

基于新技术的中药片剂溶出行为研究进展与对策思路

廖佳丽¹, 万鑫浩¹, 朱雯婷¹, 王子千^{1,2}, 艾兵¹, 钟志坚³, 杨明^{1,4*}, 伍振峰^{1,4*}

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 江西省药品检查员中心, 江西 南昌 330000

3. 江中药业股份有限公司, 江西 南昌 330100

4. 经典名方现代中药创制全国重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要: 中药片剂的溶出度对其质量一致性评估及生物利用度预测具有重要意义。然而, 关于中药片剂溶出行为的系统研究仍较为匮乏。通过对近年来中药片剂溶出行为的研究进展进行总结, 涵盖了溶出度的检测指标、新兴研究方法、评价体系及当前研究中存在的挑战, 重点阐述了测定中药片剂溶出度的新技术及测定中药片剂溶出度过程中遇到的问题。基于以上进展, 提出了进一步研究的建议, 为中药片剂溶出行为的研究提供参考, 以便将溶出度纳入中药片剂质量评价体系, 进一步提升中药质量控制水平。

关键词: 中药片剂; 溶出度; 检测指标; 新兴研究方法; 评价体系

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)10-3699-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.10.027

Research progress and countermeasure on dissolution behavior of traditional Chinese medicine tablets based on new technology

LIAO Jiali¹, WAN Xinhao¹, ZHU Wenting¹, WANG Ziqian^{1,2}, AI Bing¹, ZHONG Zhijian³, YANG Ming^{1,4}, WU Zhenfeng^{1,4}

1. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Jiangxi Drug Inspection Center, Nanchang 330000, China

3. Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd., Nanchang 330100, China

4. National Key Laboratory of Creation of Modern Chinese Medicine with Classical Formulas, Nanchang 330004, China

Abstract: The dissolution of traditional Chinese medicine (TCM) tablets plays a significant role in the assessment of their quality consistency and the prediction of bioavailability. However, systematic research on the dissolution behavior of TCM tablets remains relatively scarce. This review synthesizes recent advances in dissolution studies of TCM tablets, including key evaluation parameters, emerging methodologies, current assessment frameworks, and persistent challenges. Particular attention is given to innovative dissolution testing technologies and methodological obstacles encountered during experimental processes. Based on these advancements, suggestions for further research are proposed to provide a reference for the study of dissolution behavior in TCM tablets, aiming to incorporate dissolution rate into the quality evaluation system of TCM tablets and further enhance the quality control of TCM.

Key words: traditional Chinese medicine tablets; dissolution; detection index; emerging research methods; evaluation system

在《中药标准管理专门规定》中, 国家药品监督管理局强调了对中药质量的整体评价, 指出应根据关

键质量属性和产品特点, 建立反映中药整体质量的控制项目、方法和指标, 以确保中药的安全性、有效性

收稿日期: 2024-12-26

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2023YFC3504500, 2023YFC3504503)

作者简介: 廖佳丽, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂技术。E-mail: 2099846367@qq.com

*通信作者: 杨明, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。E-mail: yangming16@163.com

伍振峰, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与新技术/中药制药装备研究。E-mail: zfwu527@163.com

和质量的稳定性^[1]。这一规定体现了国家对中药质量控制和安全保障的高度重视。中药固体制剂是中药的重要剂型,其中片剂占据较大比例。影响片剂质量的因素包括原料药及辅料的性质、制备工艺等。作为片剂质量控制的核心指标,溶出度不仅对保证不同批次药物质量的稳定性至关重要,还在处方筛选和制备工艺优化中发挥关键作用。由于药物只有在体内溶出后方能被吸收,因此溶出度在一定程度上反映了药物的生物利用度及其临床疗效。同时,优良的溶出性能也是确保药物生物等效性的关键因素之一。

目前,尽管《中国药典》2020年版对中药固体制剂的崩解时限做出了规定,但崩解时限合格并不意味着药物能够完全溶出。因此,为提升中药片剂的质量控制水平,深入研究其溶出行为显得尤为重要。这有助于将溶出度测试合理融入中药片剂的质量控制体系,进一步完善中医药标准化体系^[2]。在现有的中药片剂溶出度试验中,常用的方法包括浆法、篮法、小杯法等,但这些方法存在一定的局限性,如检测结果反馈滞后性、耗时长、侵入性强、样品量有限等问题。基于质量源于设计(quality by design, QbD)的理念,利用拉曼光谱及其成像技术、机器视觉结合图像算法、光学断层扫描(optical

coherence tomography, OCT)等先进的分析技术,进行溶出度的预测、溶出行为的模拟及实时监控,受到广泛关注^[3-4]。这些技术具备快速、无损的优势,能够提高产品安全性、降低过程成本,且有助于确保药物质量的稳定性和一致性,契合中药智能制造、绿色化和现代化的发展方向^[5]。

本文借鉴了化学药片剂溶出行为的研究经验,探讨了几种具有用于中药片剂溶出度测定潜力的前沿技术,如拉曼光谱、OCT和机器视觉技术等,以实现快速、无损、实时的监测和经济高效的检测。这些技术能够用于测定中药片剂的单一指标、多指标、物质组及全成分的溶出行为。此外,本文还介绍了中药片剂溶出度常用的几种溶出曲线相似性评价方法,包括非模型依赖法(如相似因子法)、模型依赖法及溶出-系统定量指纹图谱法(dissolution-systematically quantified fingerprint method, DSQFM)。针对中药片剂溶出度测定过程中存在的问题,本文提出了相应的解决策略。本文旨在为中药片剂溶出度的深入研究提供依据,促进中药片剂质量及疗效一致性的更好评估。图1展示了近年来中药片剂溶出行为研究的进展及溶出行为研究中出现的问题所对应的解决策略。

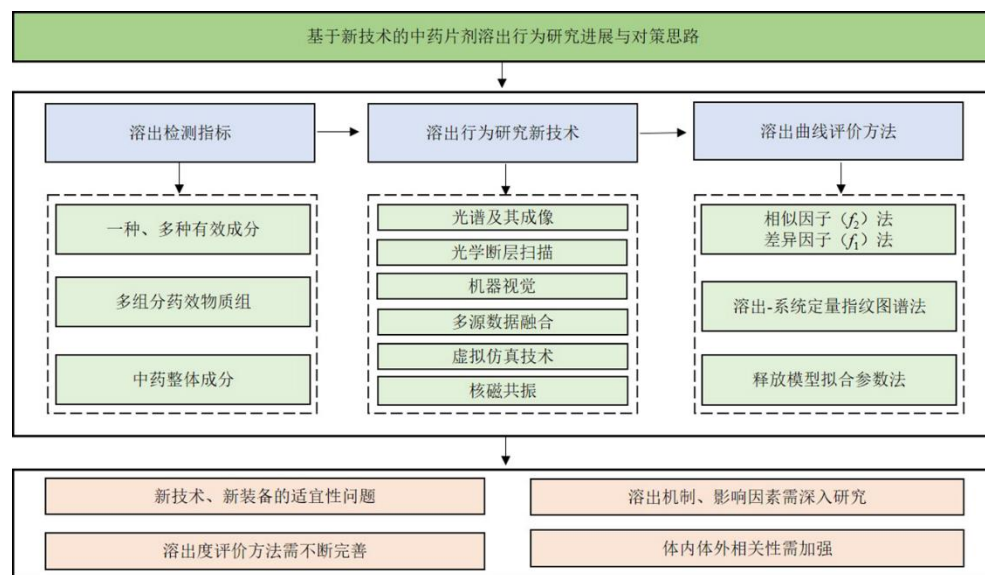


图1 中药片剂溶出行为研究进展与对策思路

Fig. 1 Progress of research on dissolution behavior of Chinese medicine tablets and countermeasure ideas

