

质量源于设计在银杏叶片制粒工艺中的应用(IV): 原料质量波动的影响及控制

崔向龙¹, 徐冰^{1,2,*}, 刘俊文¹, 石国琳¹, 史新元^{1,2}, 乔延江^{1,2,*}

(1. 北京中医药大学 中药信息工程研究中心, 北京 100029;

2. 北京市科委 中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室, 北京 100029)

[摘要] 原料质量变异影响产品质量一致性和临床疗效。该文以银杏叶片高速剪切湿法制粒工艺(HSWG)为研究对象,收集不同厂家和批次的银杏叶提取物和辅料微晶纤维素,模拟原料波动。实时记录湿法制粒过程扭矩,分析湿软材黏着力。结合物理指纹图谱,考察原料粉末物理质量变异对颗粒中间体粉体学性质的影响。根据湿法制粒 Regime map 理论,通过无量纲参数计算,判断银杏叶片 HSWG 中颗粒的润湿与成核处于机械分散区,颗粒收率和颗粒粒径分布曲线表明该区域过程输出的不稳定性。采用正交偏最小二乘(OPLS)法建立 18 批原料粉末粉体学性质和银杏叶颗粒中值粒径(D_{50})的关联模型,以变量投影重要性(VIP)筛选原料关键物料属性(CMAs)。结果表明原料粉末吸湿性、休止角、豪斯纳比、卡尔指数、 D_{10} 、干燥失重影响颗粒粒度。进一步将银杏叶颗粒压制成片,并测定片剂抗张强度,发现原料质量波动未导致片剂机械强度的降低,银杏叶颗粒关键质量属性设计空间和过程设计空间稳健可靠,可有效应对原料质量波动。

[关键词] 关键物料属性; 质量一致性; 银杏叶片; 模式地图; 扭矩曲线

Application of quality by design in granulation process for ginkgo leaf tablet (IV): influence and control of raw materials' quality variation

CUI Xiang-long¹, XU Bing^{1,2,*}, LIU Jun-wen¹, SHI Guo-lin¹, SHI Xin-yuan^{1,2}, QIAO Yan-jiang^{1,2,*}

(1. *Research Center of Traditional Chinese Medicine Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;*

(2. *Beijing Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing Municipal Science & Technology Commission, Beijing 100029, China)*

[Abstract] Raw materials' quality variation could affect the quality consistency of product and the clinical efficacy. In this paper, the high shear wet granulation (HSWG) process of the ginkgo leaf tablet was taken as the research object. *Ginkgo biloba* extracts and excipients microcrystalline cellulose collected from various sources and batches were used to simulate raw materials' quality variation. Real-time torque was recorded to analyze the viscosity of the wetting mass, and then by combining with physical fingerprint, the impact of physical quality variation of powders on granule properties could be investigated. Based on regime map thesis, whether the granules' nucleation mode was in mechanical dispersion regime was determined by calculating dimensionless parameters, which would lead to the unstable output in considerations of granule yield ratio and particle size distribution (PSD) curve. The orthogonal partial least square (OPLS) model was adopted to build the relationship between the micromeritic properties and the median granule size (D_{50}) of *Ginkgo biloba* granules and then the critical material attributes (CMAs) were screened by variable importance in the projection (VIP) indexes.

[收稿日期] 2017-01-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81403112); 国家中药标准化项目(ZYBZH-C-QIN-45); 北京中医药大学自主选题项目(2016-JYB-XS051)

[通信作者] *徐冰, 副教授, 研究方向为中药质量与先进工艺控制, Tel: (010)84738650, E-mail: xubing@bucm.edu.cn; *乔延江, 教授, 博士生导师, 主要从事中药信息学研究, Tel: (010)84738661, E-mail: yjqiao@263.net

[作者简介] 崔向龙, 硕士研究生, 研究方向为中药质量源于设计, Tel: (010)84738650, E-mail: xdragonc@163.com

The results demonstrated that the properties of powders including hygroscopicity, angle of repose, Hausner ratio, Carr index, D_{10} and loss on drying affected the granule size. Besides, *Ginkgo biloba* granules were compressed into tablets. In view of tensile strength analysis, the raw materials' quality variation did not result in decrease of tensile strength of the ginkgo leaf tablets. The design space of critical quality attributes (CQAs) and the process design space which could cope with raw materials' quality variation were proved to be robust.

