

物料属性研究在中药丸剂质量控制中的应用进展

赵舒婷^{1,2}, 杨白雪², 谢佳蓉², 熊皓舒², 孙玉侠², 李艳梅², 章顺楠^{2*}, 柳文媛^{1*}

(1. 中国药科大学, 南京 211198;

2. 天士力医药集团股份有限公司 中药先进制造技术国家地方联合工程实验室, 天津 300410)

[摘要] 中药生产智能化已成为中药发展必然趋势,中药制剂生产过程信息化、自动化是实现中药智能制造的前提,其中输入物料属性、输出产品质量属性辨识与表征、大数据统计与积累即为信息化基础。物料属性研究对于终产品质量控制具有重要意义,但目前缺乏对中药丸剂属性研究的系统归纳与总结。因此,笔者从粉体学属性、流变属性、质构属性3种分类出发,对中药丸剂单元工艺中涉及原料、辅料与中间体属性进行总结,分析物料属性对终产品质量的影响规律;对丸剂工艺中涉及的属性表征技术进行总结,并对终产品质量属性表征方法提出建议;基于质量源于设计(QbD)理念,提出物料属性研究应与过程分析技术(PAT)相结合,将药品质量控制重心前移,指导装备升级,以期实现中药丸剂智能化连续制造。

[关键词] 中药; 丸剂; 物料属性; 质量源于设计(QbD); 质量控制; 智能化

[中图分类号] R22;R94;R28;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)03-0259-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211554

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210423.1249.001.html>

[网络出版日期] 2021-04-23 15:27

Material Attribute Research in Quality Control of Traditional Chinese Medicine Pills: A Review

ZHAO Shu-ting^{1,2}, YANG Bai-xue², XIE Jia-rong², XIONG Hao-shu², SUN Yu-xia²,

LI Yan-mei², ZHANG Shun-nan^{2*}, LIU Wen-yuan^{1*}

(1. *China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China;*

2. *National & Local United Engineering Laboratory for Traditional Chinese Medicine*

Advanced Manufacturing Technology, Tasly Pharmaceutical Group Co. Ltd., Tianjin 300410, China)

[Abstract] As intelligent production of traditional Chinese medicine (TCM) has been inevitable, informatization and automation of the production process have become the precondition for realizing intelligent manufacturing of TCM, of which the accumulation of critical material attribute and the critical quality attribute are the basis. The study of material properties is of great significance to achieve the quality control of the final product in the process, but there is a lack of systematic induction and summary of the research on the attribute of TCM pills. Therefore, the authors analyzed and summarized the attributes of raw materials, excipients and intermediates in the pill unit process according to the classification of powder properties, rheological properties and texture properties. What's more, the impact of material attributes on the quality of the final product was summarized. Besides, this review summarized the attribute characterization techniques involved in the pill process and provided some suggestions for the characterization of product quality attributes. Finally, based on the concept of quality by design (QbD), the authors proposed that the study of material attribute should be

[收稿日期] 20210308(009)

[基金项目] 天津市工信局中药口服制剂智能制造试点示范项目

[第一作者] 赵舒婷,在读硕士,从事中药质量控制研究,E-mail:906153875@qq.com

[通信作者] *章顺楠,研究员,从事中药国际化及先进制造技术研究,E-mail:zsn@tasly.com;

*柳文媛,教授,从事药物仪器分析研究,E-mail:liuwenyuan@cpu.edu.cn

combined with process analytical technology (PAT), and the focus of drug quality control should be moved forward to guide equipment upgrading, so as to realize intelligent continuous manufacturing of TCM pills.