1 中药片剂溶出检测指标

中药片剂通常以关键有效成分作为溶出检测指标。包括单指标、多指标、物质组、全成分检测^[6]。常用的检测方法主要为紫外光谱法、高效液相色谱法。

1.1 中药单指标、多指标成分检测

中药单指标成分是指单一成分或某一类成分,如连翘苷、总皂苷等^[7]。中药多指标成分通常指中药片剂中含有的多种主要有效成分。相较于单一成

分检测指标,多指标成分检测能发现释药成分之间的相互作用现象,并精确捕捉到不同成分在溶出过程中的差异,符合中药多成分的特点,因此多指标成分作为中药片剂溶出检测指标更为科学。吴哲等^[8]以 0.5% 十二烷基硫酸钠水溶液作为溶出介质,对丹参片中的水溶性成分丹参酸 B 和脂溶性成分丹参酮 II_A 进行了溶出实验,发现 2 种成分的累计溶出量存在明显差异,表明多指标成分检测作为中药片剂溶出指标更为合理。江美芳等^[9]将银杏酮酯片中萜内酯中的 4 种主要活性成分、黄酮苷的 5 种主要活性成分溶出度使用质量分数权重系数法计算银杏酮酯片中 2 类主要有效成分的整合溶出度,结果表明多指标成分整合溶出曲线与各种活性成分溶出曲线具有良好的相似性,反映了该中药片剂整体的溶出情况,说明该中药片剂以多指标活性成分协同作用发挥中药整体的药效作用。

1.2 中药物质组检测

中药物质组检测是指采用系统生物学中的蛋白质组学和基因组学等方法,结合中医药的整体治疗理念,来检测中药多组分特别是涉及到“君药臣药”的药效物质组^[10]。中药物质组可全面反映中药多组分和整体有效成分的溶出特性,一般采用紫外分光光度法进行物质组检测,因此相对中药片剂多指标成分检测,具有检测速度快、检测方法简便等优点。吴素香等^[11]分别通过高效液相色谱法、紫外分光光度法对桂枝茯苓丸中的多种有效成分及物质组进行溶出度的测定,发现该丸剂多种有效成分与物质组的溶出度具有较好的相关性,表明物质组溶出度可代表该丸剂的整体成分的释放特征。

1.3 中药全成分检测

中药全成分检测将中药所有成分视为整体测定其整体成分的溶出含量,可以很好地反映中药整体

性,体现了中药整体观的质量控制理念。Ma 等^[12]基于中药的生物学效应,创新性的采用细胞生物学综合评价方法从整体上评价了中药复方制剂的溶出与吸收,该研究反映了制剂整体成分的溶解行为,加强了对中药复方制剂化学成分和制备过程的控制。

2 中药片剂溶出行为评价的新兴研究技术

近些年出现了许多快速无损预测、模拟、实时监控片剂溶出的检测技术,如近红外光谱、拉曼光谱、太赫兹光谱技术、磁共振成像技术、机器视觉、OCT 技术,主要用于化学药的溶出度检测,经过不断地研究尝试,如使用一些先进的多变量分析方法,可将其用于测定中药单一组分甚至是复杂组分片剂的溶出。本文主要介绍几种具有较大潜力用于中药片剂溶出度测定的技术方法。

2.1 光谱技术

传统的测定中药多组分片剂溶出度的方法一般为色谱法,如高效液相色谱法,其具有高效的分离效能的同时也存在一些缺陷,如图 2 所示,而将其与新兴的光谱技术如近红外光谱、拉曼光谱、太赫兹光谱等相结合,既可以克服传统技术的所带来的缺陷,又能发挥新技术的优势。光谱技术具有检测速度快、操作简单、样品预处理简单且对样品无破坏性的优势,色谱技术具有高效的分离效能,将物质的近红外扫描光谱与色谱分离测定的物质含量或溶出度相关联,结合化学计量学工具,可以发挥 2 种方法各自的优势,进行物质含量或溶出度的预测以及监控溶出过程^[13-14]。新兴的光谱技术可能相对传统的色谱法而言灵敏度较低,数据缺乏可视化,未来将提高光谱技术的灵敏度或增强所测中药多组分成分的信号强度及使用人工智能算法进行光谱数据的挖掘,增强数据的可视化。本文主要介绍以下 3 种应用较为广泛的技术。



图 2 光谱技术与色谱技术在成分检测方面的比较

Fig. 2 Comparison of spectroscopy and chromatography for compositional detection

近红外光谱技术, 依托于物质在近红外光区特有的吸收特性, 已广泛用于样品的定性与定量分析中。该技术具有无需制备样品、快速、无侵入性等优点, 对水的吸收较为敏感, 通过结合化学计量学工具, 可将其用于预测溶出度或溶出行为。张婧^[15]以含一种原料药的自制中药片剂为研究对象, 通过运用傅里叶变换近红外光谱技术, 并借助化学计量学工具, 对片剂的溶出行为进行预测, 结果显示近红外光谱技术可以快速、无损地预测自制中药片剂溶出行为。

拉曼光谱技术是基于物质的非弹性拉曼散射来进行定性定量分析的, 该技术具有和近红外光谱类似的优点^[16-17]。研究表明, 拉曼光谱对大多数具有芳香环的化合物(如活性成分)更敏感, 而近红外光谱更适合具有 σ 键体系的样品(如大多数压

片辅料)。相比近红外光谱容易受水干扰, 拉曼光谱更适用于水性溶液的定量测定^[18-19]。随着拉曼探头的发展, 该技术可以在线监测溶出过程^[20]。同时将拉曼光谱和图像分析融合, 可用于可视化物质中化合物的空间分布, 来进一步了解影响片剂溶出度的原因。该技术主要通过图 3 所示过程进行片剂溶出度的预测。张婧^[15]采用显微拉曼光谱技术对含有一种原料药的自制中药片剂的溶出行为进行研究, 为进一步设计和控制中药多组分片剂溶出过程提供新思路。Galata 等^[21]发现拉曼化学图包含了大量关于测定片剂成分的空间分布和粒度、压缩力甚至多态性的信息, 并将其中的辅料含量和粒径的信息输入人工神经网络(artificial neural network, ANN), 经过 ANN 训练获得了片剂溶出度的准确预测。

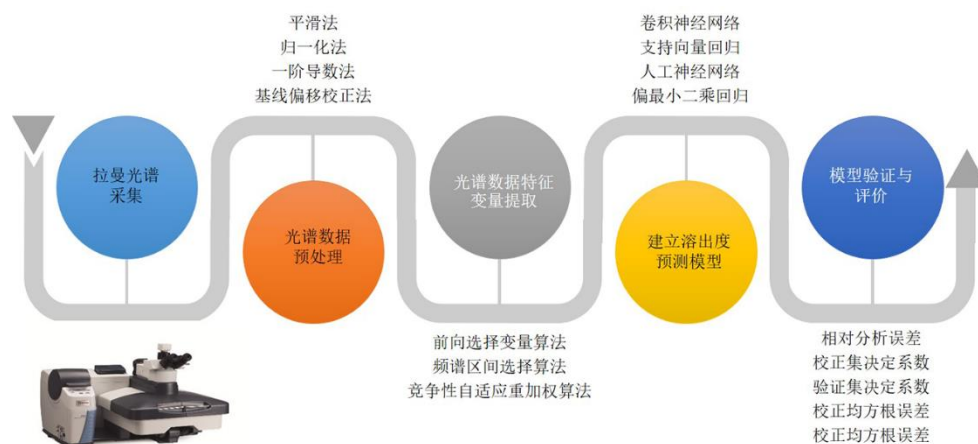


图 3 拉曼及其成像技术预测片剂溶出度的过程

Fig. 3 Raman and its imaging techniques for predicting tablet dissolution process