[Key words] critical material attributes; quality consistency; ginkgo leaf tablet; regime map; torque curve

质量源于设计(quality by design, QbD)^[1-2]理念强调对过程透彻的理解,通过对原料、工艺过程、以及产品质量之间关系的系统研究,来提高过程的可控性。其中,原料质量属性研究是系统 QbD 研究的重要组成部分,科学的产品工艺设计需理解原料的物理、化学、生物、生物药剂性质对产品质量的影响。通过建立原料质量控制标准和工艺设计空间,使产品关键质量属性(critical quality attributes, CQA)符合预期目标。

中成药制备工艺复杂,生产实践中多强调工艺的控制,忽略了原料质量波动的影响^[3]。本文以银杏叶片成型工艺为载体,包括预混、制粒、干燥、整粒、压片和包衣工序。收集不同来源或同来源不同批次的银杏叶提取物,以及作为片剂填充剂的微晶纤维素,模拟原料和辅料质量波动,分析原辅料物理性质变异对银杏叶颗粒中间体粉体学性质和片剂机械强度的影响。在银杏叶颗粒关键质量属性设计空间^[4]和过程设计空间^[5]的基础上,探讨依据原料性质优化工艺参数降低关键物料属性(critical material attributes, CMA)的影响,确保质量一致性。

1 材料

银杏叶提取物和微晶纤维素来源见表 1,低取代羟丙基纤维素(日本信越化学工业株式会社,批号 4081309),羧甲基淀粉钠(台湾永日化学工业股份有限公司,批号 SSG0014065),氢氧化铝(石家庄五岳制药厂,批号 15120101),硬脂酸镁(国药集团化学试剂有限公司,批号 20121010),无水乙醇(北京化工厂,批号 20160504)。

高速剪切湿法制粒机(SHK-4A,西安润天制药机械有限公司),旋转压片机(ZP-10,上海信源制药机械有限公司),三维混合机(ZNW-10,北京兴时利和科技发展有限公司),振荡筛(ZNS-300,北京兴时利和科技发展有限公司),振实密度仪(HY-100,丹东市皓宇科技有限公司),干法图像粒度粒形分析仪(BT-2900,丹东百特仪器有限公司),粉末流动性

表 1 实验用原辅料信息

Table 1 Information of raw materials and excipients

原料	厂家	批号	缩写
微晶纤	德国 JRS 药用辅料公司	6610141712	JRS
维生素 pH-	DFE Pharm	100170	DFE
101	美国 FMC 公司	P116829636	FMC
	旭化成株式会社	1545	XHC
	台湾明台化工股份有限公司	C1511055	MT
	山东光大科技发展有限公司	20150915	GD
	上海昌为医药辅料技术有限公司	P0101F1510	CW
	安徽山河药用辅料股份有限公司	160503	SH
	湖州市菱湖新望化学有限公司	20160702	XW
	山东聊城阿华制药股份有限公司	20160212	AH
银杏叶	南京植百萃生物科技有限公司	ZC151103009	ZBC-1
提取物	南京植百萃生物科技有限公司	ZC150922003	ZBC-2
	西安天一生物技术股份有限公司	TYG1511231	TY-1
	西安天一生物技术股份有限公司	TYG1511232	TY-2
	南京泽朗生物科技科技有限公司	ZL201603021	ZL-1
	南京泽朗生物科技科技有限公司	ZL201603022	ZL-2
	宁波立华植物提取技术有限公司	141102	LH-1
	宁波立华植物提取技术有限公司	141103	LH-2

测定仪(BEP2,英国 Copley 公司),快速水分测定仪(MA35,德国 Sartorius 公司),比表面及孔径分析仪(3H-2000PS1,北京贝士德仪器科技有限公司),离子溅射仪(SC7620,英国 Quorum 公司),扫描电子显微镜(Quanta 250,捷克 FEI 公司),片剂硬度仪(YD-II,天津精拓仪器有限公司),厚度计(547-401,日本 Mitutoyo 公司),滴谱仪(DP-02,珠海欧美克仪器有限公司),高速摄像机(2F-01,合肥君达高科信息技术有限公司)。

2 原理与方法

2.1 银杏叶片制备过程描述 银杏叶片制剂处方见表 2。采用高速剪切湿法制粒工艺制备银杏叶颗粒,由过程设计空间确定制粒参数为黏合剂用量 40 mL、湿混时间 4.10 min、湿混搅拌桨转速 373.60 $r \cdot \min^{-1}$,制粒过程实时记录搅拌桨扭矩变化。保持湿法制粒参数和制剂处方药辅比例不变,改变主药银杏叶提取物和填充剂微晶纤维素的厂家和批次,分析原料质量波动时制粒行为的差异。终混后颗粒以

