

## 质构仪在药物制剂研究中的应用进展

李瑶瑶<sup>1,2</sup>, 张凯旋<sup>2</sup>, 熊皓舒<sup>2\*</sup>, 章顺楠<sup>2,3\*</sup>

(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;

3. 浙江大学, 杭州 310058)

**[摘要]** 质构仪是一种多功能物性分析仪,通过压缩、穿刺、剪切及拉伸等多种测试模式,表征硬度、黏附性、弹性、内聚性等多种物性特征参数,结果客观、灵敏、准确,能够为药物制剂基础理论阐释、处方工艺优化、质量控制研究提供理论基础和参考。该文首先对质构仪原理、测试模式、测量指标以及测量数据分析方法进行概述;其次详述质构仪在固体制剂、半固体制剂、液体制剂、中药饮片及其中间体中的应用进展,并与当前常用物性指标测量方法进行对比分析;最后对质构仪应用前景和待完善研究内容进行评述,以期方便药学研究者利用质构仪推动制剂学相关领域发展,为药物制剂研究与开发提供新思路和新方法。

**[关键词]** 质构仪; 测试模式; 药物制剂; 物性参数; 处方筛选; 质量控制; 中药饮片

**[中图分类号]** R22;G353.11;R28;TS2;R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)21-0226-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201063

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200218.0918.001.html>

**[网络出版日期]** 2020-2-18 11:22

### Application Progress of Texture Analyzer in Pharmaceutical Preparation Research

LI Yao-yao<sup>1,2</sup>, ZHANG Kai-xuan<sup>2</sup>, XIONG Hao-shu<sup>2\*</sup>, ZHANG Shun-nan<sup>2,3\*</sup>

(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;

3. Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**[Abstract]** Texture analyzer is a multifunctional physical property analyzer. Through a variety of test modes such as compression, puncture, shearing and stretching, hardness, adhesion, elasticity, cohesiveness and other physical property parameters are characterized. The results are objective, sensitive, and accurate, which can provide theoretical basis and reference for interpretation of basic theoretical, optimization of prescription technology and quality control research of pharmaceutical preparations. Firstly, the principles, test modes, measurement indexes and measurement data analysis methods of texture analyzer were summarized in this paper. Secondly, the application progress of texture analyzer in solid preparations, semi-solid preparations, liquid preparations, traditional Chinese medicine decoction pieces and their intermediates was described in detail, and compared with the commonly used measurement methods of physical property indicators. Finally, the application prospects of texture analyzer and its research contents to be improved were reviewed, so as to facilitate the use of texture analyzer by pharmaceutical researchers to promote the development of related fields

**[收稿日期]** 20200108(024)

**[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]** 李瑶瑶,在读硕士,从事中药质量控制研究,E-mail:2581541008@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;

\*熊皓舒,高级工程师,从事中药国际化及先进制造技术研究,E-mail:xionghaoshu@tasly.com

of pharmaceuticals, and to provide new ideas and methods for the research and development of pharmaceutical preparations.

**[Key words]** texture analyzer; test modes; pharmaceutical preparations; physical parameters; formulation screening; quality control; traditional Chinese medicine decoction pieces

在药品开发过程中,硬度、黏附性、延展性等药物制剂物性特征的测定评价,是优化制剂处方和生产工艺的基础,同时也是药品质量评价和控制的关键指标。然而,在当前药品开发及工业生产中,不同制剂的物性参数测定方法仍存在一定局限性。例如,对于固体制剂,硬度计、脆碎度仪、崩解仪等现有力学性能测定设备测量得到的参数通常为表观指标,无法反映固体制剂内部微观结构变化;对于半固体制剂,目前尚无完整的物性特征测定方法,导致制剂性能评价存在困难;对于中药饮片、中间体,质地及质量评价以人工经验为主,导致处方筛选、工艺控制及质量评价具有一定主观性。针对目前检测方法的不足,亟需探索新仪器、新方法以建立科学合理的物性特征测试方法。

质构仪又称物性分析仪,是一种能够准确描述样品受力后力、位移、时间3个参数变化过程的精密仪器,能以精准数据客观反映样品的各种物理特性参数,其结果具有较高的准确性、灵敏性与客观

性<sup>[1]</sup>。质构仪最早应用于食品行业,测定的物性参数能较好反映食品质量优劣,已被广泛应用于客观评价食品品质<sup>[2]</sup>;此外,质构仪在农业工程、化工材料、生物医学等领域也得到了成功应用,如测定小麦茎秆的弯曲性能<sup>[3]</sup>、灯丝的力学性能<sup>[4]</sup>以及骨的生物力学性能<sup>[5]</sup>等。

### 1 质构仪原理概述

质构仪是客观评价样品物性特征不可或缺的一种手段,可通过统一的测试方法,对样品物性特征作出数据化的准确描述。质构仪主要由主机、探头和附件等硬件设备以及专用软件组成。主机上有一个可以上下滑动的机械臂,末端通过力学传感器与探头相连。实验时,机械臂根据设定的速度上下移动,探头会在接触样品时受到一个作用力,力学传感器实时传输数据,由软件记录力-位移、力-时间或位移-时间曲线图,检测结果具有较高的灵敏度与客观性<sup>[6]</sup>,测试模式示意图见图1。质构仪相关物性参数的定义见表1。

