

• 综 述 •

《中国药典》中药固体制剂水分控制标准提升及关键问题探析

董 芹¹, 廖 婉^{1#}, 张 臻^{1*}, 何 瑶¹, 蒋燕萍¹, 严 鑫², 朱宗萍¹, 胡琼丹¹, 庞 兰¹, 陈 姣¹,
赖文静¹, 张 星¹, 傅超美^{1*}

1. 成都中医药大学 西南特色中药资源国家重点实验室, 药学院, 四川 成都 611137

2. 成都市中草药师研究所, 四川 成都 610016

摘 要: 中药固体制剂是临床广泛运用的剂型, 由于其制剂原料的特殊性而具有易吸潮的问题, 导致制剂性状改变, 甚或霉变和有效成分损失, 进而影响产品质量和疗效, 水分超标是制约中药现代化的关键因素之一, 水分控制对于中药固体制剂的安全有效至关重要。对历版《中国药典》收录的不同类型中药固体制剂水分控制的标准变迁进行分析, 基于质量源于设计的制剂理论, 围绕水分控制策略、分析检测技术、制剂工艺环节等影响中药固体制剂含水量的关键问题, 研究及探析中药固体制剂现代化进程中水分控制的现状及存在问题, 以期对中药固体制剂的开发和应用提供参考。

关键词: 中国药典; 中药固体制剂; 水分控制; 质量源于设计; 现代化

中图分类号: R283.62 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)08-2427-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.08.028

Discussion on promotion and key issues of water control criteria for solid preparation of traditional Chinese medicine in *Chinese Pharmacopoeia*

DONG Qin¹, LIAO Wan¹, ZHANG Zhen¹, HE Yao¹, JIANG Yan-ping¹, YAN Xin², ZHU Zong-ping¹, HU Qiong-dan¹,
PANG Lan¹, CHEN Jiao¹, LAI Wen-jing¹, ZHANG Xing¹, FU Chao-mei¹

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Chengdu Institute of Chinese Herbal Medicine, Chengdu 610016, China

Abstract: Solid preparation of traditional Chinese medicine (TCM) is a widely used dosage form in clinical practice. However, due to the particularity of its raw material, it is easy to absorb moisture, leading to the change of preparation properties, or even mildew and loss of active ingredients, which in turn to affect the quality and efficacy of products. Therefore, excessive water content is one of the key factors restricting the modernization of TCM, and water content control is very important for the development of solid preparation of TCM. In this paper, the variation of water control standards for solid preparation of TCM in different versions of *Chinese Pharmacopoeia* was focused and analyzed. Based on the preparation theory of quality by design (QbD), the present situation and problems of water control in the modernization process of solid preparation of TCM are systematically researched and discussed in three key points including water control strategy, analysis techniques, and preparation process, which can provide the basis for development and application of solid preparation of TCM.

Key words: *Chinese Pharmacopoeia*; solid preparation of traditional Chinese medicine; water control; quality by design; modernization

收稿日期: 2020-12-23

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (81303238); 四川省中医药管理局中医药开发专项 (2018KF001); 四川省科技厅国际合作项目 (2018HH0122); 成都市科技局国际科技合作项目 (2017-GH02-00054-HZ)

作者简介: 董 芹 (1990—), 女, 博士研究生, 研究方向为中药新制剂和新剂型研究。E-mail: dongqinnew@126.com

*通信作者: 傅超美, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新制剂和新剂型研究。Tel: (028)61800234 E-mail: chaomeifu@126.com

张 臻, 女, 副教授, 博士研究生, 研究方向为中药新制剂和新剂型研究。Tel: (028)61800237 E-mail: zhangzhendr@126.com

#并列第一作者: 廖 婉 (1983—), 女, 教授, 博士, 硕士生导师, 研究方向为新制剂、新剂型及中药炮制工艺与机制研究。

Tel: 13880602527 E-mail: liaowan2011@126.com

中药固体制剂应用历史悠久,我国现存的第一部医药经典著作《黄帝内经》就载有以丸剂和散剂为代表的中药固体制剂。中药固体制剂由于制剂理论经典、制备技术科学、临床疗效确切、服用和携带方便,是临床最常用的剂型之一。新中国成立后,中药固体制剂得到蓬勃发展,《中国药典》2020 年版一部共收录中药成方制剂和单味制剂 1606 种,中药固体制剂约占 85%,囊括了片剂、胶囊剂、颗粒剂、栓剂、丸剂、散剂、植入剂、锭剂、胶剂、茶剂等多种固体剂型。由于中药固体制剂的药味多样,成分复杂,导致物料吸湿性大,吸湿后的物料呈现分散性和流动性变差、黏性增强、团聚等现象,使得传统中药固体制剂生产中常常出现“产品质量低、生产效率低、生产能耗高”等一系列问题^[1]。另一方面,水分超标又会影响中药固体制剂的稳定性,中药固体制剂吸湿到一定程度,内容物易出现结块现象,又势必影响其崩解和性状,甚至造成有效成分降解,从而造成多项检测指标不合格^[2],给中药固体制剂的安全性和有效性带来巨大隐患,严重制约中药现代化,因此水分控制对于中药固体制剂的生产及应用至关重要。

新中国成立以来,《中国药典》自 1953 年发布至今已有 11 版,《中国药典》对中药固体制剂的水分控制,从无到有,水分测定方法及水分控制限度逐渐优化,收载水分控制要求的固体剂型日益丰富,体现了我国医药行业的进步及生产检验水平的提升。随着《中国制造 2025》^[3]、《医药工业发展规划指南》^[4]等政策的发布,我国中药工业正在发生从质量源于检验(quality by test, QbT)向质量源于设计(quality by design, QbD)理念的转变^[5-6]。QbD 强调对药品开发过程中原辅料属性、生产工艺和产品性能 3 者之间关系的全面透彻理解,将药品质量的控制贯穿整个药品研发和生产过程的整个生命周期中,减少对最终产品进行检验放行的依赖。本文在分析 11 个版本《中国药典》中药固体制剂水分控制标准变迁的基础上,结合 QbD 的制剂理论围绕辅料改性、制粒、薄膜包衣、包装和实时过程分析技术(process analytical technology, PAT)的研究进展探析中药固体制剂现代化进程中水分控制的现状及存在问题,以期对中药固体制剂的开发和应用提供参考。