相同压片参数压片:12号冲模,最大主压力55 kN,预压厚度2.8 mm,压片厚度2.4 mm,旋转转速12 r·min⁻¹,制备片剂(素片)密封遮光保存。

表2 银杏叶片制剂处方组成

Table 2 Formulation composition of ginkgo leaf tablet

组分	质量分数/%	加入方式
银杏叶提取物	28.7	
微晶纤维素	58	内加
低取代羟丙基纤维素	6.3	内加
硬脂酸镁	1	外加
羧甲基淀粉钠	3	外加
氢氧化铝	3	外加

2.2 成核模式地图理论 在高速剪切湿法制粒工艺中,颗粒成长包括润湿与成核、成长与致密化、磨损与破碎3个阶段,其中润湿和成核是湿法制粒过程的开端。成核阶段存在2个重要竞争过程:喷雾液滴接触粉末床速率与粉末床重新暴露在喷雾区域速率的竞争,和液滴完全渗透粉末床速率与被润湿粉末床重新回到喷雾区域速率的竞争,这2个竞争过程用无量纲参数 Ψ_a 和 τ_p 分别表示^[6]。

$$\Psi_a = \frac{3 \times V}{2 \times A \times d_d} \quad (1)$$

$$A = v \times w \quad (2)$$

其中 V 代表加入黏合剂的体积流量, d_d 代表液滴直径, A 代表粉末床的面积流量, v 代表粉末床表面粒子运动的线速度, w 代表喷雾宽度。

$$\tau_p = \frac{t_p}{t_c} \quad (3)$$

其中, t_p 表示液体完全渗入粉体的时间, t_c 表示粉体循环回到液体喷雾区域的时间。

基于无量纲参数 Ψ_a 和 τ_p 建立成核阶段的模式地图(regime map),见图1。在成核模式地图中,Litster等^[7]根据 Ψ_a 和 τ_p 的大小划分了3个区域:液滴控制区、中间水平区和机械分散区。在液滴控制区,每一滴黏合剂即形成一个颗粒核。中间水平区,由于液滴的聚集作用,随着颗粒核数量不断增加,颗粒核的粒径分布也增大。机械分散区,颗粒核表面过强的聚集作用引起结块,需要机械外力予以消除。

2.3 无量纲参数的测算方法 粉体在制粒机中的流动模式为牵拉旋转模式,处于牵拉旋转区的粉体表面稳定,粒子表面运动速度约为搅拌桨叶尖速度的10%^[8]。工艺参数设置中,湿混搅拌桨转

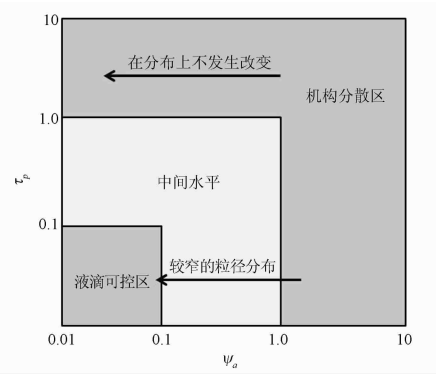


图1 润湿与成核阶段模式地图

Fig. 1 Regime map for the wetting and nucleation stage

速373.60 r·min⁻¹,桨叶半径95 mm,故公式(1)和(3)中粉末床表面粒子运动线速度 $v = 2 \times \pi \times 0.1 \times 373.6 \times 0.095 / 60 = 0.3715 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$,粉体循环回到液体喷雾区域的时间 $t_c = 60 \times 10 / 373.6 = 1.6 \text{ s}$ 。

喷雾装置以喷雾压力0.2 MPa,流速4.40 mL·s⁻¹,喷嘴喷射角度53°,喷雾宽度9.3 cm将40%乙醇加入制粒锅内。采用DP-02滴谱仪测算液滴直径:背景采样持续时间设置为5 s,样品采样持续时间为1 s,测试次数设置为5次。

取LED摄影灯采光,将预混物料平铺于洁净的表面皿上厚度约5 cm,将已注入40%乙醇的吸管悬空于粉末床上约2 cm,滴下黏合剂一滴,以2F-01高速摄像机连续捕捉液滴渗透入粉末床的动态过程,待液滴完全渗透入粉末时截止。采用高速图像采集软件(2F-01 Revealer Windows Server)解析照片,计算渗透时间 t_p ,每个过程测试3次,取平均值。集成处方变量和过程变量计算无量纲参数 Ψ_a 和 τ_p 。