[Keywords] traditional Chinese medicine; pills; material attributes; quality by design (QbD); quality control; intelligent

《中国制造2025》国家战略的提出,使制造技术“智能化”成为必然发展趋势,智能制造的发展引领着中药产业的转型升级,《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》及中国医药行业“十三五”发展规划同时提出智能制造需与信息化融合,建设全过程质量追溯体系和数字化管理平台^[1]。为实现中药“智造”务必要提高中药信息化、自动化建设水平,其中信息化可聚焦为中药生产过程的数据记录与溯源,将各类数据量化表征,然后以数据库形式参与到过程质量控制。

中药生产过程质量控制是保障中药产品质量一致性的前提。基于质量源于设计(QbD)思想,制剂生产过程中的质量控制主要包括工艺理解、实时分析方法开发及过程控制策略3个方面。中药生产过程复杂且不连续,针对此种高度单元化的工艺特点往往是通过实验或生产积累的输入和输出数据进行统计分析,建立设计空间以实现生产中的前馈调节与单元控制^[2]。其中结合中药自身特点,在工艺理解基础上确定制剂产品的关键质量属性(CQA),辨识与终产品存在质量逻辑关系的输入物料的关键物料属性(CMA)则为过程质量控制的基础研究。目前对于前期物料属性研究多以中药新型制剂如微丸^[3-4]、滴丸^[5]及可参考化学药物设计思路的中药片剂^[6-10]为主,传统中药制剂在此方面综述较少。

中药丸剂作为历史悠久的传统中药剂型之一,最早记载于战国时期《五十二病方》。同时,丸剂凭借其药效作用缓和持久、不良反应小、适用于慢性疾病的优点,在2020年版《中华人民共和国药典》(一部)所有成方制剂和单味制剂中占比24.7%。说明中药丸剂在中药传统剂型中占有重要地位,同时也是中药制剂传承与创新的重要载体。相比于早期的丸剂制备工艺,如今的丸剂制作工艺已趋于成熟,主要采用泛制法与塑制法^[11]。但目前丸剂生产过程中质量控制手段多以主观经验为主,研究重点仍放在改善制剂成型上,并未深入研究其涉及到的物料属性与制丸工艺、最终产品质量之间的相互影响规律,传统丸剂的物料属性研究也尚无系统性归纳。因此,笔者拟对中药制丸过程中涉及原料、辅

料、中间体属性的近年研究进行总结,主要包括粉体学属性、流变属性、质构属性,并对丸剂属性表征技术进行总结,见表1。另外,笔者基于丸剂工艺特点分析了输入物料属性对产品质量影响的规律,以期对丸剂的质量控制提供有益帮助。

1 粉体学属性

已有研究通过建立中药粉体物理指纹图谱,以堆积性、均一性、流动性、可压性、稳定性5个一级指标对中药的粉体属性进行系统性量化表征,以便对中药粉体进行一致性评价与属性校正^[6]。原料(生药粉、浸膏粉),辅料(MCC),以及由浸膏粉与辅料混合制得的中间体(混合药粉)的粉体属性波动会随工艺过程传递,间接影响终产品质量。

1.1 生药粉 生药粉由中药饮片直接粉碎制得,其粉体形态、粒度易受粉碎程度及粉碎方法影响。岳国超等^[12]用不同粗细知柏地黄丸药粉制备丸剂,发现药粉粗细对丸剂成型影响较大,粉末过于粗糙会导致丸条塑性差、不易拉伸,制得丸粒圆整度差,丸粒内部易出现空洞导致丸重差异大;药粉越细腻,丸粒则越饱满光滑、大小均一。随着中药现代化发展,超微粉碎技术也被广泛运用到中药饮片粉碎制丸中,中药药效成分主要存在于药材植物细胞中,超微粉碎可实现细胞水平的粉碎,提高丸剂有效物质溶出速率及溶出量^[13]。

生药粉粉体属性也与其化学组分相关,生药粉会根据其不同的化学组分展现不同的粉体形态,进而影响丸剂成型性及其溶出。相同粉碎强度下,纤维类生药粉粒度较大,且其具有疏松多孔结构可促进丸剂崩解吸收,淀粉类生药粉易吸水膨胀可促进丸剂溶出,多糖类生药粉可促进丸剂成型,油脂与蛋白类生药粉的黏性、疏水属性会阻滞药物释放^[14]。陈天朝等^[15]将3组不同处方的生药粉搭配苦参提取物制得丸剂,以苦参碱为指标成分,测得血药浓度平均达峰时间分别为60,40,30 min,表明药粉化学组分会影响丸剂溶出速度,处方3中纤维素含量最高且达峰时间最短,进一步证明纤维类药粉含量越高越有助于药物迅速发挥药效。