1 《中国药典》中药固体制剂水分控制标准逐渐提升

1.1 中药固体制剂水分测定方法逐渐完善

水分含量是中药固体制剂质量控制的一项重

要指标,而水分测定结果的准确性与测定方法的选择密切相关。《中国药典》1985 年版首次对中药固体制剂的水分控制做出强制规定,将烘干法和甲苯法列为制剂水分测定的法定方法,对保证中药固体制剂的质量起到了重要作用。烘干法仅适用于不含挥发性成分的固体制剂;甲苯法操作繁琐,取样量大,每次试验需使用大量有较高毒性的甲苯溶剂,给试验人员的健康造成了较大危害,《中国药典》1990、1995 年版增加了减压干燥法,主要用于含挥发性成分的贵重药物的水分测定。随着色谱分析仪器的的发展,气相色谱仪得以在中药固体制剂质量控制中发挥作用,《中国药典》2000、2005、2010 年版又增加了气相色谱法。气相色谱法精密度高,分析效率高,能适应工业化批量实时监测的需求,然而分析成本较高。费休氏法对水的选择性强,简便快捷,准确性和精密度高,样品用量少,分析成本较气相色谱法低,《中国药典》2015、2020 年版增加了费休氏法。《中国药典》收载水分测定方法变迁及各方法适用范围和优缺点对比分析见表 1。

现行《中国药典》收载了烘干法、甲苯法、减压干燥法、气相色谱法和费休氏法 5 种水分测定方法,可适应不同药物的水分测定需求,并且各有优势。检测人员可根据中药固体制剂的性质,结合检验条件,选择相适应的水分测定方法,这与中药制剂的精细化管理要求相一致。

1.2 中药固体制剂水分控制限度逐渐优化

中药固体制剂的含水量过高,会给菌类提供滋生条件,引起固体制剂微生物污染。对于一些稳定性差的药物,容易在其固体表面吸附形成一层不易察觉的液膜,从而使固体药物产生降解反应,严重影响中药固体制剂的有效性和安全性,因此水分限度是中药固体制剂质量控制的一项重要内容^[7]。历版《中国药典》附录通则对中药固体制剂的水分控制限度情况见表 2。

《中国药典》收载固体剂型逐渐丰富并且越来越多的固体剂型明确了水分控制限度。《中国药典》1953 年版收载的中药固体制剂仅有片剂和栓剂,且未对成品水分控制提出具体要求。发展至今现行版《中国药典》收载了 10 种固体剂型,包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、栓剂、丸剂、散剂、植入剂、锭剂、胶剂和茶剂,且胶囊剂、颗粒剂、丸剂、散剂、胶剂和茶剂均明确了成品水分控制限度要求,其中,中药胶囊剂分为硬胶囊、软胶囊(胶丸)、缓释胶囊、

表 1 《中国药典》收载水分测定方法变迁及各方法适用范围和优缺点对比分析

Table 1 Changes of methods for determination of water content in *Chinese Pharmacopoeia* and comparative analysis of application scope and advantages and disadvantages of each method

测定方法	《中国药典》收载版本	适用范围	优点	缺点
烘干法	1985—2020 年版	不含挥发性成分的药品	操作简单，不使用有机溶剂	耗时长，挥发性成分的存在影响结果的准确性
甲苯法	1985—2020 年版	含挥发性成分的药品	成本低	操作繁琐，取样量大，试剂毒性大
减压干燥法	1990—2020 年版	含挥发性成分的贵重药品	不使用有机溶剂	耗时长，干燥不完全会影响结果的准确性
气相色谱法	2000—2020 年版	多种药品	精密度高，效率高，适宜动态监测	成本高，试剂有一定毒性
费休氏法	2015—2020 年版	多种药品	专属性、准确性和精密度高，样品用量少，简便快捷	试剂有一定毒性

表 2 历版《中国药典》附录通则对中药固体剂型的水分控制限度情况

Table 2 Water control of solid dosage forms of traditional Chinese medicine under the general rules of each edition of *Chinese Pharmacopoeia*

		中药固体剂型水分控制限度/%												
历版《中国药典》	剂型	丸剂											茶剂	
		颗粒剂	栓剂	蜜丸和浓缩丸					散剂	植入剂	锭剂	胶剂	不含糖块状茶剂	含糖块状茶剂
				蜜丸	浓缩丸	水蜜丸	水浓缩丸	水丸、糊丸、浓缩水丸						
1953 年版	/	×	×	/	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
1963 年版	×	×	×	×	/	/	/	/	×	/	/	/	/	/
1977 年版	/	/	/	×	/	/	/	/	×	×	/	×	×	×
1985 年版	/	/	5.0	×	15.0	12.0	9.0	9.0	×	×	/	×	×	×
1990 年版	/	9.0	5.0	×	15.0	12.0	9.0	9.0	×	/	/	×	×	×
1995 年版	/	9.0	5.0	/	15.0	12.0	9.0	9.0	×	/	/	12.0	3.0	12.0
2000 年版	/	9.0	5.0	/	15.0	12.0	9.0	9.0	×	/	15.0	12.0	3.0	12.0
2005 年版	/	9.0	6.0	/	15.0	12.0	9.0	9.0	×	/	15.0	12.0	3.0	12.0
2010 年版	/	9.0	6.0	/	15.0	12.0	9.0	9.0	×	/	15.0	12.0	3.0	12.0
2015 年版	/	9.0	8.0	/	15.0	12.0	9.0	9.0	/	/	15.0	12.0	3.0	12.0
2020 年版	/	9.0	8.0	/	15.0	12.0	9.0	9.0	/	/	15.0	12.0	3.0	12.0

“/”表示《中国药典》有收录该剂型，但未进行水分控制；“×”表示《中国药典》未收录该剂型

“/” indicates that *Chinese Pharmacopoeia* has included this dosage form, but no water control requirement; “×” indicates that this dosage form is not included in *Chinese Pharmacopoeia*

控释胶囊和肠溶胶囊，中药硬胶囊剂应进行水分检查，其中硬胶囊内容物为液体或半固体者不检查水分，体现了我国中药固体制剂检验技术水平的提升。

各版《中国药典》附录通则对中药固体制剂各剂型水分控制限度的要求中，中药颗粒剂的水分控制限度变化最大。中药颗粒剂作为应用最为广泛的中药固体制剂剂型之一，其水分控制限度的变化，与中药固体制剂的现代化密切相关。《中国药典》1985、1990 年版对冲剂的水分限度进行了规定，为

5.0%，《中国药典》1995 年版将冲剂定义为颗粒剂，且至《中国药典》2000 年版对颗粒剂的水分控制限度维持不变，均为 5.0%。由于颗粒剂的生产工艺主要采用摇摆制粒机制粒，辅料主要使用蔗糖，并且膏糖比高，含蔗糖量可达 80%~87%^[8]，导致制剂的生产过程中极易引入水分，考虑颗粒剂生产的实际情况，颗粒剂成品水分限度有所放宽，《中国药典》2005、2010 年版修订颗粒剂水分限度为 6.0%。2011 年发布《药品生产质量管理规范（2010 年修