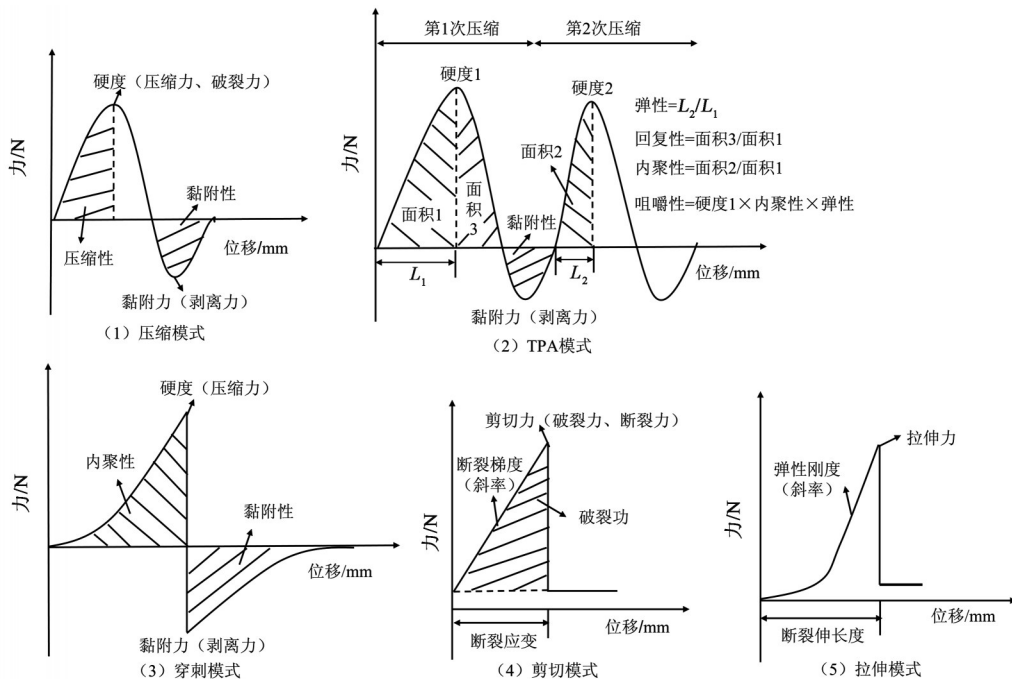


图1 质构仪测试模式示意

Fig. 1 Schematic diagram of test modes of texture analyzer

### 2 质构仪的应用

根据样品的自身特性,质构仪有多种探头(圆

盘、圆柱、单刀探头等)和多种分析模式(压缩、穿刺、剪切、拉伸模式等)可供选择,不同的物性参数

表 1 基本物性参数的定义

Table 1 Definition of basic physical parameters

物性参数	定义
硬度、压缩力、破裂力、拉伸力、剪切力	探头向下或向上运动时的正向峰值
黏附力、剥离力	探头向上运动时的负向峰值
弹性	质地剖面分析(TPA)模式下 2 次压缩距离之比( $L_2/L_1$ )
黏附性	探头运动过程中的负峰面积
回复性	TPA 模式下首次压缩过程中的回弹能力,以面积 3/面积 1 表示
内聚性、压缩性	探头第 1 次下压过程做功,TPA 模式下为 2 次下压过程做功之比(面积 2/面积 1)
咀嚼性	TPA 模式下硬度、内聚性和弹性的乘积
断裂梯度、弹性刚度	剪切、拉伸模式下力-位移曲线的斜率
断裂应变、断裂伸长率	样品破裂或断裂时的位移

表 2 质构仪在不同研究对象中的应用总结

Table 2 Summary of application of texture analyzer in different research objects

研究对象	测试模式	测试探头	表征指标	分析方法	参考文献
片剂	压缩, TPA, 剪切, 拉伸	圆柱、刀片、圆盘	崩解时间、硬度、黏附力、黏附性、压缩力、弹性、破裂力、拉伸力、剪切力、最大剥离力、溶胀层厚度/剩余固体芯高度	$t$ 检验、方差分析、多项式方程拟合、多元线性回归分析	[9-22]
胶囊剂	拉伸、压缩	圆柱	硬度、弹性刚度、拉伸力、断裂伸长率	多项式方程拟合	[23-24]
薄膜剂	拉伸、压缩	球形、圆柱	断裂力、断裂伸长率、最大剥离力、黏附性、拉伸力、拉伸强度、回复性、弛豫力、崩解时间	方差分析, Tukey's test, Kruskal-Wallis test, Duncan's test, Student-Neuman-Keuls test, post hoc Tukey's test	[25-30]
颗粒剂	压缩	圆柱	破裂强度、崩解时间	单因素方差分析, Tukey's test	[31-32]
凝胶剂	压缩, TPA, 穿刺, 挤出, 拉伸	圆锥、圆柱、圆盘	硬度、弹性、内聚性、延展性、咀嚼性、黏附性、剥离力、黏附力、黏附性、压缩力、压缩性、挤出力、可挤出性、注射力做功	单因素方差分析, $t$ 检验, Tukey's HSD test, post hoc Scheffe's test	[33-38]
软膏剂	压缩	圆柱	硬度、黏附性、延展性、可挤出性	方差分析, Tukey's post hoc test	[39-41]
混悬剂	压缩	圆柱	黏附性、柱塞松动力、最大滑动力、动态滑移力	一般线性回归, Tukey-Kramer 法	[42-43]
中药饮片	剪切, TPA, 三点弯曲	单刀	剪切力、表面硬度、内部硬度、韧性值、弹性、内聚性、咀嚼性	单样本 $t$ 检验	[44-46]
中药中间体	压缩, TPA	圆柱	硬度、黏附性、弹性、内聚性、咀嚼性、回复性	主成分分析、因子分析、判别分析、曲线拟合	[47-51]