终产品丸剂质量是药粉粉体属性综合影响的结果,例如细小纤维粉末可弥补淀粉类可塑性差的

表1 中药丸剂生产过程中涉及的物料类型、关键属性、所用仪器及表征手段、影响属性因素

Table 1 Material types, critical attributes, instruments and characterization methods, factors affecting attributes involved in production process of traditional Chinese medicine pills

属性	物料类型	关键属性	所用仪器及表征手段	影响属性因素		
粉体学	原料	生药粉	粒径分布	筛分法	粉碎方式	
			粉体形态	扫描电子显微镜	化学组分	
		浸膏粉	粒径分布	激光粒度仪	浸膏干燥方式;喷雾干燥工艺参数(干燥温度、进料速度、喷嘴直径)	
			比表面积及孔隙率	全自动比表面积及孔隙度分析仪		
			休止角及崩溃角	粉体综合特性测试仪、固定漏斗法		
			松密度及振实密度	粉体综合特性测试仪		
			含水量	快速水分测定仪		
	吸湿性	恒温恒湿试验箱				
	辅料	微晶纤维素(MCC)	结晶度	X射线衍射仪	-	
			微观孔隙度	压汞仪		
			微观结构	扫描电子显微镜		
			松密度及振实密度	粉体综合特性测试仪		
		中间体	混合药粉	粒径分布	激光粒度仪	混合均匀度、原辅料粉体属性
				比表面积及孔隙率	全自动比表面积及孔隙度分析仪	
休止角及崩溃角				粉体综合特性测试仪、固定漏斗法		
流变	原料	浸膏	黏度	旋转流变仪	浓缩方式、浓缩时间、浓缩温度	
			内聚性	质构仪		
	辅料	炼蜜	黏度	旋转流变仪、近红外光谱法	炼制程度	
			水分含量	阿贝折光仪		
	质构	中间体	软材	硬度、黏附性、弹性、内聚性、咀嚼性、回复性	质构仪	输入物料属性、混合时间与温度、混合均匀度
				内聚力	直剪仪	
				塑性指数	液塑限联合测定仪	
		丸条		硬度、压缩做功、回复性、弹性	质构仪	输入物料属性

问题,同时纤维类药粉可改善黏性较高药粉溶出性差的问题,而多糖类药粉则可改善成丸性。因此,丸剂制备工艺过程应在工艺源头对输入药粉进行智能属性表征。目前研究结果显示,化学组分和粒度是生药粉最为关键的物料属性。在进行处方设计时,可首先依据药物处方对药粉进行分类,以选择最佳药粉搭配及相关粉碎工艺,保证终产品质量可控性。

1.2 浸膏粉 影响浸膏粉粉体属性的主要因素为中药浸膏的干燥工艺。中药浸膏常用干燥方式有喷雾干燥、减压干燥、微波干燥,浸膏粉属性易随不同干燥工艺改变,进而影响后续制剂工艺。在喷雾干燥方式下,浸膏浓度大时干燥后的浸膏粉粒径

偏大,且干燥时干燥温度、进料速度及喷嘴直径均会影响粉体粒度分布及粉体流动性,喷雾过程中颗粒的毛细管作用易导致浸膏粉硬团聚^[16-17];减压干燥则适用于含热敏性或高温下易氧化成分的浸膏,将此类浸膏放入真空干燥箱内进行干燥可降低干燥时所需温度,但该方法效率低且易使浸膏粉互相黏连;而微波干燥和红外干燥内加热方式得到的浸膏粉体含水量低,在一定程度上改善了浸膏粉体吸湿性,减少硬团聚的发生^[18]。孟庆卿等^[19]研究表明中药水提、醇提浸膏的黏度和导热系数均与浸膏浓度有关。可见对于不同性质和浓度的浸膏应采用不同干燥工艺以保证得到质量良好且易于工艺成型的浸膏粉。