订》》，该规范强调质量风险管理，该文件的发布大大地促进了药品生产企业的产业升级。制粒工艺技术也得以蓬勃发展，除传统摇摆制粒机制粒外，喷雾干燥制粒、干法制粒和流化制粒等集混合、制粒与干燥为一体的制粒工艺成功用于中药颗粒剂的生产，减少了生产过程的差错和污染，并大大提高了生产效率。同时，薄膜包衣技术得以成功运用于中药颗粒剂的防潮，并且新型低吸湿性辅料如乳糖、甘露醇和糊精等，逐渐替代蔗糖，增加了颗粒剂的稳定性^[9]。另外，颗粒剂规格向更加方便携带和服用的小包装规格发展。颗粒剂药品生产企业和药品检验机构在颗粒剂的生产和检验过程中，发现原颗粒剂水分控制限度难以适应颗粒剂规格、辅料和制剂工艺的发展。李云霞等^[7]通过对多批采用干法制粒制备的清热化滞颗粒和颈复康颗粒的水分进行考察，结果显示正常干式造粒工序所制得的颗粒水分已经超过 6%。陈晓颀等^[10]分别采用干法制粒、湿法制粒及一步制粒制备的多批清热化滞颗粒、板蓝根颗粒、感冒清热颗粒及午时茶颗粒进行稳定性考察，结果显示采用优良的包装材料能够保证各颗粒水分在有效期内稳定在 6.0%~8.0%，产品质量、安全性和有效性均能得到良好保证。《中国药典》2015、2020 年版修订中药颗粒剂水分限度为 8.0%。

本文首次系统梳理从 1953—2020 年版共 11 个版本《中国药典》对中药固体制剂水分控制标准的

变化，并综合国内外相关文献分析其变化规律，本文发现历版《中国药典》水分测定方法逐渐完善，收载水分控制限度要求的中药固体制剂种类逐渐丰富，另外水分控制限度逐渐优化，体现了一定历史条件下中药固体制剂的检验技术水平和生产技术的提升。另一方面，由于终点检验缺乏对药品生产过程的全面透彻理解，检验标准的提升具有一定的被动型和滞后性，建议在中药固体制剂的研发和生产过程中加强水分引入环节控制，将质量控制点前移。

2 基于 QbD 的中药固体制剂水分控制策略

QbD 的科学内涵为通过原辅料属性、生产工艺和产品关键质量指标之间关系的研究，辨识影响关键质量指标的物料属性和关键工艺参数，并在生产过程中加以监测和控制，进而控制产品质量，减少对最终产品进行检验放行的依赖性^[11]。水分是影响中药固体制剂临床安全性和有效性的关键质量指标之一，通过对生产过程中可能影响制剂水分的因素，包括但不限于生产环境、辅料改性、制粒、包衣和包装等，进行改进、监测和控制，可在较大程度上减少水分超标对产品安全性和有效性的影响。中药固体制剂生产过程水分控制主要策略见图 1。

2.1 生产环境优化利于水分控制

中药固体制剂的水分含量与微生物的生长密切相关，水分超标易导致微生物大量繁殖影响药品质量、安全性和有效性。控制中药固体制剂的水分

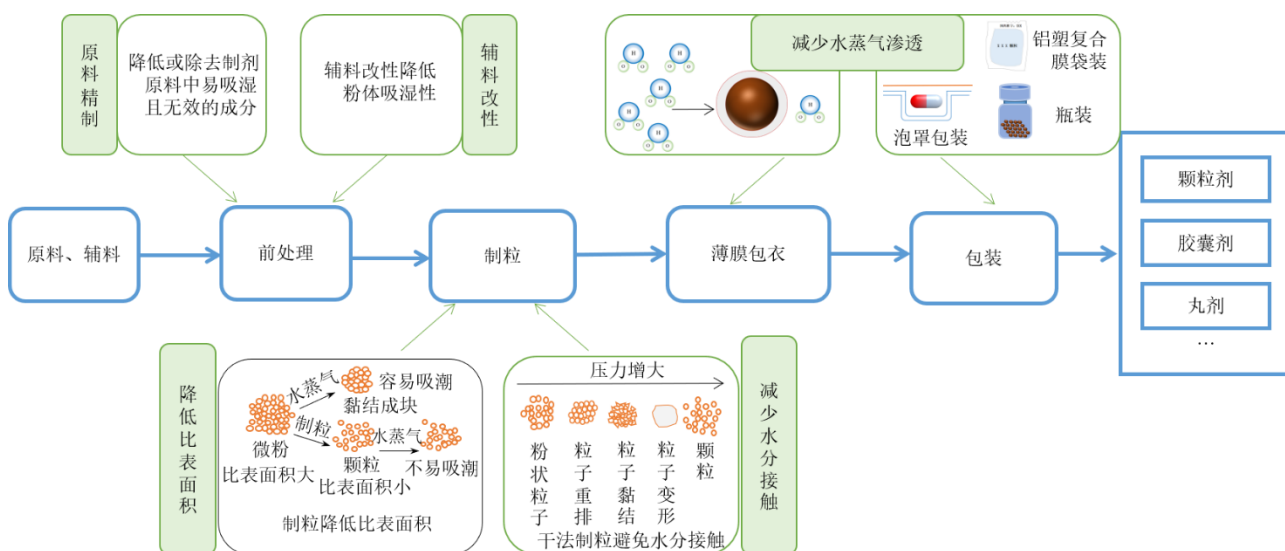


图 1 中药固体制剂生产过程水分控制主要策略

Fig. 1 Main strategy of water control in production of solid preparation of traditional Chinese medicine

含量可以恶化微生物的生长环境、抑制微生物的繁殖,但微生物依然存在,药品在贮存、运输和使用过程中,遇适宜的条件,微生物仍然可大量繁殖,威胁患者健康^[12]。因此,控制生产过程微生物和水分引入,对保障药品安全有效同等重要。1988 年版《药品生产质量管理规范》(good manufacturing practices, GMP)提出了对微生物引入风险的控制要求,主要体现在对人员卫生和洁净区空气洁净度的要求。2010 年版 GMP 提高了对微生物引入风险的控制,洁净级别采用了世界卫生组织标准,共分为 A、B、C、D 4 级,对洁净区空气洁净度的监测由静态监测修订为动态监测。中药固体制剂生产环境的优化,减少了生产过程引入微生物的风险,降低了在较高水分条件下制剂霉变的风险,利于中药固体制剂的水分控制。

药品生产车间的温度和湿度与中药固体制剂的水分控制息息相关。2010 年版 GMP 要求根据药品品种、生产操作及外部环境状况等配置空调净化系统,使生产区有效通风,并有温度、湿度控制和空气净化滤过,并明确指出药品生产过程中需设置必要的气锁间和排风,对风速的要求提高到 0.36~0.54 m/s,比原来标准中一百级的断面风速提高了约 80%。GMP 对药品生产车间的空气净化系统、温度、湿度和风速等方面的改进,为中药固体制剂的水分控制提供了良好可控的生产环境,减少了中药固体制剂水分超标的风险。