研究表明, 片剂孔隙率影响药物的溶出行为, 可以反映片剂药物崩解和随后的药物释放过程中的质量运输机制^[22]。而太赫兹时域光谱可以直接测定片剂的孔隙率来建立太赫兹有效折射率/孔隙率与片剂药物溶出特性之间的强相关性, 进而测定片剂药物的溶出度。与近红外和拉曼光谱技术不同, 太赫兹时域光谱技术不需要借助化学计量学工具来探测和量化片剂的孔隙率这一整体物理性质^[23]。Bawuah 等^[24]通过使用快速且非破坏性的太赫兹光谱方法, 发现速释片太赫兹孔隙率、溶出特性(释放 50% 药物含量的时间)和崩解时间之间具有良好的相关性, 可以在不到 1 s 的时间内预测片剂药物的崩解和溶解, 且不需要化学计量模型。该结果为全自动在线孔隙率传感器的发现奠定了基础。目前只检索到少数利用太赫兹光谱直接或间接地进行

片剂溶出度的测定的文献, 中药片剂溶出度预测未有研究者进行研究, 但可以借鉴太赫兹光谱技术预测化学药片剂多组分溶出度及太赫兹光谱对中药片剂多组分定量方法进行中药片剂的溶出度预测研究。Yan 等^[25]将机器学习与太赫兹光谱学相结合, 提出了一种定性和定量的方法用于对多种混合化合物压制而成的片剂进行辨别及预测各成分的含量, 结果表明机器学习建立的支持向量回归模型在混合定量分析中表现出准确、稳健和可靠的预测。

2.2 OCT 技术

OCT 技术是基于光的干涉现象, 通过测量光束与参考光束之间的干涉信号来获取样品内部的结构信息。该技术采用大带宽(高空间)和几微米相干长度(低时间)光源, 可以通过执行 2D 或 3D 横截面深度扫描来产生深度分辨视觉图像^[26]。传统的

成像技术存在分辨率较低、离线分析时间长的不足,与之相比,该技术具有实时、高分辨率、快速、非侵入性的优点^[27]。通过开发高级图像分析指标来描述 OCT 图像中的光散射行为,并将这些图像分析指标与片剂溶出行为建立相关性,采用高级建模算法,可以预测每种速释片剂在特定时间点溶解的

药物活性成分的量。图 4 是 OCT 预测片剂溶出的原理。Fink 等^[28]发现这种快速且在线的 OCT,可以根据图像预测片剂的溶出行为,也可用于压片过程中的在线监测。通过借鉴 OCT 预测化学药片剂溶出行为的模式,可以进行中药片剂的溶出度研究的初步探索。



图 4 OCT 预测片剂溶出原理图

Fig. 4 OCT prediction of tablet dissolution principle

2.3 机器视觉技术

机器视觉预测片剂溶出度是指通过计算机系统模拟人眼视觉系统,借助先进的软件算法对摄像头捕捉的片剂溶出过程图像进行精准分析,以此实现自动化识别与智能判断片剂溶出度。如图 5 所示为机器视觉的工作原理图。近红外、拉曼光谱及太赫兹光谱是片剂质量控制中代表性的技术,但在信息和预测来源上不易于获取且设备较为昂贵^[29]。机器视觉高度发展的系统和多变量数据分析为片剂溶出度检测提供了一种经济高效的实时解决方案,在药品质量评估中变得越来越重要^[30]。Alexandra Mészáros 等^[31]对拍摄的片剂紫外可见光图像的颜色分量进行多变量分析来无损地预测溶出曲线。结果表明,机器视觉结合图像算法可以准确地预测片

剂各个时间点的溶出度。该研究提出了一种快速无损、经济高效的预测片剂溶出度的方法,有望能将其应用到中药片剂的溶出度预测。还有研究者使用该技术用来监控片剂溶出过程,Wang 等^[32]通过相机录制视频,根据图像像素面积计算片剂体积变化,并基于崩解和溶出现象的体积变化,采用决策树的方法给出溶出现象的结果,解决了大多数溶出度检测图像识别问题。

2.4 多源数据融合技术

多源数据融合技术是一种利用方法和工具来合并不同来源数据的过程分析技术 (process analytical technology, PAT)^[33]。该技术能获得比单一技术更准确、更优越的数据。主要有全谱、特征级和决策级 3 种数据融合策略,该 3 种数据融合策

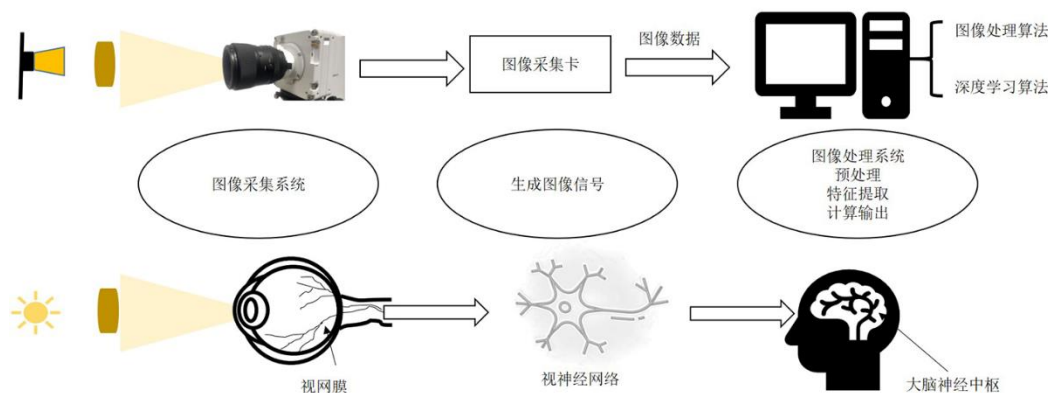


图 5 机器视觉工作原理

Fig. 5 Working principle of machine vision

略可以显著提高识别系统的可靠性、稳定性和泛化能力^[34]。多种光谱技术的数据融合常用于片剂溶出成分的定量分析,该光谱数据融合技术可以有效提高单个光谱数据集的溶出模型能力^[35]。Wang 等^[36]以制备的盐酸青藤碱缓释片为对象,采用近红外光谱和拉曼光谱结合来预测片剂体外溶出行为。结果表明,与单独使用谱图构建的预测模型相比,建立的偏最小二乘回归数据融合回归模型性能更好。综上,该方法有望应用到中药片剂溶出监测与预测中,借鉴化学药单组分、多组分的溶出研究模式进行一定的探索。

