基于QbD-PAT融合的片剂生产全链条智能化质量控制技术进展

曾上敏，秦斯民，丁立，周代营（广东食品药品职业学院，广东 广州 510520）

摘要：片剂作为口服固体制剂的主要剂型，其质量一致性与生产效率是医药工业4.0时代的核心需求。在仿制药一致性评价持续推进与智能化生产转型的背景下，质量源于设计（QbD）与过程分析技术（PAT）的深度融合，正推动片剂质量控制从传统的终端检测向全链条实时预测控制模式转变。本文系统综述了QbD-PAT融合驱动下片剂生产全链条的关键技术进展，涵盖智能响应型辅料开发与分子模拟辅助处方设计、连续化制粒-干燥集成系统与多尺度在线监控、压片工艺的微观结构调控与人工智能优化、以及纳米包衣材料的智能监测体系。重点分析了各环节关键技术的原理、应用现状与瓶颈问题，指出多模态数据融合、数字孪生模型验证、绿色工艺经济性等挑战，并对区块链溯源、仿生包衣材料、自学习数字孪生及碳中和生产等未来发展方向进行了展望。本文认为，构建片剂设计监控优化闭环智能生产体系，不仅是技术整合，更是一场从检测合规到设计保障的制药理念范式转移。

关键词：片剂生产；质量源于设计；过程分析技术；连续制造；智能辅料；数字孪生；人工智能；质量控制

中图分类号：R944.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）07-0553-08

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.07.011

Advances in Intelligent Quality Control Technologies for the Entire Tablet Production Chain Driven by QbD-PAT Integration

ZENG Shangmin, QIN Simin, DING Li, ZHOU Daiying (*Guangdong Vocational College of Food and Drug, Guangzhou, Guangdong* 510520, *China*)

ABSTRACT: As the dominant oral solid dosage form, tablets are facing core demands for consistent quality and high production efficiency in the era of Pharmaceutical Industry 4.0. Against the backdrop of continuous advancement of generic drug consistency evaluation and transformation toward intelligent manufacturing, the deep integration of Quality by Design (QbD) and Process Analytical Technology (PAT) is promoting a paradigm shift in tablet quality control from traditional end-product testing to full-chain real-time predictive control. This paper systematically reviews key technological advances across the whole tablet production chain driven by the integration of QbD and PAT, including intelligent responsive excipients and molecular simulation-assisted formulation design, continuous granulation-drying integrated systems with multi-scale online monitoring, microstructure regulation and AI-driven optimization of tableting processes, and intelligent monitoring systems for nano-coating materials. The principles, current applications, and bottlenecks of key technologies in each segment are analyzed. Challenges such as multi-modal data fusion, digital twin model verification, and economic viability of green processes are discussed. Future development directions, including blockchain traceability, biomimetic coating materials, self-learning digital twins and carbon-neutral manufacturing, are further prospected. This review holds that constructing a closed-loop intelligent manufacturing system integrating tablet design, monitoring and optimization is not merely technical integration, but a paradigm shift in pharmaceutical philosophy from compliance by testing to.

KEYWORDS: tablet production; Quality by Design (QbD); Process Analytical Technology (PAT); continuous manufacturing; intelligent excipients; digital twin; artificial intelligence; quality control

片剂凭借服用方便、剂量准确、稳定性好及生产成本较低等优势，占全球口服固体制剂市场的60%以上[1]。近年来，全球医药监管体系日益严格，尤其是仿制药质量和疗效一致性评价政策的深入实施[2-3]，对药品的批内均一性与批间一致性提出了更高要求。同时，以信息化、智能化为特征的医药

基金项目：《药物制剂技术》数字资源课程建设（CSDP24LF1G448）；广东省2024年度学习型社会建设（继续教育）质量提升工程项目（JXJYGC2024G358）