2.2 辅料改性减少水分引入

中药固体制剂常使用浸膏粉为原料,其成分复杂,含多种能与水分子形成氢键的极性基团;且原料多属于非晶体混合物,处于不稳定、易吸湿的无定型状态^[13];另外原料粉粒内部分布有易发生毛细管作用的空隙,导致中药固体制剂具有易吸湿性的特点^[14]。通过对中药固体制剂的原料吸湿性进行控制,可以有效减少中药固体制剂水分引入。辅料改性是中药固体制剂原料防潮的有效方法之一,通过辅料与原料发生物理、化学作用,可降低原料的吸湿性。

2.2.1 物理改性 物理混合法通过将防潮辅料与原料充分混合,改变物料的临界相对湿度,从而达到降低吸湿性的效果。微粉硅胶、糊精、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、可溶性淀粉等被广泛应用于中药固体制剂的防潮。另外鉴于中药固体制剂原料组成的复杂性,使用单一辅料往往不能兼顾防潮和成型性的效果,制剂过程中可考虑 2 种及以上辅料配

合使用。林浩等^[15]通过测定多糖和 7 种辅料混合粉体的吸湿性,优选出乳糖、甘露醇、微晶纤维素、糊精和可溶性淀粉 5 种辅料具有良好的防潮性能,进一步通过混料设计三维模型优选混合辅料配比及对评价指标影响最大的辅料。

表面包覆改性,辅料靠物理方法和范德华力而包覆在原料粉体表面,与原料粉体表面无化学反应,通过降低粉体表面活性吸附位点暴露,及对粉体毛细管通道的堵塞作用,降低空气中水分子在粉体表面的凝集及向粒子内部的扩散。目前主要用于表面包覆的辅料包括纳米二氧化硅、乳糖微粉、L-亮氨酸、壳聚糖等。采用的表面包覆工艺包括,机械研磨、机械混合、喷雾干燥、单凝聚等。韦迎春等^[16]采用金银花浸膏粉与乳糖微粉共研磨,明显降低了金银花浸膏的吸湿初速度和吸湿加速度,改善了金银花浸膏粉生产过程中吸湿性严重的实际问题。舒予等^[17]以壳聚糖为载体,采用喷雾干燥法制备五味子多糖微囊,降低了五味子多糖的吸湿性。

2.2.2 化学改性 化学改性是指辅料与原料粉体表面进行物理化学反应,而改变粉体性质的一种改性方法,主要从材料科学、化学、矿业工程等引入。陈思杭等^[18]采用机械力化学法,通过向元明粉中添加硬脂酸钠共球磨,当球磨机转速为 150 r/min,球磨时间为 90 min,硬脂酸钠用量为 3.0%时,元明粉具有较好的防潮性能。目前化学改性在中药中的研究还比较薄弱,采用设备为球磨机、振动研磨机、Comil 粉碎整粒机等,另外改性机制及化学改性对制剂药效学影响尚不清楚,需要进一步深入研究。

原料的吸湿性不仅可以影响中药固体制剂的水分控制,原料吸湿后呈现的分散性、流动性差、团聚等现象,也会对中药固体制剂剂型和制备工艺的选择产生较大影响,辅料改性技术的发展必将推动中药固体制剂质量的提升和产业的升级。

2.3 制粒工艺改进减少水分引入

2.3.1 制粒是中药固体制剂水分控制的关键环节 制粒可以提高粉体的堆密度和流动性,并能通过减少多组分药物各成分的离析提高制剂含量均匀性,是绝大多数固体制剂的核心制备环节,如颗粒剂、胶囊剂和片剂等,并且制粒可以通过降低物料比表面积,减少水分引入。因此该环节的水分控制对中药固体制剂的水分控制至关重要。传统的中药制粒工艺常采用摇摆制粒,设备结构简单,依靠人工操作和经验控制,存在生产可控参数少、随意性大、密

闭性差、粉尘量大、人工劳动量大、工艺重现性差，易引入水分和微生物，导致制剂水分超标甚或霉变，不利于中药固体制剂现代化^[19]。随着传统中医药理论与现代科学技术的不断碰撞与融合，中药制粒技术不断完善，在传统挤出制粒的基础上，丰富了高速搅拌制粒、流化制粒、喷雾干燥制粒、干法制粒和双螺杆制粒。高速搅拌制粒将混合、制粒 2 步工艺合在一起，提高生产效率，减少交叉污染，生产的颗粒圆整度和密度均较好，可以降低颗粒比表面积，减少水分接触，利于制剂的防潮^[20]。流化制粒和喷雾干燥制粒将混合、制粒、干燥操作一步完成，制备过程密闭、快速，操作简单，机械化程度高，可提高生产效率，减少交叉污染，并且可以通过控制干燥环节的时间，控制颗粒水分含量，以保证产

品水分符合要求^[21-22]。干法制粒可在中药浸膏粉中添加适量辅料后，直接制粒，无需润湿、干燥过程，生产效率大大提高，且可避免引入水分，特别适用于对湿热不稳定药物颗粒的制备^[23-24]。该方法也是日本汉方制剂主要采用的制粒方法，在国际医药界认可度较高。双螺杆制粒是制药行业新兴的一种连续制粒技术。相较分批制粒，连续制粒具有自动化和封闭程度高、产品质量一致性好等优点，另外可减少中间品暂存，缩短生产周期，提高生产效率，减少水分和微生物污染、交叉污染和差错。随着国内外对该技术研究的深入，其将有望成为中药固体制剂的主流制粒技术之一，有利于促进中药固体制剂的现代化和国际化^[25-27]。不同制粒工艺的适用对象和水分控制特点见表 3。

表 3 不同制粒工艺的适用对象和水分控制特点

Table 3 Suitable objects and water control characteristics of different granulation process

制粒工艺	适用对象	水分控制特点
摇摆制粒	对湿和热不敏感的药物	过程非密闭，制粒时间长，易引入环境中水分
高速搅拌制粒	对湿和热不敏感的药物	降低颗粒比表面积，减少水分接触
流化制粒	对湿和热敏感的药物	过程密闭，减少水分引入，控制颗粒水分含量
喷雾干燥制粒	中药全浸膏浓缩液	过程密闭，减少水分引入，控制颗粒水分含量
干法制粒技术	对湿热不稳定的药物	原料加适量辅料直接制粒，无需湿润、混合、干燥等过程，避免引入水分
双螺杆制粒	各种药物	过程密闭，减少水分引入，连续生产，降低批间差异