2.5 虚拟仿真技术

近些年,计算机技术结合虚拟现实技术,即虚拟仿真技术,模拟体外溶出设备的流体力学、剪切应力条件、胃肠道环境、胃内药物片剂在胃流场中

的自由度运动等场景受到广泛关注^[37]。该技术主要通过确定影响片剂溶出过程的参数,及结合片剂在体外溶出介质或胃肠道中的扩散系数,对片剂溶出行为进行数值模拟,从而建立溶出度预测模型^[38]。主要有计算流体力学、虚拟人口模型、数字孪生模型等几种虚拟仿真技术。图 6 是利用虚拟仿真技术模拟片剂溶出过程常见的数值模拟方法。Kalný 等^[39]提出了基于离散元模型来模拟直接压片制备的速释片剂单个崩解片段,再通过有限体积网格模型来模拟全部崩解片剂的溶出曲线,结果显示以上模拟溶出的模型与实验参考数据一致性较好。计算机模拟溶出技术最大的优点是所需实验量小,但中药片剂溶解机制较为复杂,希望通过借鉴多组分复杂化学药片剂溶出过程的模拟将虚拟仿真技术进一步应用于中药片剂溶出过程。

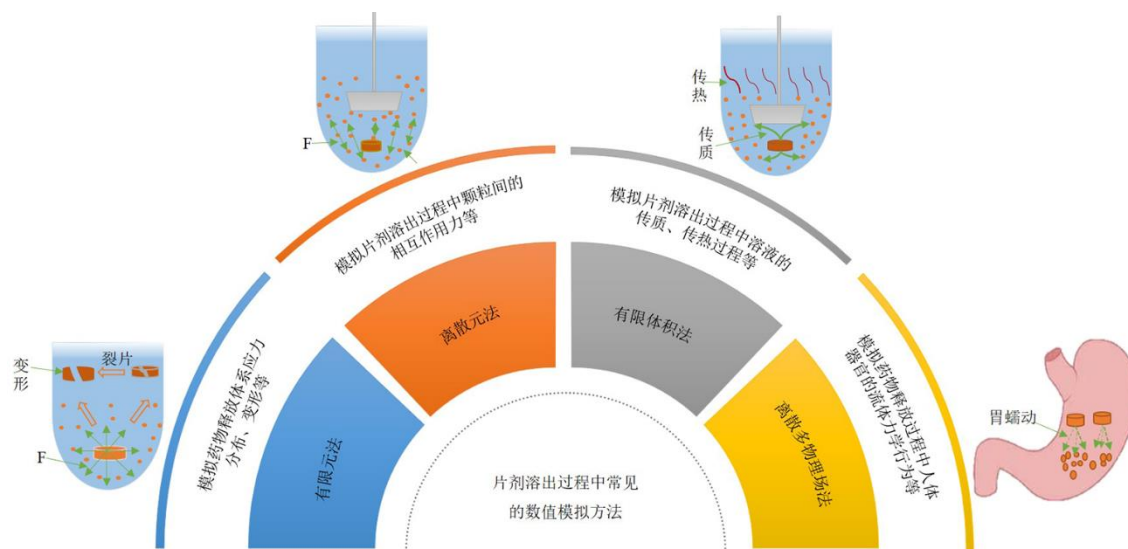


图 6 片剂溶出过程中常见的数值模拟方法

Fig. 6 Common numerical simulation methods during dissolution of tablets

2.6 核磁共振技术

定量核磁共振 (quantitative proton magnetic resonance spectroscopy, qNMR) 技术是指物质在外部磁场的作用下,原子核自旋分裂并在特定的射频辐射作用下发生能级跃迁,利用物质产生的相应的共振峰的峰面积和峰高进行定量的技术^[40]。该技术对复杂的天然化合物质量控制,尤其在中药的定量分析具有明显的优势。与传统的色谱分析方法相比,具有分析时间短、不受色谱条件影响及不会损坏分析样品的特点。研究表明,固体 qNMR 与多变量分析方法结合广泛用于固体样品含量的快速无损的分析^[41]。Xie 等^[42]利用 H-NMR 波谱和二维 NMR

波谱建立了快速、无损、准确的 qH-NMR 方法,用于测定奇神益气滴丸样品中的主要成分的含量。通过进一步研究可用于中药固体制剂的每个时间点溶出量的计算,由此获得中药固体制剂的溶出度。

将物质的核磁共振信号通过傅里叶变换可以生成 2D 或 3D 图像,称为核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)。该技术为医学诊断的常用技术,也是机器视觉在医学领域的应用。通过不断尝试,越来越多地用于可视化片剂的溶出过程^[43]。随着一些快速成像方法的发展, MRI 可以实时、快速、无创、定量地评估片剂的溶出,使进一步探究片剂溶出机制成为可能。Akbar 等^[44]使用 MRI 可视

化健康人体体内口服固体剂型的变化,发现该技术可以较好的实时表征胃内口服固体药物剂型的分解和溶出,加强了体内体外相关性研究。

3 中药片剂溶出曲线相似性评价方法

计算得到片剂溶出数据的累积溶出度后,对数据进行统计分析或将溶出曲线进行模型拟合,来衡量溶出曲线与参考制剂的相似度,以便对片剂溶出度进行评价^[45]。主要有 3 种方法来评价中药片剂溶出曲线的相似度:非模型依赖法、模型依赖法、溶出-系统定量指纹图谱法。

3.1 非模型依赖法

非模型依赖法中常见的方法有相似因子(f_2)法与差异因子(f_1)法,计算公式见公式(1、2)。其中 f_2 因子是评价溶出曲线相似性最常用和广泛推荐的方法之一。一般情况下,当 $f_1 \leq 15$ 且 $f_2 \geq 50$ 时,受试样品与参比样品溶出行为相似,可认为 2 条溶出曲线具有相似性。以上 2 种因子法计算较为简单,且可以明显显示出溶出曲线的差异性,因此在多组分中药片剂中常常通过计算 f_1 或 f_2 值,来评价不同药品溶出行为一致性,及评价制剂中多成分释药的均衡性^[46]。王玺等^[47]通过相似因子(f_2)法与差异因子(f_1)法来表征血府逐瘀胶囊同一生产厂家不同批次间多指标成分溶出行为的一致性,发现各指标成分溶出行为整体上是相似的。然而也发现因子法对于体系复杂的中药的溶出曲线评价要求过于严格,其判断标准并不严谨。

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[1 + \frac{\sum_{i=1}^n (\bar{R}_t - \bar{T}_t)^2}{n} \right]^{0.5} \right\} \times 100 \quad (1)$$

$$f_1 = 100 \times \frac{\sum_{i=1}^n |\bar{R}_t - \bar{T}_t|}{\sum_{i=1}^n \bar{R}_t} \quad (2)$$

$\bar{R}_t$ 和 $\bar{T}_t$ 分别是参考和测试制剂时间 t 内的平均累积释放量; n 是取样点的数量

3.2 溶出-系统定量指纹图谱法 (dissolution-systematically quantified fingerprint method, DSQFM)

相似因子(f_2)法能够清晰地揭示溶出曲线间的微小差异,对差异限度要求较为严格。然而相似因子(f_2)只取固定的一些点计算溶出曲线的相似性,使其具有较大的变异性,及该值与溶出量的对应差值不够简单明确。更重要的是该方法评价中药溶出曲线相似性可能标准过高,导致相似因子(f_2)法不

适用评价多组分的中药,基于中药大多数组分具有紫外吸收特征及作为一个整体发挥作用的特性,可使用溶出-系统定量指纹图谱法计算中药多组分整体的溶出情况。溶出-系统定量指纹图谱法是对溶出曲线相似性进行定性与定量评价的方法,该方法测量了溶解样品及参考样品在 210~400 nm 具有紫外吸收的紫外光谱,利用紫外指纹图谱中所含有的紫外指纹信号监测计算样品中各组分的溶解情况。常用溶出-系统定量指纹图谱为紫外全波长指纹图谱。其计算公式见公式(3~6)。

$$Sm = 0.5(S_F + S'_F) \quad (3)$$

$$S_F = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n y_i^2}} \quad (4)$$

$$S'_F = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{x_i}{y_i}}{n \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{y_i} \right)^2}} \quad (5)$$

$$Pm = 0.5 \left(\frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^n y_i^2}} + \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{\sum_{i=1}^n y_i} S_F \right) \quad (6)$$