2.4 粉末、颗粒中间体和片剂表征 银杏叶提取物和辅料表征方法参考文献^[9],银杏叶颗粒中间体表征和物理指纹谱构建方法参考文献^[10]。采用抗张强度(tensile strength, TS)表征片剂机械性能,TS计算公式如下。

$$TS = \frac{2P}{\pi DT} \quad (4)$$

其中, P 为药片破碎力(N),采用YD-II型片剂硬度仪测定; D 为药片直径(mm), T 为药片厚度(mm),均采用547-401型厚度计测定。每批银杏叶片随机选取3片进行TS测试,并取平均值。

2.5 统计分析 以银杏叶提取物和微晶纤维素的15个物理质量指标为自变量,以制得的银杏叶颗粒

中值粒径(D_{50})为因变量,将自变量数据均值标准化处理后,采用 SIMCA-P (version 12.0, 瑞典 Umetrics 公司)软件建立反映“原料-颗粒”性质之间关系的正交偏最小二乘(OPLS)模型。

3 结果与讨论

3.1 制粒过程扭矩曲线 扭矩是衡量桨叶旋转所需能量的量度。黏合剂加入粉末床诱导提取物粉末自身黏性,湿软材对桨叶旋转的阻力也会随内聚力的变化而变化。湿法制粒中的内聚力由液体在固体粒子间空隙产生的架桥作用而形成,其强度取决于黏合剂表面张力、润湿角以及粒子间空隙等因素。不同批次辅料和银杏叶提取物扭矩曲线见图 2, 预混阶段扭矩无变化,伴随黏合剂的加入,粒子间空隙液体饱和度增加,毛细管、索带等液体架桥内聚力和湿颗粒张力增加,扭矩发生波动。不同厂家微晶纤维素和银杏叶提取物的扭矩变化存在差异,相同厂家不同批次银杏叶提取物扭矩变化相似。湿软材黏着力越大,扭矩值越高波动越剧烈。原料变异时不同批次黏壁率(wall deposition ratio, % WD)见图 3。以辅料发生质量波动时为例,辅料 MT 和 AH 批次的湿软材黏性低,黏壁率小,扭矩变化平稳。相反,辅料 XHC 和 SH 批次的湿软材黏壁率大,扭矩值较高,且波动剧烈。由此可见,原料变异会呈现出不同的湿软材物理性质和药物辅料兼容性。

3.2 颗粒物理指纹谱 采用物理指纹谱综合评价颗粒中间体粉体学性质,见图 4。运用夹角余弦方法比较不同批次颗粒物理质量指标与参比组(主药 ZBC-1, 辅料 CW)颗粒的相似度。辅料变异(辅料变异组)时颗粒物理指纹谱相似度在 88.5% ~ 99.4%, 主药变异(银杏叶提取物变异组)时颗粒物理指纹谱相似度在 87.0% ~ 99.9%, 各批次颗粒粉体学性质存在差异。此外,银杏叶提取物来源相同批次不同时相似度在 94.0% ~ 99.9%, 表明主药批次差异非影响质量一致性的主导因素。

各批次颗粒的可压缩性能良好,其中辅料变异组参数指数(index of parameter, IP)在 0.50 ~ 0.69, 参数轮廓指数(index of parametric profile, IPP)和良好可压性指数(index of good compression, IGC)分别在 5.18 ~ 5.85, 5.04 ~ 5.70。银杏叶提取物变异组 IP 在 0.44 ~ 0.625, IPP 和 IGC 分别在 5.07 ~ 6.22, 4.93 ~ 6.06, 可压性评价参数基本在可接受范围(IP > 0.5, IPP 和 IGC 均 ≥ 5)。并且可压性评价参