制粒工艺的完善，便于根据物料的性质选择合适的制粒工艺，并利于运用 QbD 理念，依据关键质量属性筛选关键工艺参数，构建工艺设计空间，提高过程质量可控性和产品质量一致性。罗赣等^[28]针对高速剪切湿法制粒过程，应用 QbD 理论，以颗粒中值粒径和松装密度为关键质量属性，筛选出关键工艺参数，并对关键质量属性和关键工艺参数进行相关分析，建立了制粒过程设计空间，提高了工艺过程的稳健性和灵活性。张俊鸿等^[29]针对喷雾干燥工艺，应用 QbD 理论，以得粉率和含水量为关键质量属性，建立了风咳颗粒干燥工艺的设计空间，提高了工艺过程的稳定性。王星星等^[30]基于 QbD 理论，以集粉率、水分含量、芍药苷、绿原酸、虎杖苷和丹皮酚 B 含量 6 个指标作为关键质量属性，优化了参蒲盆炎颗粒喷雾干燥工艺，提高了产品批间质量均一性。目前中药固体制剂，基于 QbD 理论的制粒工艺设计空间多为实验室规模开发，后续建议加强中试和生产规模设计空间的开发。

2.3.2 制粒在线 PAT，提升中药固体制剂的质量 PAT 是实现药品 QbD 的关键工具之一，在线 PAT 通过即时测量原料和生产过程物料的关键质量属性，监测生产过程的波动，并根据关键质量属性和关键工艺参数的关系，允许工艺参数在工艺设计空间内微调，确保产品质量稳定、均一^[11]。近年来 PAT 蓬勃发展，多种在线检测技术被用于制粒过程质量监测，包括近红外光谱（near-infrared spectroscopy, NIR）、拉曼光谱、声共振光谱、机器视觉和微波共振技术等^[31-35]。中药固体制剂由于成分组成复杂，化学结构相似的成分间容易出现检测信号的重叠。另外中药固体制剂物料状态特殊，常具有较高黏度，易对在线分析探头造成干扰。以上两点在很长一段时间内，制约了中药固体制剂 PAT 的发展。随着计算机技术、生产设备、分析仪器和数据分析处理技术的发展，中药固体制剂 PAT 已取得一定进步。目前应用较多的 PAT 在线分析技术为 NIR。唐辉等^[36]研究了 NIR 技术在监测流化床一步制粒过程中颗粒

水分含量的可行性,结果显示 NIR 技术能够准确预测流化床一步制粒过程中间产品的水分,并且通过对水分的监测,可以用作对制粒工艺温度、喷量、风量等参数反馈调节的依据,保持整个制粒过程中产品水分控制在稳定的范围内,制备颗粒粒径和硬度更加均匀且批间差异较小。对标国际制药工业需求,中药固体制剂还需根据中药自身的性质特征,不断创新中药在线分析技术,以满足中药固体制剂生产过程不同关键质量属性在线监测的需求,促进中药固体制剂质量的提升。

2.4 薄膜包衣技术减少水蒸气渗透

薄膜包衣技术在制药行业的运用始于 20 世纪 40 年代,随着高分子材料在药学领域应用的发展,该技术得以蓬勃发展。因其包衣时间短、增重小、有良好的防潮性能,目前薄膜包衣已广泛用于颗粒剂、丸剂、胶囊剂和片剂等中药固体制剂的防潮^[37-38]。

2.4.1 薄膜包衣降低中药固体制剂吸潮 薄膜包衣高分子材料能够形成稳定的衣膜,具有防吸湿的特点。采用合适的高分子材料包衣,形成的薄膜包衣致密稳定,厚度合适,具有良好的机械性能,可以减少水蒸气渗透。

高湿环境下薄膜包衣固体制剂的吸潮过程主要包括 3 个环节,首先是水蒸气经薄膜吸收,该环节水蒸气的吸收与包衣材料的亲水性和薄膜的连续性密切相关,选用非亲水性包衣材料,并通过控制包衣工艺参数保证薄膜的连续性,可以有效降低水蒸气的吸收;其次是水蒸气在薄膜中的扩散,该环节与薄膜的厚度密切相关,可以通过控制包衣增重,减缓水蒸气的扩散;最后是水蒸气从薄膜解吸

进入芯材的过程,该环节与芯材的硬度相关,可以通过控制芯材硬度,减少水蒸气解吸进入芯材。薄膜包衣通过对高湿环境下水蒸气渗透 3 个环节的控制,能有效降低中药固体制剂的吸潮,有利于中药固体制剂的水分控制。高湿环境下薄膜包衣减少水蒸气渗透过程见图 2。

2.4.2 包衣材料 薄膜包衣材料配方由成膜材料、增塑剂和色素组成,其中成膜材料与薄膜包衣性能密切相关。随着高分子材料在药学领域的快速发展,用于薄膜包衣的成膜材料也逐渐丰富,目前以实现商用的薄膜包衣高分子材料可分为水溶性高分子材料、水不溶性高分子材料和肠溶性高分子材料,可在防潮的同时满足制剂释放行为和环境友好的需求^[39]。常用薄膜包衣高分子材料及其优劣势见表 4。

不同成膜材料各有优势,其中水不溶性高分子材料的防潮性能最优,并可通过包衣控制药物的释放,使制剂具备缓释或控释性能,但常使用有机溶剂,容易对实验人员造成伤害,对环境造成污染;肠溶性高分子材料的防潮性能次之,可制成肠定位释放制剂;水溶性高分子材料的防潮性能较前两者差,但不影响药物的释放,可通过防潮包装,并严格控制生产、贮存、运输和使用环节的温湿度控制,减少水分超标风险。田守生等^[40]考察了羟丙基甲基纤维素对阿胶颗粒进行薄膜包衣后制剂溶化性、外观性状和吸湿性的影响,发现包衣后阿胶颗粒的溶化性和外观性状的影响较小,且可明显降低其吸湿性。吕红等^[41]采用羟丙基甲基纤维素对通便胶囊中药物颗粒进行薄膜包衣,有效的解决了制剂吸湿性问题。梁春霞等^[42]采用流化床底喷包衣技术,考察了羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇对四物颗粒吸湿性的