可结合多种数据分析手段(方差分析、回归分析和  $t$  检验等)以达到研究目的<sup>[7]</sup>。其中应用最广泛的是压缩模式,探头以恒定速度下降,压缩样品到某一设定目标(如一定的形变量、下压距离)后立即返回,可以反映制剂的硬度、黏附性、内聚性等多种物性参数<sup>[8]</sup>。对于物性参数的数据分析方法,主要包括统计检验与回归分析 2 种手段,通过方差分析和  $t$  检验可比较不同处方或不同测定方法下制剂物性参数之间的差异,用于体内外相关性评价、不同处方之间的质量评价;回归分析可将一系列物性参数与工艺参数或质量评价指标进行方程拟合,找到关键物性参数与制剂质量之间的定量关系及相互影响规律。对近年来质构仪在制剂研究中的应用文献进行总结,相关信息详见表 2。

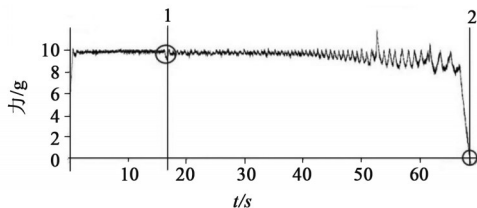
2.1 在固体制剂中的应用 固体制剂包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、薄膜剂等。质构仪探头直接作用于样品,可反映与其表面或内部结构相联系的力学响应变化,能以量化数据精确描述各物性参数,用于表征固体制剂的崩解时间、硬度、黏附性等,在创新相关检测方法、处方筛选及质量控制研究中有很大应用潜力。

2.1.1 崩解特性测定 崩解是制剂与生理液体接触后分解成更小颗粒的过程,崩解特性和溶出度是决定药物在所需部位达到有效水平的 2 个关键参

数<sup>[52]</sup>,可用于药物研究、开发和质量控制。目前用于描述制剂崩解特性的标准方法往往依赖于目视观察,具有一定主观性,存在极大的局限性。质构仪可利用探头产生载荷数据来量化表征制剂的崩解特性,判断终点明确、重复性好、分辨率高且与体内相关性较好。

GRAB 等<sup>[25]</sup>将薄膜两端固定,探头对薄膜施加恒定的力,并在室温下向薄膜表面添加生物相关量的水,探头在薄膜解体时穿透薄膜,在那一点处产生一个为零的作用力,崩解时间定义为从初始流体

加入到探头力为零的时间,见图2。该方法不仅利用质构仪测定了市售阴道避孕薄膜的崩解时间,还以崩解时间为指标区分了2种不同的抗逆转录病毒薄膜,可为开发薄膜剂崩解时间测定方法提供一定参考。片剂崩解曲线是典型的3段区域,见图3<sup>[19]</sup>。初始区域(IR):介质开始进入药片,药片对施加的力产生阻力,曲线较平缓上升;上升区域(AR):随着药片崩解,探头更深地浸入样品中,曲线急剧上升;稳定区域(PR):崩解过程完成,探头不能更深地浸入样品中;3段曲线斜率的交点定义为崩解起始时间( $t_1$ )和崩解终点时间( $t_2$ )。SCHEUERLE等<sup>[20]</sup>通过研究自制崩解片和市售崩解片在水、牛奶和母乳中的崩解行为,探索质构仪在不透明介质中崩解终点测定的应用。结果测得自制片在水、牛奶、母乳中的崩解时间依次为82,336,122 s,市售片则依次为23,88,81 s。单因素方差分析表明,这2种崩解片在不同介质中的崩解时间均有统计学差异( $P < 0.000 1$ )。DOR等<sup>[21]</sup>对不同硬度的片剂在37℃下进行体内外崩解实验对比,发现体内外相关性良好,证实了质构仪用于片剂崩解特性研究的科学性。



软件中纵坐标参数标记为 Force, 设定的单位为 g(图 4 同)

图2 质构仪用于测定薄膜剂的崩解时间<sup>[25]</sup>

Fig. 2 Disintegration time of thin film agent determined by texture analyzer<sup>[25]</sup>