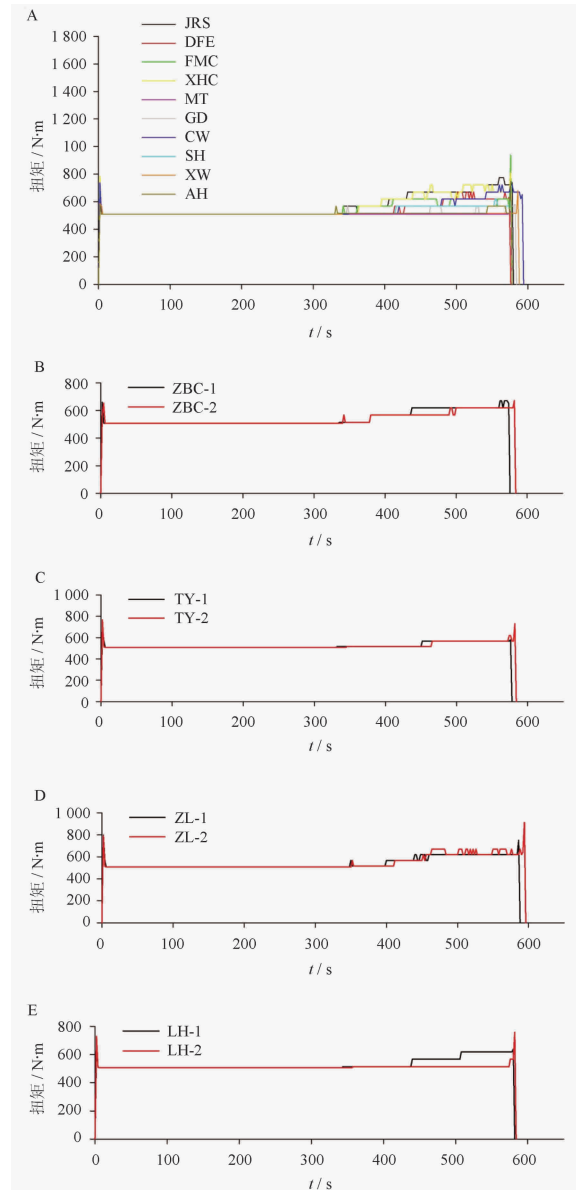


图 2 不同批次辅料(A)和银杏叶提取物(B~E)扭矩曲线
Fig. 2 Torque curve of batch-to-batch excipients(A) and *Ginkgo biloba* extracts (B-E)

数 IP, IPP 和 IGC 参数的 RSD 分别为 11.43, 5.64, 5.64, 颗粒可压缩性能差异性小,原料质量波动未导致银杏叶颗粒可压缩性能的降低。

3.3 成核模式地图分析 当无量纲参数较大,液滴覆盖粉末床的速率大于粉末暴露在喷雾区域速率,成核模式落入模式地图的机械分散区(无量纲参数 ψ_a 或 τ_p 大于 1),黏合剂在喷雾区域黏结,过度制粒和液滴分布不均匀现象易出现。本研究中,采用喷雾装置投送黏合剂,液滴直径小,且体积流量大,

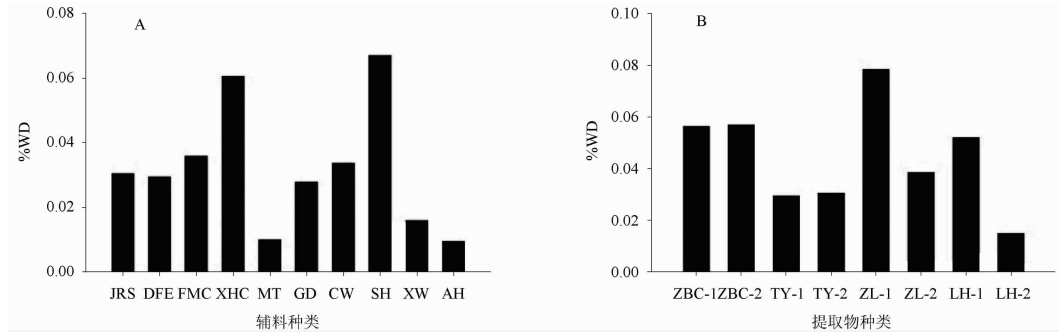
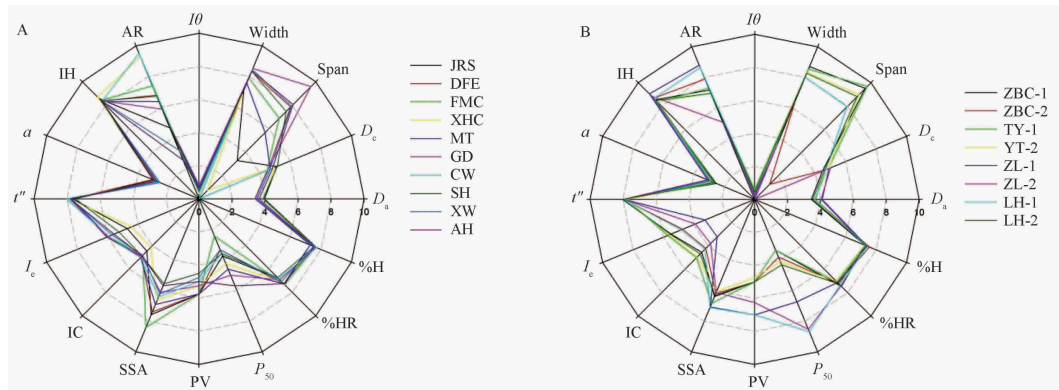