1.3 MCC MCC凭借其卓越的吸水能力、保水能力、理想的黏结性和可塑性成为制丸工艺中的重要赋形剂^[20-21]。HENG等^[22]研究了不同型号MCC结晶度及其微观孔隙度对制丸工艺的影响,结果表明结晶度低(即无定形含量较高)时会吸收更多的水。在整个制丸过程中内部大孔隙数量多的MCC对生产过程中加水量具有更大的耐受性,内部孔隙少则对加水量较为敏感。郭金秀等^[23]研究了2种型号MCC对微丸成型性的影响,测定了其微观结构、塑性指数;结果发现2种MCC形态分别呈现密集的薄片状和粗糙的球形,后者孔隙更多且孔隙较大,具有更强的吸水性和保水性,两者通过挤出滚圆工艺制得品质良好微丸时所需水量明显不同[MCC-水(1:1)和(1.35:1)]。

1.4 混合药粉 浸膏粉多与粉体辅料经混合后制丸,混合药粉粉体属性受混合均匀度及其粉体属性的协同影响。廖正根课题组以三七总皂苷、丹参提取物为模型药与辅料(不同比例的乳糖、淀粉和MCC混合)制得混合药粉,对其粒径、比表面积、孔隙率、松密度、振实密度、休止角、吸湿性、临界相对密度及含水量进行表征,相关性分析结果得出制得微丸粒径及密度与混合粉末粒径呈负相关,即混合药粉粒径越小相互结合越紧密,制得丸条长度越大,从而导致制得微丸粒径越大;微丸的脆碎度与混合药粉的密度及干燥后的收缩程度有关,少量添加浸膏粉可起到黏合作用以降低微丸脆碎度,但大量浸膏粉经干燥后有收缩现象会增加微丸脆碎度;混合药粉的密度及休止角与微丸的得率成正相关^[4,24]。

综合上述研究,输入物料的属性数据收集与分类将有助于建立不同处方下终产品质量预测模型,以达到基于中药特色构建药粉属性电子数据库及处方配比原则的目的,即通过处方与工艺调整混合药粉、生药粉工艺适用性,以获取质量稳定的终产品,实现丸剂处方和工艺的智能决策与控制。

2 流变属性

流体在外力作用下的形变与流动性质(如剪切应力)即为其流变属性。物料的流变属性可反映其性质和内部结构,以及内部质点之间相对运动状态,不同流体的剪切应力与剪切速率之间的定量关系不同。原料(中药浸膏与浓缩液)和辅料(炼蜜)流变属性多以动力黏度表征(稳定流体中的剪切应力与剪切速率之比),而流体的种类、温度和压力的变化均会对动力黏度造成影响。

2.1 中药浸膏与浓缩液 中药浸膏与浓缩液为中药经提取、纯化、浓缩等步骤制备而得。目前中药提取工艺研究及质量控制多以药效成分含量为依据,几乎不考虑产品流变属性。目前,减压蒸发浓缩方式是中药浸膏浓缩工艺最常用的方法,相关研究表明浸膏浓缩方式、浓缩温度、浓缩时间均会对浓缩浸膏的流变属性造成影响^[25]。丸剂成型难易程度往往与中药浸膏及浓缩液的流变属性有直接关系,例如黏性大且流动性较差的浸膏易导致丸剂出现不圆整、不均匀等问题^[16,26]。张雪等^[27]对22种临方浓缩丸的浓缩液进行了不同浓缩阶段的浓缩液黏度测试,并与丸剂成型性进行关联,发现浓缩液在“挂旗中期”前后均存在黏度突跃现象,当浓缩液黏度范围控制在5~15 Pa·s(25℃)时,可以实现“零辅料”浓缩丸的一次成型;该研究也证明了不同性质药材会影响浓缩液流变属性,成丸质量受浓缩液及与其搭配生药粉属性共同影响。因此对于中药提取物流变属性应在浓缩过程中给予实时监测和在线控制,在综合分析丸剂输入物料属性(处方中生药粉属性、提取药材原料属性)基础上选择合适浓缩方式,及时掌握浓缩终点,将黏度控制在适宜范围,保证成丸质量。