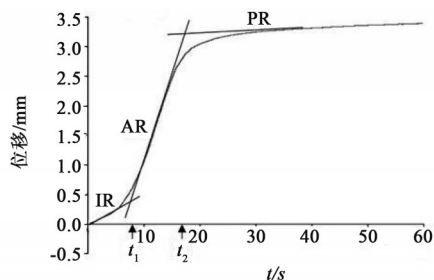


图3 质构仪用于测定片剂的崩解时间<sup>[19]</sup>

Fig. 3 Disintegration time of tablets determined by texture analyzer<sup>[19]</sup>

**2.1.2 机械强度测定** 机械强度是固体制剂研发过程中的重要性能指标,是研究从经验到科学的水岭<sup>[53]</sup>。在过去,对于片剂机械强度的常规检查仅

为硬度和脆碎度,不能直接反映物料压缩后内部和表面结合特性,对于胶囊脆性则仅根据其抗冲击力来确定,评价标准单一。质构仪可通过压缩、剪切模式对制剂的机械强度进行全面测量,分析物料内部结构特性,有助于制剂处方开发及筛选。

RAHMAN等<sup>[22]</sup>用硬度计和质构仪考察热处理(75℃,30 min)对索他洛尔聚氧乙烯骨架片内部结合强度的影响。硬度计显示热处理后该药片硬度超过测量上限(500 N)仍未碎裂,无法对药片物理特性变化进行具体原因分析。相较于硬度计,质构仪测量结果发现,聚氧乙烯(PEO)占处方量73.9%~78.9%的片剂经热处理后,断裂作用力、断裂应变及破碎功均显著增大,且断裂梯度减小。原因可能是热处理使PEO熔融,形成塑性固体架桥,增大了药片的硬度,提高了其抗压阻力。MEI等<sup>[23]</sup>以胶囊的弹性刚度、拉伸力和断裂伸长率3个参数来定量描述3种不同亲水性溶剂[丙二醇,聚乙二醇400(PEG400),乙醇]对硬胶囊力学性能影响。结果发现乙醇和丙二醇的存在会降低胶囊的弹性刚度和拉伸力,使胶囊软化,而由于吸湿性,PEG400填充的胶囊硬度会随着各参数的增加而增加,导致胶囊脆性增大。以上研究表明质构仪能在短时间内检测不同制剂的机械强度变化,且方便灵敏,可将其应用于研发前期的处方筛选。

**2.1.3 黏附性能测定** 黏附性能是生物黏附给药系统处方设计与评价的关键指标,与给药系统缓释效果和药物吸收密切相关<sup>[54]</sup>。质构分析方法作为一种简便、快捷的体外黏附性能评价方法,能对处方中的黏附材料进行黏附性能比较、评价,从中筛选最佳材料及其配比,是一种有别于常规的最优处方筛选方法。

岳素荣等<sup>[55]</sup>以基质反抗探头的做功(胶强度)筛选凝胶贴膏的最佳填充剂,结果显示微粉硅胶,交联聚维酮XL-10(PVPP-XL-10),硅藻土,高岭土,麦芽糖糊精的胶强度分别为(260.5±1.4),(162.4±0.9),(135.7±3.8),(120.2±0.8),(87.4±0.6)g,其中微粉硅胶对胶强度的提升能力最强,因此,选择微粉硅胶作为填充剂。REINEKE等<sup>[56]</sup>为比较聚苯乙烯、聚甲基异丁烯酸、聚乙烯醇等黏附材料对小肠黏膜的黏附性能强弱,将其分别溶解在相应的溶剂中,材料体积分数均为5%,探头浸入相应的溶液,数分钟后取出自然干燥,使黏附材料包被于探头表面。随后探头以速度0.5 mm·s<sup>-1</sup>下降,直至在小肠组织表面达到5 g的作用力,保持7 min,以设定速度

0.5 mm·s<sup>-1</sup>上升得力-位移曲线。结果显示,聚甲基异丁烯酸材料黏附性能较好,与非生物黏附纳米球结合可使小肠对颗粒的吸收从(5.8±1.9)%提高到(66.9±12.9)%。

**2.2 半固体制剂力学性能评价** 半固体制剂包括软膏剂、凝胶剂和栓剂。力学性能是优化外用处方的重要参数,最佳的半固体制剂应具有良好的黏附性、可挤出性、延展性等特性,以便在给药部位有较好的适用性和治疗效果<sup>[57]</sup>。目前对于这些参数尚无完整的测定方法,仅对其性能加以文字描述,无实验依据,但质构仪可对其进行量化并有望标准化,可为半固体制剂力学性能评价标准的建立提供参考。

HURLER等<sup>[38]</sup>开发了一种快速、可靠的质构分析方法来表征水凝胶的力学性能,即硬度、黏附性和内聚性。以卡波姆、壳聚糖和泊洛沙姆3种水凝胶为实验对象,研究了聚合物浓度、添加物(如甘油、药液、脂质体等)和pH对力学性能的影响,此外,还进行了加速稳定性试验。结果显示对于卡波姆和泊洛沙姆凝胶,聚合物浓度与力学性能呈线性关系,而低相对分子质量的壳聚糖凝胶则呈指数增长;在pH 6~10时,卡波姆凝胶力学性能相当稳定;脂质体对凝胶性质的影响取决于水凝胶类型。另外,在加速稳定性试验中,水凝胶硬度受温度影响。该方法简单可重复、通用性强,可为其他半固体制剂力学性能评价提供借鉴。