图3 不同批次辅料(A)和银杏叶提取物(B)黏壁率

Fig. 3 Wall deposition ratio of batch-to-batch excipients(A) and *Ginkgo biloba* extracts (B)



A. 辅料变异组;B. 银杏叶提取物变异组。

图4 银杏叶颗粒物理指纹谱

Fig. 4 Physical fingerprint of *Ginkgo biloba* granules

过量黏合剂富集在喷雾区域粉末床表面导致团块率和细粉率高。批次间颗粒收率在 43.3% ~ 79.4% , 团块率和细粉率分别在 1.9% ~ 43.4% , 10.4% ~ 35.0% , 见表 3。粒子在润湿与成核过程依赖外加机械力切割湿软材,搅拌桨扭矩发生变化,核粒径分布变宽。在机械分散区,过程工艺输出波动大,粒子间黏连和碰撞,原料质量波动形成了累积粒度分布差异,见图 5。

3.4 关键物料属性辨识 颗粒初始粒度是影响压缩物机械强度最重要的性质^[11],本文采用多变量统计建模方法分析原料粉体学性质对颗粒中值粒径 D_{50} 的影响,由 OPLS 模型校正决定系数 $R_{(x)}^2 = 0.869$,预测决定系数 $R_{(y)}^2 = 0.669$ 和交叉验证决定系数 $Q^2 = 0.507$ 确定原料性质和颗粒中值粒径 D_{50} 存在相关性。

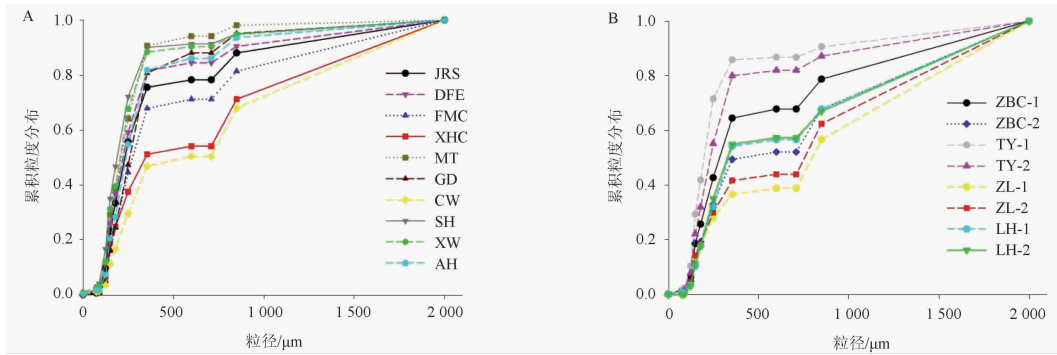
提取 OPLS 模型各自变量的回归系数,见图 6,颗粒的中值粒径与原料 D_{50} 、松装密度(D_a)、振实密

表3 无量纲参数测算

Table 3 Calculation of dimensionless parameters

批次	τ_p	颗粒收率/%	团块率/%	细粉率/%
JRS	0.033	65.0	12.0	23.0
DFE	0.048	64.7	9.5	25.8
FMC	0.078	64.9	18.6	16.5
XHC	0.096	52.2	28.8	19.0
MT	0.043	69.1	1.9	29.0
GD	0.030	79.4	4.8	15.8
CW	0.041	56.8	32.0	11.2
SH	0.079	60.0	5.0	35.0
XW	0.049	63.7	5.2	31.1
AH	0.031	73.3	6.4	20.3
ZBC-1	0.021	60.1	21.2	18.7
ZBC-2	0.039	53.8	32.1	14.1
TY-1	0.085	61.2	9.4	29.5
TY-2	0.063	65.0	12.8	22.2
ZL-1	0.023	43.3	43.3	13.4
ZL-2	0.089	48.2	37.5	14.3
LH-1	0.015	57.4	32.2	10.4
LH-2	0.064	55.8	33.0	11.2