2.2 炼蜜 蜜丸是中药丸剂中常见剂型之一,炼蜜是中药蜜丸制备过程中的重要辅料。蜂蜜炼制的程度会影响炼蜜流变属性,经传递间接影响产品质量。目前炼蜜工艺控制缺乏数字化标准,在蜜丸工艺设计中应根据原料药属性对炼蜜属性进行调整,保证炼蜜与原料药属性搭配合理^[28]。吴国瑞等^[29]经调研发现,因炼蜜黏度测定时需对温度进行精确控制,测定黏度这一方法不适用于企业对炼蜜规格的快速表征;为快速准确反映生产过程中炼蜜物理性状,考察了炼蜜含水量、相对密度及黏度的相关性,结果表明以上3个物理性状参数具有良好的相关性,随炼蜜含水量减少,相对密度呈线性增加,黏度呈指数增加;证明利用含水量这一指标便可表征炼蜜流变属性。付赛等^[30]对不同等级炼蜜进行了水分测定和近红外光谱采集,结合偏最小二乘法建立了水分定量模型,该模型可用于炼蜜过程的实时监测,准确控制嫩蜜、中蜜的炼制程度,保证炼蜜质量稳定。

3 质构属性

质构仪可通过其力量传感器实时捕捉样品受力情况,绘制时间-力曲线,量化表征物料的质构属性,客观真实地反映研究对象受力后内部微观结构

的变化,有其独特的应用优势。目前主要对制丸中间体(软材、丸条)进行质构属性表征,从而确定输入物料属性范围,科学进行工艺控制。

3.1 软材 软材为制丸重要中间体,原料药与适宜的辅料或黏合剂混合均匀制成软硬适宜的丸块软材,是制丸的核心步骤^[31]。输入物料属性、混合时间与温度、混合均匀度会对丸块黏度、内聚性、硬度等质构属性产生直接影响,影响成品质量。有研究表明软材质构属性如硬度在 $2 \times 10^4 \sim 3 \times 10^4$ g时成丸可能性较高,证明了软材质构属性量化表征可预测丸剂质量^[32]。高雅等^[33]首次建立了制剂软材物理性质的表征方法,采用质构曲线解析法(TPA)对其硬度、黏附性、弹性、内聚性、咀嚼性和回复性等物理性质进行表征,并用其所建立的方法对120种配处方软材进行质构特性测定,依据质构参数与成丸规律成功地将软材分为五类,达到了根据质构参数预测微丸成型性的目的^[34]。冯欣等^[35]建立了蜜丸合坨过程中丸块的物性表征方法,结果发现丸块的硬度、黏附力与回复性均随时间增加先不断增加后趋于平缓,量化客观地反映出放置时间对蜜丸丸块物理性质的影响程度。

3.2 丸条 丸条韧性、黏度、易断程度直接受输入物料属性影响,如高蛋白辅料有助于提高丸条韧性、减小黏度以提高成丸率。王玲等^[36]首次开发蜜丸丸条质构方法,记录了能够表征丸条物理特性的10个参数,得出当样品回复距离 >0.154 mm时丸粒不黏连,丸条回复性与丸粒光滑程度呈正相关,弹性与丸粒光滑程度呈负相关;此外,表征丸条黏着能力时宜选用接触面积相对较小的探头,表征丸条拉伸性时建议开发新式探头。陈恒晋等^[37]采用TPA对临方丸条质构属性(压缩力、回复力、弹性、破裂力、破裂距离、咀嚼性、口感层次、内聚性、黏性)进行表征,结果表明该方法可有效区分不同浓缩阶段及放置时间的丸条,为进一步提升临方浓缩丸产品质量稳定性奠定基础。合坨软材与挤出丸条为制丸重要中间体,中间体属性量化可在工艺前端输入物料属性与工艺末端半成品、成品质量之间建立有效连接。通过实时监测中间体关键属性参数有助于确定处方配比是否得当,并及时调整合坨挤出工艺,确保丸剂质量稳定。