Sm 为溶出-宏观定性相似度; Pm 为溶出-宏观定量相似度; S_F 为定性相似因子; S'_F 定性比率相似因子; n 为紫外指纹光谱点的数量; x_i 和 y_i 分别是每个样品紫外指纹峰面积和参考样品紫外指纹峰面积

一般来说,当 Sm (溶出-宏观定性相似度) ≥ 0.90 , $70\% \leq Pm$ (溶出-宏观定量相似度) $\leq 130\%$, 溶出曲线相似度合格。DSQFM 的优点是给出了与参考样品的溶出曲线相对应的测试样品的特定百分比值^[48]。如果 $f_2 < 50$, 但给出 Pm 值来确定样品的总溶出度,则有明确的指标来指导改进。邢秀等^[49]利用中药溶出-系统定量指纹图谱法计算了复方两面针含片在 210~400 nm 具有紫外吸收成分的整体组分各个溶出时间点的累积溶出度,并用紫外全指纹图谱法评价了该中药复方片剂整体组分的溶出曲线的相似性,为中药全成分溶出度的测定与溶出曲线评价提供了一种较为合理、简便的方式。

3.3 模型依赖法

在非模型依赖法如 f_2 相似因子具有较大的差异性时,即在不符合 f_2 判定情况下,常使用模型依赖法来评价中药片剂溶出曲线的差异性与相似性,及大致推测中药中各指标成分的溶出机制。该方法是

指选用零级释放方程、一级释放方程、Weibull 方程、Higuchi 模型、Fickian 扩散定律等数学模型来拟合片剂的溶出曲线，再通过比较最佳的数学模型参数的一致性来判断中药片剂溶出曲线的相似性^[50-51]。相对非模型依赖法和溶出-系统定量指纹图谱法而言，该方法可以更全面、精准的描述药品的溶出过程及探究药物的溶出机制。如张嫄^[15]发现 Weibull 模型能全面准确的描述复方丹参片的溶出动力学，从而推测其释放机制主要以扩散为主。王静等^[52]对银杏叶片体外溶出曲线使用多种释放方程进行评价，发现该中药片剂的体外溶出曲线符合一级释放方程、通口模型、Weibull 方程的拟合，即该中药片剂接近缓释制剂的部分体外溶出特性，并通过 Weibull 方程的拟合参数发现该样品各批次溶出行为仍然存在一定的差异性。

4 中药片剂溶出研究过程面临的问题及策略

4.1 中药片剂溶出研究新技术、新装备的适宜性问题

近些年出现的光谱成像技术与装备在化学药溶出度测定中被大力开发，但其在中药片剂的溶出行为中应用并不广泛，主要原因是中药含有组分较为复杂，有效成分含量低且各组分相互作用，对光谱成像干扰较大，具体表现为多组分中药片剂在光谱测定过程无明显特征峰及组分光谱重叠和基线

漂移^[53]，因此应增强中药片剂中含量低的有效成分的特征光谱峰信号强度，及大力开发有针对性的光谱预处理及光谱特征变量筛选方法、非线性建模算法，加强新方法的验证开发，来对中药片剂溶出度测定中遇到的较大干扰进行处理，建立溶出度与光谱变量的相关模型。随着计算机技术的不断发展，通过机器学习增强光谱的方法可以在实际应用中成为一种可靠有效的混合物分析策略，有望进行中药多组分的鉴定与定量，进而进行溶出度的实时监控与预测。而深度学习作为机器学习的一大重要分支，其本质在于通过构建和训练 ANN 来实现智能系统深度学习，可以处理大量的数据，并且具有优异的性能，因此，将深度学习应用到溶出度数据中是一个重要的研究方向。Nagy 等^[54]引入 ANN 处理 PAT 数据来无损预测药物片剂的体外溶出度。发现 ANN 无需其他预处理步骤，可以作为一种简单的数据融合方法，有助于增强实时释放测试程序，从而提高溶出度测试的效率^[55]。

同时这些新的技术方法也有一定的缺陷，见表 1。有些新技术的缺陷甚至是用于中药片剂溶出分析的限制性因素，如中药大部分成分都有荧光干扰，因此需针对中药及其溶出性质的特点，选择或设计适合中药片剂溶出的技术及设备，如可结合不同的光谱仪器获取的数据进行多源数据融合^[56]。

表 1 各种新兴技术测定片剂溶出度优势与不足

Table 1 Advantages and disadvantages of various emerging technologies for measuring dissolution of tablets

新技术	测定片剂溶出度含量的优势	测定片剂溶出度的不足
近红外光谱技术	快速、无损、样品的前处理简单	水的干扰较大、数据缺乏可视化
拉曼光谱技术	快速、无破坏性、受水分干扰程度极低	荧光干扰严重、光谱穿透深度有限
太赫兹光谱技术	灵敏度高、指纹特征性强、无需化学计量学工具	数据缺乏可视化、测定多组分含量有一定的困难
OCT 技术	在线、高分辨率、快速、无侵入性	穿透深度有限、仅能穿透片剂 100~200 μm 的厚度
核磁共振技术	分析时间短、适合测定多组分片剂	灵敏度较低、仪器较昂贵
虚拟仿真技术	所需实验量少、节省成本	模拟溶出时间短暂、开发计算机仿真技术算法费用昂贵

4.2 中药片剂的溶出机制、影响因素需深入研究

目前，对片剂溶出机制的研究多集中在溶出介质的渗透、原料药溶胀及固态形态的转变等^[56-58]。片剂的溶出度可以使用模型依赖法进行拟合来大致推测片剂的溶解机制，但这对于中药片剂溶出机制的研究还远远不够。中药片剂相对化药溶解过程更加复杂，其表面组成和结构在溶出过程中会发生变化，因此需要实时监控溶出情况，来深入了解中药片剂各组分的溶出机制。深入了解溶解机制需要具

有良好的空间、时间分辨率的技术。光谱成像是了解片剂溶出机制的常用技术，其对中药片剂的溶出机制进行研究，可以提供药物与辅料相互作用的信息，有利于完善溶出/释放动力学理论模型，更好地预测溶出行为，对片剂的设计和制剂的开发具有重要意义。刘兰玲^[59]首次将近红外光谱技术与水光谱组学相结合，借助虚拟仿真技术深入探究了片剂溶出过程中水分子的微观形态变化，深化了对控释片溶解机制的理解，为了解其溶出行为提供新的途径。

目前中药片剂溶出度的影响因素主要有原料药本身特性、辅料组成、制备工艺,深入考虑的话比较复杂,如果能筛选出各个生产流程影响溶出的关键工艺因素、关键处方配比,则可以通过实验设计设计不同配方比、不同工艺的片剂来建立基于光谱技术的溶出度预测模型,有效提高溶出度预测准确度以及精度。Benkő 等^[60]通过傅里叶变换红外光谱研究原料药、辅料与片剂溶解的相互作用,发现了活性成分与辅料之间存在氢键固态相互作用,该相互作用可以显著影响药物的释放速率和释放量,并用获得的数据构建 ANN 的模型,以预测药物溶出度。