注: ψ_a 均为 1.20;成核模式均为机械分散区。



A. 辅料变异组; B. 银杏叶提取物变异组。

图5 银杏叶颗粒累积粒度分布曲线

Fig. 5 Cumulative particle size distribution curve of *Ginkgo biloba* granules

度(D_c)、相对均齐度指数($I\theta$)、休止角(α)、干燥失重(%HR)呈正相关,与原料 D_{10} 、 D_{90} 、粒径 $< 50 \mu\text{m}$ 百分比(%Pf)、豪斯纳比(IH)、颗粒间孔隙率(I_c)、卡尔指数(IC)、内聚力指数(I_{cd})、吸湿性(%H)呈负相关。结合变量投影重要性(variable importance in the projection, VIP)指数评价各自变量重要程度,见图7。由VIP排序图可知% H, α , IH, IC, D_{10} , %HR的VIP均大于1,为原料性质CMA。原料粉末吸湿性小,黏合剂加入粉末床中不易结块,液体均匀分布促进粒子联合成长。原料含水量高,粒子内孔隙液体饱和度增加,会增加颗粒的抗张强度,使颗粒能够经受搅拌浆和剪切浆的机械作用^[12],粒度增大。原料粉末易于压实,且粒度小,粒子间距离减小,黏合剂渗透入空隙利于聚集合并。粉末流动性差,比表面积越大,表面粗糙,黏合剂涂布在粉体粒子表面,增加了粒子间聚集的可能性。

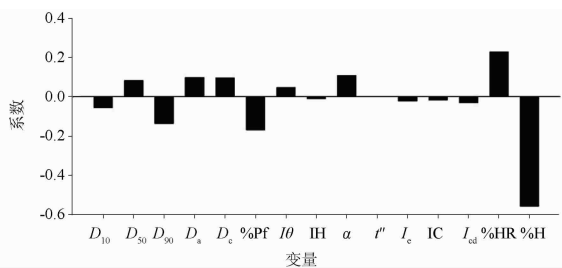


图6 模型自变量回归系数

Fig. 6 Regression coefficients of the OPLS model

3.5 银杏叶片 TS 分析和控制 在前期实验中,建立了银杏叶颗粒关键质量属性设计空间,银杏叶颗粒关键质量属性与银杏叶片抗张强度之间的关系

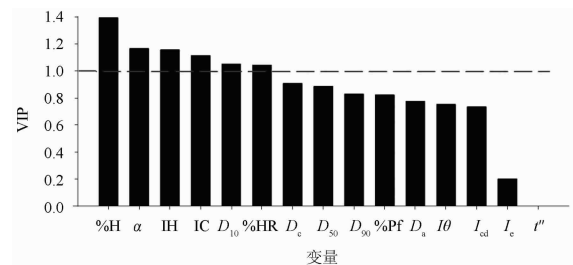


图7 模型的VIP分布

Fig. 7 VIP indexes for independent variables of the OPLS model

式^[4]如下。

$$TS = 0.24 - 0.034D_{50} - 0.25D_a \quad (5)$$

由制得的18批颗粒关键质量属性确定片剂抗张强度的预测值,将颗粒压缩成片测试抗张强度获得实测值,见图8。银杏叶片抗张强度实测值和由公式(5)预测值相近,银杏叶颗粒关键质量属性设计空间的预测精度良好。银杏叶片抗张强度实测值分布在 $0.32 \sim 0.50 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$,维持在预定目标范围($0.30 \sim 0.60 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$)内。原料质量波动导致颗粒粉体学性质发生变化,且粒子成核模式落入成核不利的机械分散区,粒径分布变宽,颗粒中间体所压片剂继续维持在可接受范围,基于过程设计空间优选出的制粒工艺稳健可靠,可抵御制粒过程输入扰动,降低过程失败风险。

在压缩成型过程,银杏叶片的质量优良受制于原料质量波动对片剂机械强度影响,不同来源不同批次原料性质差异客观存在,结合颗粒关键质量属性设计空间和过程设计空间调整参数,可实现从原料源头完成质量的设计赋予。此外,在设计空间内