MEHER等<sup>[39]</sup>为评价最优处方所制香茅油软膏的依从性与稳定性,利用质构仪测得软膏的各力学性能参数分别为稠度(0.8±0.040) mJ,硬度(6.0±0.25) g,黏附性(1.0±0.22) g,内聚性(0.94±0.011),延展性(1.8±0.042) mJ,可挤出性(25.1±1.04) mJ,且各参数在90 d内均可重复,具有较好的一致性。该方法重复性好、精密度高、稳定性好,有助于评价产品质量一致性,可用于软膏的质量控制。

**2.3 液体制剂可注射性评价** 可注射性和注射力是任何非肠道剂型的关键产品性能参数<sup>[33]</sup>。人用药品注册技术要求国际协调会议指南Q6A(ICH Q6A)中提到,包装在预填充注射器或自动注射器药筒中的肠胃外制剂应具有与输送系统功能相关的测试程序和接受标准<sup>[58]</sup>。美国食品药品监督管理局(FDA)关于用于包装人用药物和生物制剂封闭容器系统的工业指南中也提到,需要评估注射器的性能<sup>[59]</sup>。如果可以解决可注射困难等问题,对提高患者依从性将具有重大意义。

CILURZO等<sup>[42]</sup>基于质构仪提出了一个针-注射器配方系统的评分系统,以便合理选择最佳直径和长度的针。以质量21~26 g,直径16~40 mm的针对4种不同黏度配方进行实验。以柱塞脱扣力(启动柱塞运动所需力),最大脱扣力(柱塞在注射器前端结束行程前测得的最大力)以及动态滑移力(维持柱塞运动以排出注射器内样品所需力)3个参数和评估打分来综合评价可注射性,见表3。初步结果显示,能够建立一个评分系统来合理选择最佳针筒配方体系。SRICHAN等<sup>[33]</sup>以软件记录曲线下面积(记为注射力做功)评价乙基纤维素(EC),漂白紫胶(BS)和渗透型丙烯酸树脂(Eudragit RS)3种不同基质原位凝胶的可注射性。结果发现随着聚合物浓度增加,各配方注射力做功显著增大( $P<0.05$ ),注射能力降低,且EC系统注射力做功明显高于BS和Eudragit RS系统( $P<0.05$ ),表明质构仪作为一种评价可注射性的仪器具有一定科学性。

表3 注射器的可注射性评价

Table 3 Evaluation of injectability of syringes

最大脱扣力/mPa	总分/分	评价结果
250	0~15	不可能完成注射
160~250	16~25	注射非常困难
125~160	26~35	注射可行,但存在一定困难
≤125	36~40	注射较为顺利

**2.4 在中药饮片及中药中间体中的应用** 中药是天然植物的自然属性决定了其质量属性具有天然波动性,这种波动如果得不到有效控制,将会传递到中间体,影响工艺性能,最终到制剂,造成质量不稳定,因而中药工艺研究和质量控制应加强对中药药材/饮片、中间体和制剂成品的属性研究。目前对于中药物料属性的研究仍以常规理化性质研究为主,如密度、黏度、活性成分含量和pH的测定等,鲜有对物料力学性能和微观结构变化的研究。质构仪凭借其能直接反映样品内部受力后微观结构变化的独特优势,已被研究者开创性地应用到对饮片的质地评价<sup>[44-46]</sup>、中药中间体质量控制<sup>[47-51]</sup>方面,并开发出了准确、合理、稳定的分析检测方法。质构仪对于中药关键物料属性的量化,可以科学指导中药制剂处方的筛选及工艺参数范围的制定,为逐步实现中药制药过程控制提供研究依据。

**2.4.1 中药饮片质地评价** 感官鉴定法是中药饮片质量评价的常用手段,即通过眼看、手摸、鼻嗅、口尝等判断药材炮制程度。该方法没有固定标准,

在评价中易受不稳定因素影响,评价标准差异大,可比性差。

陈彦琳等<sup>[45]</sup>利用质构仪三点弯曲实验研究4种附子饮片的质构特性,结果发现这4种饮片表面硬度( $t=0$ 时的力值),内部硬度( $t=0.05$  s时的力值)和韧性值( $t=0.05$  s时的斜率)均显示蒸附片>黑顺片>生附片>炒附片,与饮片实际性状一致,说明采用质构仪测定和描述不同附子饮片的质地特性具有一定的可行性,见图4。质构仪在中药饮片上不仅能应用于质地品质评价,还可为剂型设计提供参考。畅柯飞<sup>[46]</sup>为了开发新的鹿茸产品形式,如直接开发成咀嚼片等,在TPA模式下分别测定5种不同方式处理后鹿茸片的硬度、弹力、内聚性和咀嚼性,单样本 $t$ 检验证明这4个指标均有显著性差异,为将鹿茸直接加工成咀嚼片提供了一种可能性。

