray micro computed tomography approaches[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2020(151): 32-44.
- [10] KAJIHARA R, NOGUCHI S, IWAO Y, et al. Structural

changes of polymer-coated microgranules and excipients on tableting investigated by microtomography using synchrotron X-ray radiation[J]. Int J Pharm, 2015, 481(1/2): 132-139.

- [11] IZUTSU K I, ABE Y, YOMOTA C, et al. Morphological analysis of spherical adsorptive carbon granules using three-dimensional X-ray micro-computed tomography[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2020, 68(2): 179-180.
- [12] ALHIJJAJ M, YASSIN S, READING M, et al. Characterization of heterogeneity and spatial distribution of phases in complex solid dispersions by thermal analysis by structural characterization and X-ray micro computed tomography[J]. Pharm Res, 2017, 34(5): 971-989.
- [13] SPEER I, LENHART V, PREIS M, et al. Prolonged release from orodispersible films by incorporation of diclofenac-loaded micropellets[J]. Int J Pharm, 2019(554): 149-160.
- [14] PERFETTI G, VAN DE CASTEELE E, RIEGER B, et al. X-ray micro tomography and image analysis as complementary methods for morphological characterization and coating thickness measurement of coated particles[J]. Adv Powder Technol, 2010, 21(6): 663-675.
- [15] MING L S, ZHU L, LI Z, et al. Quality assessment of film coating tablet samples using confocal laser scanning microscopy imaging and near infrared spectroscopy[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(11): 1281-1288.
- [16] SONDEJ F, BÜCK A, KOSLOWSKY K, et al. Investigation of coating layer morphology by micro-computed X-ray tomography[J]. Powder Technol, 2015(273): 165-175.
- [17] SONDEJ F, BÜCK A, TSOTSAS E. Comparative analysis of the coating thickness on single particles using X-ray micro-computed tomography and confocal laser-scanning microscopy[J]. Powder Technol, 2016(287): 330-340.
- [18] KAŠPAR O, TOKÁROVÁ V, OKA S, et al. Combined UV/vis and micro-tomography investigation of acetaminophen dissolution from granules[J]. Int J Pharm, 2013, 458(2): 272-281.
- [19] HATTORI Y, TAKAKU T, OTSUKA M. Mechanochemical effect on swelling and drug release of natural polymer matrix tablets by X-ray computed tomography[J]. Int J Pharm, 2018, 539(1/2): 31-38.
- [20] XIONG T, WU L, PENG H, et al. *In situ* characterization of structural change and internal particle distributions of soft capsules based on synchrotron radiation X-ray micro computed tomography[J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2020, 55(5): 1030-1034.
- [21] 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.

- [22] ZHANG L, SHAKYA S, WU L, et al. Multi-dimensional visualization for the morphology of lubricant stearic acid particles and their distribution in tablets[J]. Asian J Pharm Sci, 2020, 15(1): 60-68.
- [23] FANG L W, YIN X Z, WU L, et al. Classification of microcrystalline celluloses via structures of individual particles measured by synchrotron radiation X-ray micro-computed tomography[J]. Int J Pharm, 2017, 531(2): 658-667.
- [24] DUAN X H, WU L, LI X, et al. Three-dimensional structure of beads self-assembled by cyclodextrin using synchrotron radiation X-ray microcomputed tomography[J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2018, 53(2): 291-296.
- [25] WU L, WANG L B, WANG S X, et al. Three dimensional structural insight of laser drilled orifices in osmotic pump tablets[J]. Eur J Pharm Sci, 2016, 93(10): 287-294.
- [26] 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.
- [27] SUN X, WU L, MAHARJAN A, et al. Static and dynamic structural features of single pellets determine the release behaviors of metoprolol succinate sustained-release tablets[J]. Eur J Pharm Sci, 2020(149): 105324.
- [28] WU L, WANG M L, SINGH V, et al. Three dimensional distribution of surfactant in microspheres revealed by synchrotron radiation X-ray microcomputed tomography[J]. Asian J Pharm Sci, 2017, 12(4): 326-334.
- [29] YIN X Z, LI L, GU X Q, et al. Dynamic structure model of polyelectrolyte complex based controlled-release matrix tablets visualized by synchrotron radiation micro-computed tomography[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020(116): 111137.
- [30] 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(药学学报), 2015, 50(6): 767-774.
- [31] 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.

收稿日期: 2021-11-01 (本文责编: 曹粤锋)