4 丸剂属性表征技术

丸剂工艺中涉及到的物料属性主要包括上述粉体学属性、流变属性、质构属性。其中原料、辅料和中间体粉体学属性表征技术主要使用X射线衍

射仪、全自动比表面积及孔隙度分析仪、扫描电子显微镜、激光粒度仪、粉体综合特性测定仪、快速水分测定仪等仪器测定样品结晶度、微观形态、粉体形态、粒度分布、密度、含水量等指标,用于表征物料均一性、流动性、可压性、稳定性等特性参数;原辅料流变属性表征技术主要使用旋转流变仪、转矩流变仪、黏度计等表征物料黏度、弹性模量、黏性模量、屈服应力、蠕变柔量等属性参数,反映样品内部质点相对运动状态;中间体质构属性除使用质构仪表征物料硬度、内聚性、弹性、黏聚性等属性参数外,也有通过直剪仪、液塑限联合测定仪表征软材的内聚力与塑性指数^[38],多种方法结合可更全面地反映样品在合坨工艺受力过程中的微观结构变化。

除上述物料属性表征方法外,对丸剂终产品进行CQA表征尤为重要。确定终产品CQA不仅有助于对产品质量进行全面评价,更有益于完成从丸剂输入物料、关键中间体到输出产品关键属性的数据积累,根据其属性参数随工艺波动规律建立数学模型,基于QbD理念实现在工艺过程中控制丸剂终产品质量的目的。但目前对中药丸剂CQA表征多基于主观描述,无明确的量化指标。

中药传统丸剂质量评价手段较为匮乏且不全面,因此可参考微丸质量评价方法。罗云等^[4]用筛分法表征三七总皂苷微丸粒度分布、微丸得率(即最佳粒度范围占比),运用Image-Pro Plus 6.0软件测量微丸的横纵比和Feret直径,用于表征微丸圆整度和大小,通过固定漏斗法表征微丸松密度,脆碎度仪与溶出仪分别表征微丸的脆碎度和溶出度;结果表明微丸粒度分布、圆整度、溶出度、密度与辅料用量密切相关,辅料占比提高会使微丸微观孔隙率增加,导致其脆碎度提高。汪晶等^[38]利用常规量筒法表征微丸的堆密度。郭金秀等^[23]通过透射电子显微镜观察微丸形态变化。多项研究均用平面临界角表征微丸圆整度^[12,38-40],即取一定量微丸,均匀放置于长度一定的玻璃板一端,将此端缓慢抬起,记录微丸开始滚动时玻璃板抬起角度。冯静等^[41]通过同步辐射傅里叶转换红外吸收光谱(SR-FTIR)对微丸横切面由内向外进行扫描,对微丸表面矫味包衣膜进行研究,表征包衣材料壳聚糖和明胶在微丸横切面的分布情况。综合上述文献可知,多种属性表征方法均可尝试应用于传统丸剂质量属性表征。在圆整度的2种表征手段中,计算机图像识别法需要直观校正确定数据准确性,平面临界角法可能因丸剂静电作用而影响数据的准确性,需要继续优化

方法;红外成像手段可直观反映药物成分与添加辅料在丸剂中的分布,有望应用于工艺过程实时分析监测,如及时判断合坨工艺中制得软材是否均匀,避免因合坨不充分导致后续产品出现丸重差异较大、干燥后出现皱缩、溶散时限不合格等质量问题。

曾敬其等^[42]以单因素试验结合中心复合设计试验开发并优化了牛黄清心丸的质构属性表征方法,对30批丸剂产品进行了6种关键质构属性表征(硬度、黏附性、内聚力、弹性、胶黏性、咀嚼性),对产品质量稳定性进行评价。虽然质构仪近年来在药物制剂方面有较多应用^[43-44],但目前药丸质构参数未能很好地与其CQA相结合。因此质构仪评价方法有待进一步开发,可尝试将质构参数(如丸粒直径、硬度、黏性、内聚性)通过相关性分析与丸剂质量属性(如圆整度、大小、崩解时限)相关联,为丸剂质量控制提供新的研究思路。