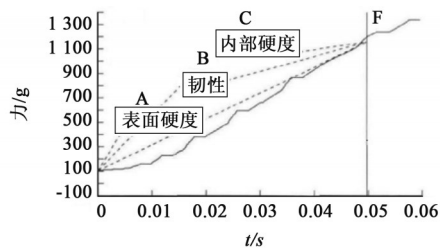


图4 质构仪用于测定4种附子饮片的力学性能<sup>[45]</sup>  
Fig. 4 Mechanical properties of four Aconiti Lateralis Radix Praeparata decoction pieces determined by texture analyzer<sup>[45]</sup>

**2.4.2 中药中间体质量评价** 目前对于中药中间体软材、丸条、丸块和药坨的描述与评价还处于经验式判断阶段<sup>[60]</sup>,缺乏制剂学依据,使得中药制剂在处方筛选、工艺控制及质量评价上主观性强,工艺参数选择随意性大,制剂质量稳定性不佳。而质构分析方法在处方筛选、工艺优化以及质量评价等方面有良好的适用性,可作为制剂开发和制药过程中的过程及质量控制方法。

现阶段对于中药微丸的处方优劣一般是以微丸得率来评价,过于简单笼统,对软材及后续所制的微丸质量影响较大<sup>[61]</sup>。李磊等<sup>[50]</sup>从软材物性角度出发,采用多元线性回归分析和主成分分析探究黄芪总皂苷生物黏附微丸黏附性能与软材硬度、黏附性、弹性、内聚性和咀嚼性5个物性参数的内在关系,以分析所得关键物性参数筛选出最优处方。体内外黏附性能评价表明,生物黏附微丸与普通微丸相比具有明显肠道滞留优势,证实了基于软材物性参数建立的黏附处方筛选方法是科学的、可信的。孙阳恩等<sup>[51]</sup>采用质构仪考察了不同凝胶条件(凝胶

浓度、凝胶温度、凝胶时间)及测试参数对阿胶凝胶强度的影响,建立了适用于阿胶产品的最优凝胶强度检测条件。研究表明该方法合理、准确、稳定,具有较强的可操作性,既可用于成品质量检测,评价阿胶内在质量稳定性,又可用于半成品质量控制,为阿胶生产工艺过程的精确控制及产品品质的稳定性提升提供精确量化的评价指标。

### 3 总结与展望

质构仪作为一种药物制剂领域应用的新仪器,具有科学性、客观性、准确性,研究应用在不断地拓宽及深入。将制剂物性特征与其释药机制、体内外疗效评价相关联,有望为制剂处方研究提供更深入的理论依据;探索物性特征与化学、物理或其他影响产品质量的性质之间的相关性,能够为优化产品生产工艺参数提供参考;此外,将关键物性参数与数据分析建模相结合,阐明产品在生产过程或储存过程中的物性变化规律,将能够为产品质量控制提供更科学全面的指导。

综上所述,质构仪能够为药物制剂研究提供一定理论基础和技术支撑,为了提高质构仪在药学领域的适用性,笔者对有待加强和完善的方面建议如下:一方面,质构仪常用于食品领域,测试模式和测试探头是根据食品形态、结构特点而设计,并不完全适用于制剂物性特征研究,对于药品需依据其在生产工艺过程及体内释放过程的受力情况进行合理设计;另一方面,质构分析方法若作为药品质量评价、控制方法,需进行系统的分析方法开发,对各种影响因素进行考察及优化,如测试模式、测试参数条件、测试关键指标的选择、数据采集频率大小等,并参照药品理化分析方法的验证要求<sup>[62]</sup>,对方法的精密度、重复性、稳定性、耐用性等进行验证,形成一套规范的标准操作规程,保证方法测量结果的准确性。目前,国家药品标准和法规中并没有质构分析标准,但质构仪具有很大的发展空间和潜力,相信随着研究的深入,质构分析标准方法会逐步建立完善,进而推动药学研究创新发展。

#### [参考文献]

- [1] 胡亚云. 质构仪在食品研究中的应用现状[J]. 食品研究与开发, 2013, 34(11): 101-104.
- [2] 李里特. 食品物性学[M]. 北京: 中国农业出版社, 2001: 96-100.
- [3] 李小城, 牛智有, 刘梅英, 等. 小麦茎秆弯曲性能的测试[J]. 华中农业大学学报, 2013, 32(1): 120-124.
- [4] NASEREDDIN J M, WELLNER N, ALHIJIAJ M, et