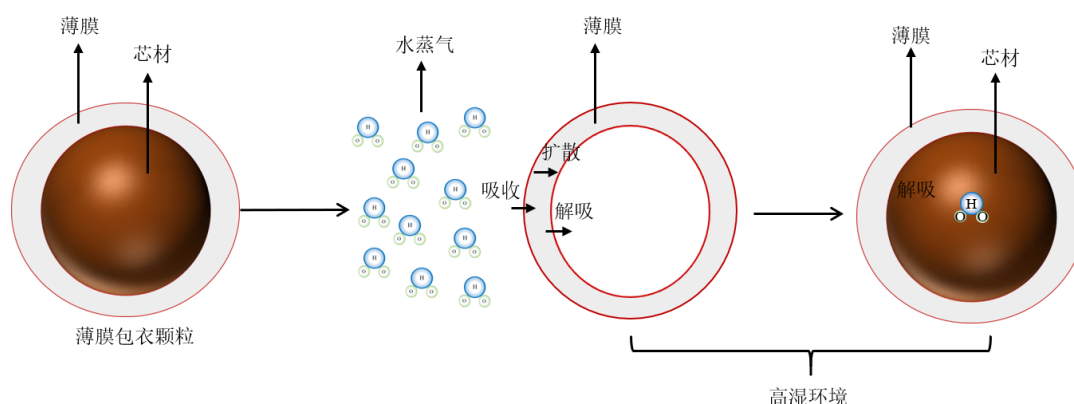


图 2 高湿环境下薄膜包衣减少水蒸气渗透过程

Fig. 2 Film coating reduces water vapor permeation process in high humidity environment

表 4 常用薄膜包衣高分子材料及其优劣势

Table 4 Advantages and disadvantages of film coated polymer materials

类别	名称	优势	劣势
水溶性高分子材料	羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、丙烯酸树脂IV、聚乙烯醇、羟乙基纤维素、聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物	不影响药物的释放和疗效，包衣工艺成熟	相比水不溶性薄膜包衣，稳定性较差，在贮存过程中遇高湿环境有降解风险
水不溶性高分子材料	苯乙烯-乙烯吡啶共聚物、聚醋酸乙烯酯、乙基纤维素、醋酸纤维素、胺基丙烯酸甲酯、异丁烯酸铵共聚物	通过包衣控制药物的释放，使制剂具备缓释或控释性能	使用有机溶剂
肠溶性高分子材料	醋酸纤维素酯、丙烯酸树脂I~III号、虫胶、乙酸丁酸纤维素、甲基丙烯酸共聚物、氨基甲基丙烯酸二甲酯共聚物、海藻酸钠、羧甲基纤维素	制成肠定位释放制剂	对制剂的溶解性有影响，通过添加辅料或控制薄膜厚度调整制剂溶解性

影响，结果采用以聚乙烯醇为成膜材料，包衣增重12%时，可明显改善四物颗粒防潮性能，提高其质量稳定性。水溶性成膜材料是颗粒剂使用最多的成膜材料，目前颗粒剂薄膜包衣研究薄弱，使用成膜材料较单一，建议针对吸湿性强的颗粒剂加强薄膜包衣的研究。

2.4.3 薄膜包衣在线 PAT 实现智能制造 薄膜包衣防潮性能的关键质量属性包括薄膜的连续性、厚度、均匀性、包衣过程的含水量等。利用在线 PAT 对薄膜包衣生产过程关键质量属性进行实时分析，可以监测工艺参数的微小偏差，实时调整以获得符合质量要求的产品。目前已报道的薄膜包衣在线 PAT 技术，包括近 NIR、拉曼光谱、太赫兹脉冲成像技术等^[43]。其中 NIR 可用于实时监测薄膜的厚度、连续性、均匀性和含水量等与薄膜包衣防潮性能相关的关键质量属性^[44-45]，以及溶剂残留、活性成分含量等影响制剂安全性和有效性的关键质量属性^[46-47]，是薄膜包衣过程最常用的在线 PAT 技术。夏春燕等^[48]应用 NIR 监测天舒片包衣薄膜的均匀性和厚度并准确预测包衣终点，提高了包衣生产效率和产品质量一致性，制得片剂防潮性能良好。柯博克等^[49]应用 NIR 分析技术建立了复方丹参滴丸包衣厚度的快速、无损监测方法。中药固体制剂，由于成分复杂，在借鉴化学药生产经验的同时，需创新性的解决中药固体制剂薄膜包衣过程中遇到的实际问题，如包衣过程参数不可控、大生产包衣不均匀等问题。随着在线分析技术和包衣设备的发展，基于 QbD 的薄膜包衣工艺和质量控制研究，将实现薄膜包衣大规模生产中物料关键属性的

在线监测和包衣关键工艺的实时控制，解决包衣过程参数不可控，包衣均匀性差、包衣终点难以判断等难题。

2.5 包装材料升级减少水蒸气渗透

2.5.1 包装材料 药品包装具有保证药品不被污染、氧化、吸潮和变质的功能。早期中药固体制剂包装多采用玻璃瓶、纸袋，这 2 种包装形式在储存和运输过程中药品容易吸湿，包装容易破损，导致中药固体制剂质量不合格，影响临床疗效，且会大大降低医生和患者对中药固体制剂的信任感，制约中药固体制剂的推广运用。因此，药品包装对中药固体制剂水分控制，甚至中药固体制剂现代化至关重要。目前中药固体制剂中，塑料瓶因其质量轻、价廉不易破碎、形状多变而成为多剂量包装的主要容器，药用塑料瓶使用材料有高密度聚乙烯瓶、聚丙烯瓶、聚碳酸酯瓶、聚酯瓶和聚萘二甲酸二乙酯等。一般固体制剂选用高密度聚乙烯、聚丙烯。若药品对阻隔性有较高要求，可选用聚萘二甲酸乙二醇酯塑料瓶，并可在瓶内或瓶盖上加入干燥剂^[50-51]。针对一些贵重的传统中药固体制剂，可使用陶瓷瓶进行包装，陶瓷和釉结合后包装表面致密化，不透水和气，且外观美观。单剂量包装中，塑料袋和铝塑复合膜常用于颗粒剂和散剂，其中由于塑料袋有一定的透气性，目前已很少使用，铝塑复合膜因其具有良好的阻隔性和出众的防潮效果成为了颗粒剂和散剂包装材料的首选。王潇霖等^[52]考察了纸袋、塑料袋和铝塑复合膜袋对皮寒感舒颗粒的防潮性能，结果显示铝塑复合膜袋具有良好的防潮性能。双铝包装具有优秀的气密性、阻隔性、防潮性和遮

光性，常用于吸湿性强的栓剂和泡腾片等药品包装。泡罩包装常用于片剂、胶囊剂和丸剂等多种固体制剂，其中泡罩包装最大的优点是便于携带，可减少药品的污染，同时泡罩包装在气体阻隔性、防潮性、生产效率、储运成本、剂量准确性和延长药品保质期等方面均具有明显优势，其所用材料主要为药用铝箔和塑料硬片，不同材质的塑料硬片（聚氯乙烯，聚偏二氯乙烯，三氟氯乙烯），其防潮和抗