5 总结与展望

中药制剂的质量控制方法研究应遵循生产过程控制策略,通过从大量工艺实验或生产现场反馈积累得到物料属性数据,与相关工艺参数建立数学模型,即可实现根据输入物料属性调整工艺参数以产出质量稳定产品的前馈控制。传统制丸工艺单元化特点使各工艺单元输出质量均会在下游工艺中进行传递,进而影响产品质量,因此梳理工艺单元中物料属性与工艺逻辑关系极为重要。笔者对近年来中药丸剂工艺中原料、辅料、中间体、产品的属性及表征技术进行总结,并从中提取对中药丸剂产品成型和质量构成潜在影响的CMA。为实现工艺过程中丸剂质量控制,笔者认为基于QbD理念,首先应根据已收集物料信息建立物料属性数据库,完善智能处方设计系统,根据工艺特点与属性互补原则对不同属性原辅料进行智能搭配;其次,属性研究应与过程分析技术相结合,通过对工艺过程中间体关键属性的实时监测,对属性异常的中间体质量进行及时纠正,以提高终产品质量稳定性,实现药品质量控制重心前移;最后,物料属性与产品CQA研究亦可为中药丸剂工艺装备的智能化升级提供基础数据支持,弥补传统丸剂制造不连续的缺陷,以期实现中药丸剂数字化、智能化连续制造。

[参考文献]

[1] 于佳琦,徐冰,姚璐,等. 中药质量源于设计方法和应用:智能制造[J]. 世界中医药,2018,13(3):574-579.
[2] 熊皓舒,田埂,刘朋,等. 中药生产过程质量控制关键

技术研究进展[J]. 中草药,2020,51(16):4331-4337.

- [3] 陈笑南. 复方丹参微丸、黏附微丸溶出和体内药动学研究及质量标准的初步建立[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
- [4] 罗云,熊志伟,张婧,等. 三七总皂苷微丸的成型性与原料物性的相关性研究[J]. 中草药,2015,46(17):2540-2548.
- [5] 熊皓舒,章顺楠,朱永宏,等. 中药智能制造质量数字化研究及复方丹参滴丸实践[J]. 中国中药杂志,2020,45(7):1698-1706.
- [6] 张毅,徐冰,孙飞,等. 中药提取物粉末物理指纹谱研究及应用[J]. 中国中药杂志,2016,41(12):2221-2227.
- [7] 朱蕾,冯怡,徐德生,等. 中药提取物与微晶纤维素混合物的物理性质与其片剂成型性的相关性研究[J]. 中国医药工业杂志,2008,39(5):349-351.
- [8] 戴胜云. 中药直接压片处方智能设计方法研究[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [9] 叶相印,赵海宁,王亚静,等. 基于广义回归神经网络的中药片剂崩解时限预测[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(7):121-126.
- [10] 张毅. 原辅料变异对中药片剂质量一致性的影响及控制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [11] 张源,戴国友. 不同工艺制备的定痛丸质量分析[J]. 中华中医药学刊,2016,34(7):1553-1556.
- [12] 岳国超,王兵娥,焦玉. 塑制法制备中药丸剂中物料因素与丸剂成型性的关系[J]. 时珍国医国药,2019,30(5):1125-1127.
- [13] 李跃辉,肖娟,蔡萍,等. 超微粉碎技术对二至丸溶出度的影响[J]. 国际药学研究杂志,2015,42(5):654-657.
- [14] 马彦江,王娇,刘瑞霞,等. 丸剂物料的不同配比组成对其体外溶出的影响研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2019,21(6):1209-1215.
- [15] 陈天朝,常倩倩,马彦江,等. 不同物料性质的模型丸剂在大鼠体内药物代谢动力学研究[J]. 中医学报,2018,33(5):825-829.
- [16] 李远辉,伍振峰,杨明,等. 制备工艺对中药浸膏物理性质影响的研究现状[J]. 中国医药工业杂志,2016,47(9):1143-1150.
- [17] 詹娟娟,伍振峰,尚悦,等. 中药浸膏干燥工艺现状及存在的问题分析[J]. 中草药,2017,48(12):2365-2370.
- [18] 杨胤,冯怡,徐德生. 药物制剂工艺与原料粉末物理性质相关性研究概况[C]//中华中医药学会. 中华中医药学会第九届制剂学术研讨会论文汇编:2008年卷. 长春:中华中医药学会中药制剂分会,2008:4.
- [19] 孟庆卿,王宝华,季文琴,等. 黄连提取液物性参数的