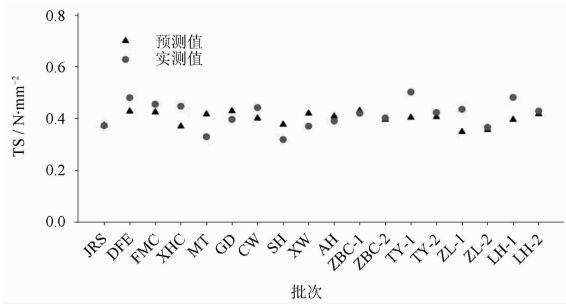


图8 银杏叶片抗张强度预测值和实测值相对分布
Fig. 8 The relative distribution of the predicted value and the measured value of tensile strength of ginkgo leaf tablets

依据成核模式地图优化湿法制粒参数,将润湿与成核模式落入中间水平区和液滴可控区,如增加搅拌桨转速和降低黏合剂加入速率等,颗粒收率提高,粒径分布宽的现象得以改善^[13],进一步实现银杏叶片湿法制粒工艺的前馈控制。

4 结论

本研究以银杏叶片制备过程为研究对象,改变制剂处方中银杏叶提取物和微晶纤维素厂家和种类模拟原料质量波动,运用扭矩曲线、物理指纹谱等手段分析原料质量波动对颗粒性质的影响,并结合多变量建模方法确定关键物料属性。结果表明原料质量波动形成了颗粒中间体的粉体学性质差异。

由银杏叶片TS分析结果可知原料导致片剂抗张强度变化的RSD为12.31。根据前期研究,保持处方不变,工艺导致片剂抗张强度变化在0.03~0.52 N·mm⁻²,RSD为54.28,生产工艺对质量一致性的影响相对较大。基于设计空间的质量一致性控制约束原料和工艺波动,过程设计空间的实验点稳健可靠。

中药提取物粉末具有高黏性和低塑性的特点,原料性质和过程工艺波动造成粒子成核和成长微环境的差异,进而加剧对质量一致性的影响。在中药湿法制粒过程中需合理应用颗粒成核和成长阶段模式信息,依据原料性质在设计空间内微调工艺参数,诱导粒子稳定快速增长。本文所采集的样本有限,

在后续试验中将着力扩大原料变异源,分析关键物料属性对高速剪切湿法制粒产物的影响机制,以期达到对银杏叶片湿法制粒工艺稳健优化与控制。

[参考文献]

- [1] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Pharmaceutical development. Q8 (R2) [EB/OL]. [2016-12-28]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.
- [2] 徐冰,史新元,吴志生,等.论中药质量源于设计[J].中国中药杂志,2017,42(6):1015.
- [3] 钟文,陈莎,章军,等.重点是原料,还是工艺——以葛根苓连汤为例探讨中成药质量一致性控制方法[J].中国中药杂志,2016,41(6):1027.
- [4] 徐冰,崔向龙,杨婵,等.质量源于设计在银杏叶片制粒工艺中的应用(II):颗粒关键质量属性辨识[J].中国中药杂志,2017,42(6):1043.
- [5] 崔向龙,徐冰,孙飞,等.质量源于设计在银杏叶片制粒工艺中的应用(III):基于设计空间的过程控制策略[J].中国中药杂志,2017,42(6):1048.
- [6] Litster J D, Hapgood K P, Michaels J N, et al. Liquid distribution in wet granulation dimensionless spray flux [J]. Powder Tech, 2001, 114:32.
- [7] Hapgood K P, Litster J D, Smith R. Nucleation regime map for liquid bound granules [J]. AIChE J, 2003, 49:350.
- [8] Parikh D M. Handbook of pharmaceutical granulation technology [M]. Taylor Francis Group, 2005: 482.
- [9] 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.
- [10] 崔向龙,徐冰,张毅,等.质量源于设计在银杏叶片制粒工艺中的应用(I):颗粒粉体学性质综合评价[J].中国中药杂志,2017,42(6):1037.
- [11] 崔福德.药物粉末压缩技术[M].北京:化学工业出版社,2008:163.
- [12] 廖正根,李哲,明良山,等.影响高速搅拌湿法制粒产物的穿心莲混合粉体关键物理特性参数研究[J].中国中药杂志,2014,39(19):3741.
- [13] Kayrak-Talay D, Litster J D. A priori performance prediction in pharmaceutical wet granulation: testing the applicability of the nucleation regime map to a formulation with a broad sizedistribution and dry binder addition [J]. Int J Pharm, 2011, 418: 254.

[责任编辑 孔晶晶]