氧化性能不同，可根据药品性质选用适宜的包装材质^[53]。针对极易吸潮而发生药物降解的药物，可在铝塑泡罩包装外加以纸铝复合膜枕性包装，即泡罩包装和软包装的组合包装。中药固体制剂常用包装材料的防潮性能见表 5。包装材料的发展，提高了中药固体制剂的防潮性能，增加了制剂的质量稳定性，改善了制剂的临床顺应性，促进了中药固体制剂的现代化进程。

表 5 中药固体制剂常用包装材料的防潮性能

Table 5 Moisture proof property of packing materials used in solid preparation of traditional Chinese medicine

包装类别	包装材料	防潮性能
瓶包装	玻璃	不透湿、透气、透药，防潮性能优越，开封后难以进行精细密封，防潮性能降低
	塑料	高密度聚乙烯、聚丙烯，具有一定透气性，防潮性较差，聚萘二甲酸乙二醇酯塑料瓶，防潮性能良好
	陶瓷	陶瓷和釉结合表面致密化，不透水和气，防潮性能优越，开封后难以进行精细密封，防潮性能降低
袋包装	纸袋	易破损、透湿、透气，防潮性能极差
	塑料袋	具有一定透气性和透水性，防潮性能差
	铝塑复合膜	透湿、透气性小，防潮性能良好，可抽真空减少吸潮
双铝包装	涂覆铝箔	气密性、阻隔性、防潮性良好
泡罩包装	塑料泡罩和铝箔	塑料泡罩的材质影响防潮性能（聚氯乙烯<聚偏二氯乙烯<三氟氯乙烯），黏合处易透湿、透气，影响防潮性能

2.5.2 全自动化包装工艺推进中药固体制剂现代化进程 包装材料的创新，全自动封装过程，也为更好的生产安全、有效、质量稳定的药品提供了保障。先进的固体制剂包装机，可实现包装的成型、药品的填充、封合、外包装纸盒的成型、药品说明书的折叠与插入、含药品内包装的入盒以及纸盒的封合全过程一次性完成。目前中药固体制剂包装材料防潮性能的评价主要采用离线分析法如水蒸气透过率试验和样品干燥失重。随着在线分析技术，如低能量 X 射线成像技术、空间偏移拉曼光谱和 NIR 的发展，可实现产品在线缺陷检测，自动剔除不合格产品，极大的提高药品生产效率，促进中药现代化^[54-56]。

3 结语

本文通过分析历版《中国药典》中药固体制剂水分控制标准的变化，并结合国内外相关文献调研，探索中药固体制剂水分控制的发展规律和存在的问题。针对目前中药固体制剂质量控制标准提升具有延迟性和被动性的特点，提出运用 QbD 理论指

导中药固体制剂水分控制，从顶层设计中中药固体制剂的质量目标；利用辅料改性、制粒、薄膜包衣、包装工艺等科学技术，针对中药固体制剂生产核心工艺环节，依据产品质量目标筛选关键工艺参数和物料关键质量属性，进一步通过两者的相关性分析，建立工艺设计空间，提高中药固体制剂质量的稳定性，为引导中药固体制剂的质量模式转变提供思路。目前基于 QbD 理论的工艺设计和质量控制仍存在问题。首先，关键质量属性的监测多采用离线分析技术，应加强在线分析技术的开发及对产品工艺设计空间建立的指导研究，以期通过实时监测生产过程中物料关键质量属性的波动，调整工艺参数，进而提高工艺控制的灵活性，降低成品不合格率，提高批间产品一致性。另外，工艺设计空间的建立多针对单一工艺环节，且多处于实验室研究阶段，建议加强基于工业大数据的工艺设计空间的建立，并在对各环节充分研究的基础上，系统整合各环节的数据与信息，挖掘各环节质量指标之间的关联性，建立科学、合理、可控制的中药固体制剂

全程质量控制体系, 全面推动中药固体制剂制造产业发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘红宁, 杨世林, 杨明, 等. 中药制造现代化: 固体制剂产业化关键技术研究及应用 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(2): 155-161.
- [2] 余俊. 关于《中国药典》一部水分测定法的建议 [J]. 中国药品标准, 2009, 10(3): 172-173.
- [3] 国家制造强国建设战略咨询委员会. 中国制造 2025 蓝皮书 [M]. 北京: 中国工信出版集团, 2016: 174.
- [4] 胡彬. 《医药工业发展规划指南》印发中药被列为重点发展领域之一 [J]. 中医药管理杂志, 2016, 24(22): 2.
- [5] 程翼宇, 钱忠直, 张伯礼. 创建以过程管控为核心的中药质量控制技术体系 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 1-5.
- [6] 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.
- [7] 李云霞, 裴有志. 中药颗粒剂水分控制标准探讨 [J]. 中国药品标准, 2012, 13(1): 8-10.
- [8] 李影, 韩楨中. 析中国药典冲剂与日本药局方颗粒剂的异同 [J]. 中成药, 1993, 15(6): 46.
- [9] 周志祥. 2005 年版《中国药典》(一部) 中有关中药颗粒剂收录现状及存在问题商榷 [J]. 中国药房, 2006, 17(13): 1033-1034.
- [10] 陈晓颀, 聂晶, 张立群, 等. 调整中药颗粒剂水分限度的研究 [J]. 中国药品标准, 2015, 16(6): 424-426.
- [11] 连传运, 徐冰, 王秋平, 等. 中药质量源于设计应用: 工艺控制策略 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 561-565.
- [12] 鲍方名, 沈海英. 水分活度与非无菌药品微生物控制 [J]. 中国药事, 2018, 32(7): 913-918.
- [13] 熊耀坤, 冯怡, 肖飞艳, 等. 从热力学和动力学角度探讨中药吸湿机制 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 1189-1193.
- [14] 郝俏君, 费文玲, 于蕊, 等. 中药制剂吸湿机制及防潮技术应用的研究进展 [J]. 中成药, 2018, 40(10): 2271-2275.
- [15] 林浩, 李小芳, 罗开沛, 等. 黄芪多糖防潮颗粒的制备 [J]. 中成药, 2017, 39(7): 1380-1386.
- [16] 韦迎春, 闫明, 贾银芝, 等. 乳糖微粉改性技术改善金银花浸膏粉吸湿性的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(9): 1956-1961.
- [17] 舒予, 李小芳, 刘玲, 等. 五味子多糖微囊的制备及其体外释药特性考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5): 27-31.
- [18] 陈思杭, 张俭, 严俊, 等. 元明粉机械力化学法表面改性研究 [J]. 非金属矿, 2015, 38(2): 5-7.
- [19] 李丙勇. 中药制粒密闭化生产工艺设备技术 [J]. 现代制造技术与装备, 2017(1): 145, 147.
- [20] Nakamura H, Fujii H, Watano S. Scale-up of high shear mixer-granulator based on discrete element analysis [J]. *Powder Technol*, 2013, 236: 149-156.
- [21] Korteby Y, Mahdi Y, Azizou A, et al. Implementation of an artificial neural network as a PAT tool for the prediction of temperature distribution within a pharmaceutical fluidized bed granulator [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 88: 219-232.
- [22] Loh Z H, Er D Z, Chan L W, et al. Spray granulation for drug formulation [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(12): 1645-1661.
- [23] 况弯弯, 伍振峰, 万娜, 等. 中药干法制粒的研究思路探讨: 基于干法制粒技术研究的国内外研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(15): 3195-3202.
- [24] Sandler N, Lammens R F. Pneumatic dry granulation: Potential to improve roller compaction technology in drug manufacture [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(2): 225-236.
- [25] Bandari S, Nyavanandi D, Kallakunta V R, et al. Continuous twin screw granulation-An advanced alternative granulation technology for use in the pharmaceutical industry [J]. *Int J Pharm*, 2020, 580: 119215.
- [26] 刘盼弟, 刘怡, 王俊杰, 等. 双螺杆制粒技术及其在药物制剂领域中的应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(2): 160-169.
- [27] Portier C, Pandelaere K, Delaet U, et al. Continuous twin screw granulation: A complex interplay between formulation properties, process settings and screw design [J]. *Int J Pharm*, 2020, 576: 119004.
- [28] 罗赣, 徐冰, 孙飞, 等. 基于 QbD 理念的微晶纤维素高速剪切湿法制粒过程实验研究 [J]. 药学学报, 2015, 50(3): 355-359.
- [29] 张俊鸿, 何雁, 许燕, 等. 基于质量源于设计理念的风咳颗粒喷雾干燥工艺研究 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 2061-2066.
- [30] 王星星, 张艳军, 朱秀辉, 等. 基于质量源于设计理念优化参蒲盆炎颗粒喷雾干燥工艺 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1334-1340.
- [31] Khorasani M, Amigo J M, Bertelsen P, et al. Process optimization of dry granulation based tableting line: Extracting physical material characteristics from granules, ribbons and tablets using near-IR (NIR) spectroscopic measurement [J]. *Powder Technol*, 2016, 300: 120-125.
- [32] Nagy B, Farkas A, Gyürkés M, et al. In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process [J]. *Int J Pharm*, 2017, 530(1/2): 21-29.