4.3 中药片剂溶出曲线评价方法需不断完善

在评价仿制药时, f_2 指标因子常被采用,它能够有效揭示溶出曲线的细微差异。然而,鉴于中药成分的多样性与复杂性, f_2 标准对于多成分中药的评估或许显得过于苛刻。对于复杂的中药体系,应适当调整 f_2 的评价尺度,并根据中药特性,采纳更为适宜的溶出度评估方法。由此,溶出系统定量指纹图谱法应运而生,其使用 Sm 、 Pm 来进行溶出曲线相似性评价,其中 Pm 为定量指标,也就是程度指标,其相比 f_1 与 f_2 ,相似范围更为扩大,可以表征与参比制剂溶出曲线相对应的测试样品溶出量的百分比,也可消除 f_2 由于取点计算相似度可能造成较大的差异。将溶出系统定量指纹图谱法结合相似因子 (f_2) 法可以适当放宽 f_2 对于中药多组分溶出曲线相似性过高的标准,但不影响溶出系统定量指纹图谱法对溶出曲线相似度的定量分析,适合评价具有紫外吸收的中药整体成分溶出行为的一致性。Cai 等^[61]将相似因子 (f_2) 法与 Pm 结合进行中药复方丹参片全成分溶出行为一致性的评价,可以更加准确地评价药物生产质量,弥补相似因子造成的差异。同时也可使用供试品和参比品之间溶出度数据的 Bootstrap 统计分析,该方法既可以克服 f_2 因子造成的单位变异性,也能帮助理解不同批次固体制剂溶出行为趋势,是一种非常前景、可靠的评价片剂溶出曲线的方法^[62]。针对有些中药的参比制剂难以选择,可计算有无参比制剂下 2 个相似因子来更全面、客观地评价多组分中药整体的溶出行为。Dai 等^[63]结合这 2 种类型的 f_2 对中药复方制剂珍菊降压片的溶出曲线进行相似性评价,不仅体现了与参比制剂的溶出相似度,还表征了生产厂家内部工艺的批间一致性。以上完善中药制剂溶出度评

价的方法,能够精准、全面的对样品的溶解行为进行评价。

4.4 中药片剂体内体外相关性研究需加强

中药片剂体外溶出曲线相似只能说明制剂工艺、质量是一致的,在一定程度上反映了生物利用度。但当仿制药与参比制剂的溶出曲线不一致时,很难准确判断这种差异对体内生物等效性的实际影响^[64]。因此它并不能直接等同于生物等效性或体内体外相关性。主要原因是体外溶出试验装置用来模拟体内溶出不够接近体内的溶出吸收环境,传统溶出试验由于缺乏与体内相似的化学成分、流体动力学等条件^[65],使溶出度检测具有较大的可变性和随机性^[66]。因此应该开发新的溶出装置使其更接近体内环境,如有不少研究者发明了许多仿生装置,利用人体的构造设计了从口腔到胃再到肠道的口服固体制剂的消化吸收仿生装置。张雅琦等^[67]构建了一些基于人体生理状态的体外消化、溶出-吸收等非生物学动态模型。这些新型的体外溶出模型可以补充或替代传统的溶出方法,使研究者更加全面地了解药物在体内的溶出表现,加强了片剂体内体外相关性研究。也有研究者采用流通池法来测定中药复方制剂中含量较低的有效成分的溶出量,该方法的溶出环境更接近体内环境,能提高与体内溶出度相关性^[68]。崔起平等^[69]在探讨中成药溶出度用于质量一致性评价的可行性时,使用流通池法测定了复方银杏叶片的溶出度,发现流通池法测定的溶出度很好地反映了复方银杏叶片生物利用度。同时加强体内、外相关性研究,也可为中药片剂体外溶出度测定方法的建立及确定体外溶出度的安全空间提供依据,从而为评价中药片剂的质量差异、药效的安全性、可靠性提供有力指导。Guo 等^[70]通过元胡止痛片的药动学研究确定了该中药复方片剂多种质量标志物与体内相关性最佳的溶出介质与溶出转速,为元胡止痛片的质量控制和评价建立了可靠的体外溶出条件,同时也为研究具有多种活性成分的中药复方片剂的溶出行为奠定了基础。Man 等^[71]利用药物的荧光猝灭和体内溶解度之间的良好相关性来计算药物的体内溶出曲线,再通过计算体外溶出曲线与体内溶出曲线的相似因子,即利用与体内溶出曲线的相似性来建立体外溶出方案,该研究基于体内体外相关性思想,为建立中药片剂体外溶出方案提供了一种新颖的方法。Kourentas 等^[72]基于生物药动学与吸收动力学模型来建立速释薄膜包

衣片剂的体外溶解的安全范围,确保了片剂溶出曲线在预期生物等效性的溶出区域,从而保证药物的生物等效性。

5 结语与展望

体外溶出度作为 QbD 理念框架下的关键质量属性,在药品体系中具有重要科学价值。该指标不仅为创新制剂技术研发的药品上市申请提供关键支持数据,更是证明仿制药与参比制剂间生物等效性的核心评价依据,直接影响新型治疗药物临床转化的可行性及仿制药替代使用的可靠性。因此它并不能直接等同于生物等效性或体内外相关性。中药一般不规定测定体外溶出度,然而药物溶出度合格才能发挥其良好的药效,因此本文完善了中药片剂体外溶出度测定方法,介绍了检测速度快、基本对样品没有破坏性的光谱法;图像分辨率高、可以实行在线检测的 OCT 技术;经济高效的机器视觉技术;能有效提高溶出度预测模型准确性、稳定性的多源数据融合技术;所需实验量少的虚拟仿真溶出模型;分析时间短、样品预处理简单、不受色谱法条件影响的核磁共振技术,以上这些新技术克服了传统方法检测时间长、反馈时间长、样品预处理复杂、检测成本较高等缺陷,为推动中药片剂溶出度的快速无损、智能化、工业化测定提供了参考依据。同时概述了中药片剂溶出度测定指标,当前普遍测定中药多指标成分的溶出度,符合中药多成分的特性,然而中药是作为一个整体来发挥其药效作用的,因此测定中药全成分的溶出度,恰好契合了中药整体观的理念,有助于从整体视角更全面、精准地把握中药的药效物质基础和作用机制。同时本文基于测定的中药全成分溶出度提出采用溶出-系统定量指纹图谱法来评价溶出曲线的相似性,该方法对比传统的非模型依赖法如相似因子法,相似范围更大,不会造成明显的差异性,而与模型依赖法相比,其计算较为简便,适合中药复杂体系整体溶出度的评价。

未来应针对中药片剂溶出度测定过程中出现的问题,如中药片剂本身各组分较多,含量较低,且存在相互作用及辅料的干扰,而一些新技术、新设备具有检测限相对较高、灵敏度相对较低等一些局限性,导致测定中药多组分溶出度较为困难,需选择或设计适合中药片剂溶出的新技术、新设备,例如可以选择表面增强拉曼光谱来测定中药片剂中含较低成分的拉曼光谱信号;选择多种互补的