- al. Development of a simple mechanical screening method for predicting the feedability of a pharmaceutical FDM 3D printing filament[J]. *Pharm Res*, 2018, 35(8):151-164.
- [5] 朱如愿, 刘海霞, 柳辰玥, 等. 肉桂醛通过调节 Cathepsin K 改善高脂饮食 C57BL/6 小鼠骨微结构和骨强度的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(8):2108-2111.
- [6] 罗斌, 赵有斌, 尹学清, 等. 质构仪在果蔬品质评定中应用的研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2019, 40(5):217-221.
- [7] 张秋会, 宋莲军, 黄现青, 等. 质构仪在食品分析与检测中的应用[J]. *农产品加工*, 2017(12):52-56.
- [8] 程学勋, 林洁文, 黄敏, 等. 质构仪及其在食品研究中的应用简介[J]. *广东化工*, 2012, 39(9):164-165.
- [9] BUCK J, HUWYLER J, KÜHL P, et al. Pediatric dispersible tablets: a modular approach for rapid prototyping[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(8):2043-2055.
- [10] LAFOUNTAINÉ J S, PRASAD L K, MILLER D A, et al. Mucoadhesive amorphous solid dispersions for sustained release of poorly water soluble drugs[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 113:157-167.
- [11] WANG C G, HU S Y, SUN C C. Expedited development of diphenhydramine orally disintegrating tablet through integrated crystal and particle engineering[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(10):3399-3408.
- [12] CHANG S Y, LI J X, SUN C C. Tensile and shear methods for measuring strength of bilayer tablets[J]. *Int J Pharm*, 2017, 523(1):121-126.
- [13] SHARMA O P, SHAH M V, PARIKH D C, et al. Formulation optimization of gastroretentive drug delivery system for allopurinol using experimental design [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, 12(4):513-524.
- [14] SANKAR R, JAIN S K. Development and characterization of gastroretentive sustained-release formulation by combination of swelling and mucoadhesive approach: a mechanistic study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, doi:10.2147/DDDT.S52890.
- [15] CHOI D H, LIM D G, SON H M, et al. Comprehensive evaluation of layer separation tendency of novel three-layered tablets with geometric and mechanical properties[J]. *Int J Pharm*, 2014, 465(1/2):347-359.
- [16] MALIK K, RANA V, SINGH I, et al. Gum ghatti—a pharmaceutical excipient: development, evaluation and optimization of sustained release mucoadhesive matrix tablets of domperidone [J]. *Acta Pol Pharm*, 2012, 69(4):725-737.
- [17] ARORA G, MALIK K, SINGH I. Formulation and evaluation of mucoadhesive matrix tablets of taro gum: optimization using response surface methodology [J]. *Polim Med*, 2011, 41(2):23-34.
- [18] KÖRNER A, LARSSON A, ANDERSSON A, et al. Swelling and polymer erosion for poly (ethylene oxide) tablets of different molecular weights polydispersities [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(3):1225-1238.
- [19] EL-ARINI S K, CLAS S K. Evaluation of disintegration testing of different fast dissolving tablets using the texture analyzer [J]. *Pharm Dev Technol*, 2002, 7(3):361-371.
- [20] SCHEUERLE R L, GERRARD S E, KENDALL R A, et al. Characterising the disintegration properties of tablets in opaque media using texture analysis [J]. *Int J Pharm*, 2015, 486(1/2):136-143.
- [21] DOR P J, FIX J A. *In vitro* determination of disintegration time of quick-dissolve tablets using a new method [J]. *Pharm Dev Technol*, 2000, 5(4):575-577.
- [22] RAHMAN Z, ZIDAN A S, KORANG-YEBOAH M, et al. Effects of excipients and curing process on the abuse deterrent properties of directly compressed tablets [J]. *Int J Pharm*, 2016, 517(1/2):303-311.
- [23] MEI X H, ETZLER F M, WANG Z R. Use of texture analysis to study hydrophilic solvent effects on the mechanical properties of hard gelatin capsules [J]. *Int J Pharm*, 2006, 324(2):128-135.
- [24] KUENTZ M, RÖTHLISBERGER D. Determination of the optimal amount of water in liquid-fill masses for hard gelatin capsules by means of texture analysis and experimental design [J]. *Int J Pharm*, 2002, 236(1/2):145-152.
- [25] GRAB S, ROHAN L C. A quantitative disintegration method for polymeric films [J]. *J Pharm Innov*, 2018, 13(4):321-329.
- [26] KHATRI P, DESAI D, MINKO T. On the plasticizing properties of divalproex sodium: physicochemical and spectroscopic characterization studies [J]. *Pharm Dev Technol*, 2019, 24(4):455-464.
- [27] JANTRAWUT P, BOONSERMSUKCHAROEN K, THIPNAN K, et al. Enhancement of antibacterial activity of orange oil in pectin thin film by microemulsion [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2018, 8(7):545-557.
- [28] MENG-LUND E, MUFF-WESTERGAARD C, SANDER C, et al. A mechanistic based approach for