- 测定及相关性研究[J]. 中医药信息, 2017, 34(2): 34-38.
- [20] XIA Y, SHI C Y, FANG J G, et al. Approaches to developing fast release pellets via wet extrusion-spheronization[J]. Pharm Dev Technol, 2018, 23(5): 432-441.
- [21] 徐涛,涂家生,高永良. 挤出-滚圆法制备微丸的设备和辅料研究进展[J]. 药学服务与研究, 2013, 13(1): 16-20.
- [22] HENG P W, KOO O M. A study of the effects of the physical characteristics of microcrystalline cellulose on performance in extrusion spheronization [J]. Pharm Res, 2001, 18(4): 480-487.
- [23] 郭金秀,程娟,谢俊,等. 两种型号微晶纤维素对微丸成型的比较研究[J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(5): 551-556.
- [24] 熊志伟,罗云,廖正根,等. 丹参提取物混合粉的粉体学性质与微丸成型的相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(22): 4317-4323.
- [25] 冯怡. 中药固体制剂技术理论与实践[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 113-158.
- [26] SINHA V R, AGRAWAL M K, KUMRIA R. Influence of formulation and excipient variables on the pellet properties prepared by extrusion spheronization [J]. Curr Drug Deliv, 2005, 2(1): 1-8.
- [27] 张雪,胡志强,林晓,等. 基于浓缩液黏度与制剂成型质量相关性的“零辅料”中药临方浓缩水丸制备研究[J]. 中国中药杂志, 2021, doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210330.304.
- [28] 罗仁书,何治勇. 中药蜜丸的制备及质量控制[J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(10): 871-872.
- [29] 吴国瑞,鲜洁晨,林晓,等. 中药辅料炼蜜物理性状参数表征及参数间相关关系分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 1-5.
- [30] 付赛,林龙飞,刘宇灵,等. 近红外光谱丸剂关键辅料炼蜜水分的快速测定[J]. 光谱学与光谱分析, 2019, 39(8): 2590-2594.
- [31] 敖唯一,关元宙,梁毅. 基于中药丸剂生产工艺的质量风险管理[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(8): 943-948.
- [32] 郭金秀,程娟,谢俊,等. 两种型号微晶纤维素对微丸成型的比较研究[J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(5): 551-556.
- [33] 高雅,洪燕龙,鲜洁晨,等. 物性测试仪用于制剂软材特征物理性质的表征方法研究[J]. 药学学报, 2012, 47(8): 1049-1054.
- [34] GAO Y, HONG Y L, XIAN J C, et al. A protocol for the classification of wet mass in extrusion-spheronization[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 85(3 Pt B): 996-1005.
- [35] 冯欣,徐冰,杜菁,等. 蜜丸合坨过程物理特性参数表征方法研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(1): 272-277.
- [36] 王玲,鲜洁晨,洪燕龙,等. 塑制法制备中药丸剂中丸条物理特性与丸粒质量相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(9): 1206-1211.
- [37] 陈恒晋,张雪,胡志强,等. 中药临方浓缩水丸的丸条物理性质表征方法研究[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(2): 68-75.
- [38] 汪晶,吕志阳,吴晓燕,等. 不同辅料对通塞脉浸膏粉体物理性质及其微丸成型性的影响研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(1): 37-40.
- [39] 李雪,洪燕龙,鲜洁晨,等. 基于转矩流变性的中药微丸润湿剂用量筛选研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(17): 3341-3349.
- [40] 彭淑娟,王亚静,张伟玲,等. Box-Behnken设计-效应面法优化番泻苷微丸的制备工艺[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(16): 1933-1938.
- [41] 冯静,郭桢,伍丽,等. 基于同步辐射红外显微成像研究层层自组装包衣矫味机制[J]. 药学学报, 2016, 51(6): 985-990.
- [42] 曾敬其,李倩倩,马丽娟,等. 中药大品种制造关键质量属性表征:质构感官属性的同仁牛黄清心丸质量控制方法研究[J]. 中国中药杂志, 2021, doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210309.301.
- [43] 黎瑶,刘书来,熊素彬. 质构仪在片剂研究中的应用进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(7): 875-884.
- [44] 李瑶瑶,张凯旋,熊皓舒,等. 质构仪在药物制剂研究中的应用进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(21): 226-234.

[责任编辑 刘德文]