光谱仪器进行中药多组分溶出度的测定,采取多源数据融合技术来分析数据,提高数据的全面准确性;开发人工智能算法如 ANN、卷积神经网络等深度学习模型来挖掘中药复方复杂的光谱数据特征、不同的成像技术图像融合蕴含的丰富的中药溶出行为信息。同时为了提升中药片剂的生物利用度,可借助各种快速、实时、分辨率高的成像技术如核磁共振成像、光谱成像技术对片剂溶出影响因素进行系统的研究。最后可根据剂型和工艺过程的复杂性选定合适的溶出曲线评价方法,如针对中药复方片剂可以选择将传统的相似因子法结合溶出-系统定量指纹图谱法,来调整相似因子法对复杂的中药片剂溶出相似性过高的标准,以及定量评价溶出曲线的相似性,从而能够从多角度、多维度对中药片剂质量的一致性进行更为全面、深入且精准的评价。本文对中药片剂溶出行为的研究提供了更多的见解,希望推动中药片剂溶出行为研究的持续深入发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药监局. 国家药监局关于印发国家药监局关于发布中药标准管理专门规定的公告 [EB/OL]. (2024-07-09) [2024-08-07]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202407/content_6962491.htm.
- [2] 国家药监局. 国家药监局关于印发《中医药标准化行动计划 (2024—2026 年)》的通知 [EB/OL]. (2024-06-17) [2024-08-07]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202407/content_6965475.htm.
- [3] Ibrahim A, Kothari B H, Fahmy R, *et al.* Prediction of dissolution of sustained release coated ciprofloxacin beads using near-infrared spectroscopy and process parameters: A data fusion approach [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019, 20(6): 222.
- [4] Zhao Y X, Li W L, Shi Z Q, *et al.* Prediction of dissolution profiles from process parameters, formulation, and spectroscopic measurements [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(6): 2119-2127.
- [5] 伍振峰, 林瑞华, 王学成, 等. 基于中药制药工程质量观的质量控制模式研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(1): 271-278.
- [6] 李文栋, 朱卫丰, 李哲, 等. 中药固体制剂多成分溶出研究方法进展 [J]. 中成药, 2020, 42(7): 1842-1847.
- [7] 刘芳芳, 王章伟, 邓双炳, 等. 创新中药奥兰替胃康片体外溶出行为探索 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(14): 1648-1653.

- [8] 吴哲, 易红, 李春, 等. 流通池法在中成药质量评价中的优势分析——以丹参片为例 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(20): 5548-5557.
- [9] 江美芳, 高崎, 王丹丹. 银杏酮酯片中萜内酯、黄酮苷整合溶出度的测定 [J]. 中成药, 2020, 42(10): 2716-2719.
- [10] 张沁怡, 孙国祥. 中药一致性评价关键问题-中药固体制剂溶出度测定方法与评价 [J]. 药学研究, 2021, 40(5): 281-288.
- [11] 吴素香, 石森林, 葛卫红, 等. 桂枝茯苓丸有效成分与物质组的溶出相关性 [J]. 中成药, 2016, 38(11): 2360-2365.
- [12] Ma L X, Zhou Y, Zhang J, *et al.* Simultaneous evaluation of dissolution and absorption study of compound Danshen Tablets and capsules based on cellular electrical sensing model [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(8): 290.
- [13] Deng Y L, Jiang M F, Liu Q, *et al.* Integrated liquid chromatography-mass spectrometry and deep learning embedded hyperspectral imager for swift and nondestructive quality control of *Ginkgo* ester crude material [J]. *Microchem J*, 2025, 209: 112716.
- [14] Baranwal Y, Román-Ospino A D, Keyvan G, *et al.* Prediction of dissolution profiles by non-destructive NIR spectroscopy in bilayer tablets [J]. *Int J Pharm*, 2019, 565: 419-436.
- [15] 张婧. 中药固体制剂溶出行为模型化方法研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [16] Tang J W, Li J Q, Yin X C, *et al.* Rapid discrimination of clinically important pathogens through machine learning analysis of surface enhanced Raman spectra [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 843417.
- [17] 张曦, 南瑞华, 坚佳莹, 等. 拉曼光谱技术及其应用进展 [J]. 化学研究, 2024, 35(1): 1-15.
- [18] Yuan Q, Yao L F, Tang J W, *et al.* Rapid discrimination and ratio quantification of mixed antibiotics in aqueous solution through integrative analysis of SERS spectra via CNN combined with NN-EN model [J]. *J Adv Res*, 2024: S2090-1232(24)00116-4.
- [19] Petersen M, Yu Z L, Lu X N. Application of Raman spectroscopic methods in food safety: A review [J]. *Biosensors*, 2021, 11(6): 187.
- [20] Nagy B, Farkas A, Borbás E, *et al.* Raman spectroscopy for process analytical technologies of pharmaceutical secondary manufacturing [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 20(1): 1.
- [21] Galata D L, Zsiros B, Mészáros L A, *et al.* Raman mapping-based non-destructive dissolution prediction of sustained-release tablets [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 212: 114661.
- [22] 许杭俊, 费芸萱, 高韩怡, 等. 影响 3D 打印药物释放因素考察研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(6): 569-573.
- [23] 李旭, 张梦圆, 赵雯玥, 等. 多孔中药固体片剂孔隙率的太赫兹有效介质模型研究 [J]. 红外与毫米波学报, 2024, 43(3): 346-355.
- [24] Bawuah P, Markl D, Turner A, *et al.* A fast and non-destructive terahertz dissolution assay for immediate release tablets [J]. *J Pharm Sci*, 2021, 110(5): 2083-2092.
- [25] Yan H, Fan W H, Qin C, *et al.* Fingerprint terahertz spectroscopy combined with machine learning for multicomponent mixture analysis [J]. *Vib Spectrosc*, 2023, 128: 103581.
- [26] Ma M R, Powell D, Nassar M, *et al.* Impact of immediate release film coating on the disintegration process of tablets [J]. *J Control Release*, 2024, 373: 533-546.
- [27] Wolfgang M, Baniček T, Paudel A, *et al.* In-situ monitoring of *in vitro* drug release processes in tablets using optical coherence tomography [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 247: 116258.
- [28] Fink E, Celikovic S, Rehr J, *et al.* Prediction of dissolution performance of uncoated solid oral dosage forms via optical coherence tomography [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, 189: 281-290.
- [29] Ramadan A, Basalious E B, Abdallah M. Industrial application of QbD and NIR chemometric models in quality improvement of immediate release tablets [J]. *Saudi Pharm J*, 2021, 29(6): 516-526.
- [30] Galata D L, Mészáros L A, Kállai-Szabó N, *et al.* Applications of machine vision in pharmaceutical technology: A review [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 159: 105717.
- [31] Alexandra Mészáros L, Madarász L, Kádár S, *et al.* Machine vision-based non-destructive dissolution prediction of meloxicam-containing tablets [J]. *Int J Pharm*, 2024, 655: 124013.
- [32] Wang H Y, Kwong C F, Liu Q Y, *et al.* Monitoring and analysis solid formulation dissolution phenomenon with image recognition technologies [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022(1): 3997870.
- [33] Nweke H F, Teh Y W, Mujtaba G, *et al.* Data fusion and multiple classifier systems for human activity detection and health monitoring: Review and open research directions [J]. *Inf Fusion*, 2019, 46: 147-170.
- [34] Zeng Q, Wang L, Wu S J, *et al.* Research progress on the application of spectral imaging technology in pharmaceutical tablet analysis [J]. *Int J Pharm*, 2022, 625: 122100.