- enhancing buccal mucoadhesion of chitosan [J]. Int J Pharm, 2014, 461(1/2): 280-285.
- [29] SINGH K, SURI R, TIWARY A K, et al. Chitosan films: crosslinking with EDTA modifies physicochemical and mechanical properties [J]. J Mater Sci Mater Med, 2012, 23(3): 687-695.
- [30] HAGESAETHER E, HIORTH M, SANDE S A. Mucoadhesion and drug permeability of free mixed films of pectin and chitosan: an *in vitro* and *ex vivo* study [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 71(2): 325-331.
- [31] CHO C H, HWANG K M, SEOK S H, et al. Preparation and characterization of high drug-loaded microgranules: particle sizing and mechanical properties [J]. Powder Technol, 2018, 326: 344-355.
- [32] THI T H H, LHAFIDI S, CARNEIRO S P, et al. Feasibility of a new process to produce fast disintegrating pellets as novel multiparticulate dosage for pediatric use [J]. Int J Pharm, 2015, 496(2): 842-849.
- [33] SRICHAN T, PHAECHAMUD T. Designing solvent exchange-induced *in situ* forming gel from aqueous insoluble polymers as matrix base for periodontitis treatment [J]. AAPS PharmSciTech, 2017, 18(1): 194-201.
- [34] PUND S, PAWAR S, GANGURDE S, et al. Transcutaneous delivery of leflunomide nanoemulgel: mechanistic investigation into physicochemical characteristics, *in vitro* anti-psoriatic and anti-melanoma activity [J]. Int J Pharm, 2015, 487(1/2): 148-156.
- [35] CALIXTO G, YOSHII A C, SILVA H R E, et al. Polyacrylic acid polymers hydrogels intended to topical drug delivery: preparation and characterization [J]. Pharm Dev Technol, 2015, 20(4): 490-496.
- [36] LU Z, FASSIHI R. Influence of colloidal silicon dioxide on gel strength, robustness, and adhesive properties of diclofenac gel formulation for topical application [J]. AAPS PharmSciTech, 2015, 16(3): 636-644.
- [37] RAI V K, YADAV N P, SINHA P, et al. Development of cellulosic polymer based gel of novel ternary mixture of miconazole nitrate for buccal delivery [J]. Carbohydr Polym, 2014, 103: 126-133.
- [38] HURLER J, ENGESLAND A, KERMANI B P, et al. Improved texture analysis for hydrogel characterization: gel cohesiveness, adhesiveness and hardness [J]. J Appl Polym Sci, 2012, 125(1): 180-188.
- [39] MEHER J G, YADAV N P, SAHU J J, et al. Determination of required hydrophilic-lipophilic balance of citronella oil and development of stable cream formulation [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2013, 39(10): 1540-1546.
- [40] BHAGURKAR A M, ANGAMUTHU M, PATIL H, et al. Development of an ointment formulation using hot-melt extrusion technology [J]. AAPS PharmSciTech, 2016, 17(1): 158-166.
- [41] YADAV N P, RAI V K, MISHRA N, et al. A novel approach for development and characterization of effective mosquito repellent cream formulation containing citronella oil [J]. Biomed Res Int, 2014, doi: 10.1155/2014/786084.
- [42] CILURZO F, SELMIN F, MINGHETTI P, et al. Injectability evaluation: an open issue [J]. AAPS PharmSciTech, 2011, 12(2): 604-609.
- [43] WATANABE I, HOSHI H, SATO M, et al. Rheological and adhesive properties to identify cohesive and dispersive ophthalmic viscosurgical devices [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2019, 67(3): 277-283.
- [44] 彭诗涛, 张先灵, 袁金凤, 等. 基于张仲景学术思想的炮附子4种炮制方法的比较研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(5): 716-721.
- [45] 陈彦琳, 周林, 杜杰, 等. 不同炮制方法制备附片的质构分析 [J]. 中国现代中药, 2015, 17(10): 1075-1077.
- [46] 畅柯飞. 不同加工方式对鹿茸制品物理化学特性的影响 [D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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): 996-1005.
- [50] 李磊, 沈岚, 王晓柠, 等. 基于软材物性参数的黄芪总皂苷生物黏附微丸的制备和黏附性能评价 [J]. 药学学报, 2019, 54(11): 2093-2099.
- [51] 孙阳恩, 李丽, 史兆松, 等. 阿胶凝胶强度标准化检测方法研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(12): 1750-1753.
- [52] 佟晔, 丁雪鹰, 高静, 等. 中药口崩片体外崩解时限测定方法的研究 [J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(7): 846-849.
- [53] PODCZECK F. Methods for the practical determination

- of the mechanical strength of tablets—from empiricism to science[J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1/2): 214-232.
- [54] 吕琳, 王国杰, 何晓明, 等. 生物黏附给药系统黏附性能的体外评价方法的研究进展[J]. *中国药师*, 2016, 19(9): 1752-1755.
- [55] 岳素荣, 贺吉香, 王剑. 高乌甲素凝胶贴膏的流变学研究[J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(7): 900-904.
- [56] REINEKE J, CHO D Y, DINGLE Y L, et al. Can bioadhesive nanoparticles allow for more effective particle uptake from the small intestine [J]. *J Control Release*, 2013, 170(3): 477-484.
- [57] PAWAR J, NARKHEDE R, AMIN P, et al. Design and evaluation of topical diclofenac sodium gel using hot melt extrusion technology as a continuous manufacturing process with Kolliphor® P407[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18(6): 2303-2315.
- [58] ICH. Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances [EB/OL]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q6a-specifications-test-procedures-and-acceptance-criteria-new-drug-substances-and-new-drug-products>, 2000-12-01/2020-01-05.
- [59] FDA. Container closure system for packaging human drugs and biologics [EB/OL]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging-human-drugs-and-biologics>, 1999-05/2020-01-05.
- [60] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 334.
- [61] THAPA P, THAPA R, CHOI D H, et al. Effects of pharmaceutical processes on the quality of ethylcellulose coated pellets: quality by design approach[J]. *Powder Technol*, 2018, 339: 25-38.
- [62] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 59-61.
- [责任编辑 刘德文]