- [33] Lu Z Q, Hickey C J, Sabatier J M. Effects of compaction on the acoustic velocity in soils [J]. *Soil Sci Soc Am J*, 2004, 68(1): 7-16.
- [34] Austin J, Gupta A, McDonnell R, *et al.* The use of near-infrared and microwave resonance sensing to monitor a continuous roller compaction process [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(6): 1895-1904.
- [35] Corredor C C, Bu D, Both D. Comparison of near infrared and microwave resonance sensors for at-line moisture determination in powders and tablets [J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 696(1/2): 84-93.
- [36] 唐辉, 陈强, 张学荣. 近红外分析技术在流化床一步制粒工艺中水分控制的应用 [J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(3): 955-960.
- [37] 石洋, 潘博文, 王慧娟, 等. 天麻微丸的制备及薄膜包衣防潮的考察 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1919-1921.
- [38] 韩天燕, 付亭亭, 费文玲, 等. 基于质量源于设计理念的仙曲片薄膜包衣工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2564-2570.
- [39] Yang Q L, Yuan F, Xu L, *et al.* An update of moisture barrier coating for drug delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(9): 436.
- [40] 田守生, 牛伟霞, 张淹, 等. 阿胶颗粒薄膜包衣前后的理化性质研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(3): 248-250.
- [41] 吕红, 陈立明, 吴保明, 等. 便通胶囊中浸膏颗粒薄膜包衣的防吸湿研究 [J]. 中成药, 2002, 24(3): 170-172.
- [42] 梁春霞, 王爱潮, 薛志峰, 等. 四物汤防潮颗粒的制备 [J]. 中成药, 2020, 42(1): 15-19.
- [43] Korasa K, Vrečer F. Overview of PAT process analysers applicable in monitoring of film coating unit operations for manufacturing of solid oral dosage forms [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 111: 278-292.
- [44] Hudovornik G, Korasa K, Vrečer F. A study on the applicability of in-line measurements in the monitoring of the pellet coating process [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 75: 160-168.
- [45] Korasa K, Hudovornik G, Vrečer F. Applicability of near-infrared spectroscopy in the monitoring of film coating and curing process of the prolonged release coated pellets [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 93: 484-492.
- [46] Avalor P, Pollitt M J, Bradley K, *et al.* Development of Process Analytical Technology (PAT) methods for controlled release pellet coating [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 87(2): 244-251.
- [47] Marković S, Poljanec K, Kerc J, *et al.* In-line NIR monitoring of key characteristics of enteric coated pellets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88(3): 847-855.
- [48] 夏春燕, 徐芳芳, 张欣, 等. 近红外光谱分析技术快速测定天舒片的包衣薄膜厚度 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 118-124.
- [49] 柯博克, 刘雪松, 陈勇, 等. 近红外光谱快速测定复方丹参滴丸的包衣厚度 [J]. 中草药, 2006, 37(5): 685-688.
- [50] 沈佳. 药片包装材料的选择 [J]. 上海包装, 2011(2): 30-31.
- [51] Xie L G, Sun H M, Jin S H. Screening adulteration of polypropylene bottles with postconsumer recycled plastics for oral drug package by near-infrared spectroscopy [J]. *Anal Chimica Acta*, 2011, 706(2): 312-320.
- [52] 王潇霖, 郑潇潇, 黄凤, 等. 皮寒感舒颗粒包装研究 [J]. 中药与临床, 2018, 9(2): 17-19.
- [53] Bowtle W, Kanyowa L, MacKenzie M, *et al.* Physical stability and resistance to peroxidation of a range of liquid-fill hard gelatin capsule products on extreme long-term storage [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(6): 685-693.
- [54] Rao N, Ament B, Parmee R, *et al.* Rapid, non-destructive inspection and classification of inhalation blisters using low-energy X-ray imaging [J]. *J Pharm Innov*, 2018, 13(3): 270-282.
- [55] Bahaghighat M, Akbari L, Xin Q. A machine learning-based approach for counting blister cards within drug packages [J]. *IEEE Access*, 2019, 7: 83785-83796.
- [56] Olds W J, Jaatinen E, Fredericks P, *et al.* Spatially offset Raman spectroscopy (SORS) for the analysis and detection of packaged pharmaceuticals and concealed drugs [J]. *Forensic Sci Int*, 2011, 212(1/2/3): 69-77.

[责任编辑 崔艳丽]