- [35] An H J, Zhai C, Zhang F, *et al.* Quantitative analysis of Chinese steamed bread staling using NIR, MIR, and Raman spectral data fusion [J]. *Food Chem*, 2023, 405(Pt A): 134821.
- [36] Wang L, Wang X, Zhang X Y, *et al.* Dissolution profile prediction of sinomenine hydrochloride sustained release tablets, part II: A multisource data fusion approach [J]. *New J Chem*, 2023, 47(31): 14846-14855.
- [37] Seo J H, Mittal R. Computational modeling of drug dissolution in the human stomach [J]. *Front Physiol*, 2022, 12: 755997.
- [38] Liu X Y, Zhong C, Fletcher D F, *et al.* Simulating tablet dissolution using computational fluid dynamics and experimental modeling [J]. *Processes*, 2023, 11(2): 505.
- [39] Kalný M, Grof Z, František Š. Microstructure based simulation of the disintegration and dissolution of immediate release pharmaceutical tablets [J]. *Powder Technol*, 2021, 377: 257-268.
- [40] Wang Z F, You Y L, Li F F, *et al.* Research progress of NMR in natural product quantification [J]. *Molecules*, 2021, 26(20): 6308.
- [41] Hassan M H, Hassan A E A. Quantitative ¹HNMR spectroscopy: Analysis of zinc gluconate in utozinc® tablets, a mixture of zinc gluconate and vitamin C [J]. *J AOAC Int*, 2022, 106(1): 34-39.
- [42] Xie Q L, Gong L M, Huang F B, *et al.* A rapid and accurate ¹HNMR method for the identification and quantification of major constituents in Qishen Yiqi Dripping Pills [J]. *J AOAC Int*, 2021, 104(2): 506-514.
- [43] Dvořák J, Tomas J, Lizoňová D, *et al.* Investigation of tablet disintegration pathways by the combined use of magnetic resonance imaging, texture analysis and static light scattering [J]. *Int J Pharm*, 2020, 587: 119719.
- [44] Akbar T, Gershkovich P, Stamatopoulos K, *et al.* Use of magnetic resonance imaging for visualization of oral dosage forms in the human stomach: A scoping review [J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(4): 1553-1562.
- [45] 周晓力, 曾月林, 尹利辉, 等. 复方甘草片溶出度方法的建立和溶出曲线相似性评价 [J]. *药物分析杂志*, 2023, 43(2): 280-288.
- [46] 秦淑娜, 顾圣莹, 汪硕闻, 等. 用非模型依赖法和威布尔模型法研究富马酸替诺福韦酯口服固体制剂的溶出行为 [J]. *药学服务与研究*, 2020, 20(4): 278-283.
- [47] 王玺, 贺木兰, 何成峙, 等. 基于色谱指纹图谱与溶出性质的血府逐瘀胶囊批次一致性评价研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(8): 2571-2578.
- [48] 张凡, 杨婷, 兰丽丽, 等. 中药一致性评价关键技术: 中药溶出-系统指纹定量法评价溶出曲线相似性 [J]. *中南药学*, 2021, 19(11): 2245-2252.
- [49] 邢秀, 李琼, 张晶, 等. 多波长串联指纹图谱结合紫外全指纹溶出度测定评价复方两面针含片质量 [J]. *药物分析杂志*, 2020, 40(10): 1887-1896.
- [50] 马莉, 祝传勇, 何小琳, 等. 溶出曲线的常见评价方法及优劣性探讨 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(22): 2091-2097.
- [51] 马晓斐, 王建春, 潘金火, 等. 基于细胞生物电传感效应的复方丹参片溶出动力学研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(17): 4131-4137.
- [52] 王静, 吴志生, 李明爽, 等. 银杏叶片体外溶出度与空间分布均匀度评价及关联辨识研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(18): 6144-6153.
- [53] Yan H, Fan W H, Chen X, *et al.* Component spectra extraction and quantitative analysis for preservative mixtures by combining terahertz spectroscopy and machine learning [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2022, 271: 120908.
- [54] Nagy B, Petra D, Galata D L, *et al.* Application of artificial neural networks for process analytical technology-based dissolution testing [J]. *Int J Pharm*, 2019, 567: 118464.
- [55] Li Z X, Sun Y, Bar-Shalom D, *et al.* Towards functional characterization of excipients for oral solid dosage forms using UV-vis imaging. Liberation, release and dissolution [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 194: 113789.
- [56] Ward A, Walton K, Mawla N, *et al.* Development of a novel method utilising dissolution imaging for the measurement of swelling behaviour in hydrophilic matrices [J]. *Int J Pharm X*, 2019, 1: 100013.
- [57] Dong R Q, Axel Zeitler J. Visualising liquid transport through coated pharmaceutical tablets using Terahertz pulsed imaging [J]. *Int J Pharm*, 2022, 619: 121703.
- [58] Sirasithichoke C, Patel S, Reuter K G, *et al.* Influence of basket mesh size on the hydrodynamics in the USP rotating basket dissolution testing Apparatus 1 [J]. *Int J Pharm*, 2021, 607: 120976.
- [59] 刘兰玲. 近红外与拉曼光谱技术在硝苯地平原辅料及其溶出过程中的应用研究 [D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [60] Benkő E, Ilić I G, Kristó K, *et al.* Predicting drug release rate of implantable matrices and better understanding of the underlying mechanisms through experimental design and artificial neural network-based modelling [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 228.
- [61] Cai M, Zhang Q, Lan L L, *et al.* Holistically assessing the quality consistency of compound liquorice tablets from similarities of both all chemical fingerprints and the integrated dissolution curves by systematically quantified

- fingerprint method [J]. *Talanta*, 2023, 264: 124774.
- [62] Kaity S, Sah S K, Karanwad T, *et al.* Bootstrap statistics and its application in disintegration and dissolution data analysis [J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(8): 3791-3803.
- [63] Dai T T, Chen Y T, Sun G X. The evaluation of the chemical quality and UV overall components dissolution consistency of *Flos Chrysanthemi Indici* preparation [J]. *Anal Methods*, 2021, 13(31): 3479-3492.
- [64] Gong D D, Zhai M, Yang F L, *et al.* Rapid determination of twelve bioactive components in rat plasma by UHPLC-MS/MS and its application to pharmacokinetic and *in vitro-in vivo* correlation study of compound licorice tablets [J]. *Microchem J*, 2021, 170: 106649.
- [65] Schütt M, Stamatopoulos K, Batchelor H K, *et al.* Development of a digital twin of a tablet that mimics a real solid dosage form: Differences in the dissolution profile in conventional mini-USP II and a biorelevant colon model [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 179: 106310.
- [66] Pepin X, Goetschy M, Abrahmsén-Alami S. Mechanistic models for USP2 dissolution apparatus, including fluid hydrodynamics and sedimentation [J]. *J Pharm Sci*, 2022, 111(1): 185-196.
- [67] 张雅琦, 屠露萍, 饶泽鹏, 等. 评价口服药物动态溶出的体外模型 [J]. *药物分析杂志*, 2023, 43(3): 366-374.
- [68] 罗英, 申潜, 阮昊, 等. 流通池法测定奥美拉唑肠溶胶囊溶出度 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(14): 1704-1707.
- [69] 崔起平, 易红, 李春, 等. 不同厂家银杏叶片中 5 种黄酮类成分的溶出度测定及其质量分析 [J]. *中国药理学杂志*, 2024, 59(14): 1300-1311.
- [70] Guo P C, Wang Q Z, Xiang X Q, *et al.* Establishment of dissolution test method for multi-components in traditional Chinese medicine preparations based on *in vitro-in vivo* correlation [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(8): 1065.
- [71] Man F L, Yang Y Q, He H S, *et al.* Establishment of *in vitro* dissolution based on similarity with *in vivo* dissolution: A case study on aripiprazole [J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(5): 2579-2588.
- [72] Kourentas A, Gajewska M, Lin W, *et al.* Establishing the safe space via physiologically based biopharmaceutics modeling. Case study: Fevipirant/QAW039 [J]. *AAPS J*, 2023, 25(1): 25.

[责任编辑 赵慧亮]