作者简介：曾上敏，助理实验师，研究方向：药品生产的工艺开发与质量控制，E-mail：625740365@qq.com

工业4.0转型正在深刻改变药品生产模式。在此背景下，传统依赖经验的试错法研发与终端检测为主的质量控制模式已难以满足质量与效率的双重要求。

质量源于设计（QbD）作为一种系统的研发理念，强调通过预先定义目标产品的关键质量属性（CQAs），识别关键物料属性（CMAs）与关键工艺参数（CPPs）之间的内在联系，从而在设计阶段构建稳健的工艺设计空间[4-8]。过程分析技术（PAT）则是通过实时、在线监测原材料、中间体及过程的关键质量与性能指标，以实现过程理解、分析与控制的技术体系[9-11]。QbD为PAT的实施提供了科学目标与设计空间指导，而PAT为QbD理念的落地提供了实时数据与动态调控手段[12-15]。二者的深度融合，已成为解决片剂生产工艺黑箱与数据孤岛问题的关键路径，是实现生产从经验驱动向科学驱动、从离线检验向在线预测控制转变的核心。

2020年以来，随着人工智能、分子模拟、新型材料及传感器技术的突破[16-24]，片剂生产正进入分子设计-过程调控-智能闭环的新阶段。技术创新已覆盖处方设计、物料处理、制粒、干燥、压片、包衣至成品的全链条。然而，当前研究多集中于单一单元操作的改进，缺乏从全链条整合视角进行系统梳理。本文从多尺度整合与全链条协同的角度，系统构建QbD-PAT融合的技术框架，综述从处方辅料的微观相互作用、颗粒与片剂的微观结构调控，到最终产品CQAs的宏观表现之间的关联机制与前沿进展。本文认为，当前片剂智能制造的瓶颈不仅在于单一技术，更在于多尺度数据的有效关联与知识体系的系统构建，这正是本文试图剖析和展望的核心。

1 QbD-PAT融合的全链条技术框架升级

新一代QbD-PAT融合技术框架在传统设计-监控-控制体系基础上，融入多尺度数据融合层与知识管理循环，形成预测性、协同性、自适应性更强的四维闭环系统。该框架以量子化学计算（如密度泛函理论）和分子动力学模拟为起点[25-27]，在纳秒级时间尺度预测辅料-药物相互作用；中游生产环节集成激光粒度仪、拉曼光谱、近红外光谱（NIRS）、太赫兹时域光谱（THz-TDS）等多种PAT工具[29-35]，构建覆盖纳米至毫米级别的多尺度实时监测网络；下游通过数字孪生模型基于实时工艺数据进行虚拟调试与优化，并借助强化学习等AI算法实现自适应控制[36-37]；全过程产生的数据、模型与决策知识沉淀为可复用的工艺知识图谱，用于持续改进与新产品开发。

与传统框架相比，升级后的体系具有以下特征：（1）预测性增强：通过分子模拟可在实验前预测辅料相容性[38-39]。（2）协同性提升：采用OPC UA等标准化协议实现不同制造商PAT设备间的数据互通，打破了数据孤岛[40]。（3）具备自优化能力：引入深度Q网络（DQN）等强化学习算法，可基于实时反馈自主调整压片压力等关键参数[41]。

值得注意的是，这一框架的落地面临两大核心挑战：一是多尺度数据融合的实践难题，即如何将分子模拟的微观数据与产线传感器的宏观数据进行有效关联与解析；二是知识管理循环的构建，这意味着智能制造不仅是技术系统的升级，更是企业知识系统的重塑，关乎隐性经验的显性化与传承。

2 处方设计：智能辅料、分子模拟与多尺度粒径控制

2.1 智能辅料发展的三维体系

药用辅料研发正沿设计精密化、材料功能化、控制智能化3个维度演进，从惰性载体转变为可主动调控药物释放、适配先进制剂技术、支持实时监控的功能材料。

2.1.1 设计精密化　从经验筛选到理性构建其核心是从经验试错转向基于机理与计算预测的理性设计。主要依托以下路径：计算驱动的前瞻性设计：利用分子模拟、人工智能预测辅料－药物相容性。例如，通过计算化学设计介孔硅材料的孔径与表面化学，以优化其对难溶性药物的装载与释放行为[42]。QbD框架的系统应用：在明确目标产品概况（TPP）与关键质量属性（CQAs）的基础上，系统研究并界定辅料的关键物料属性（CMAs），建立其与工艺参数及最终产品性能之间的定量关系[43]。

2.1.2 材料功能化　从单一功能到智能响应与定制适配 包括使辅料具备内生智能与先进剂型适配性。内生智能化：使辅料感知并响应生理信号（如pH、酶）。例如，经Mg修饰的介孔硅可优化不同pH下的药物释放行为[44]；pH响应型明胶复合载体实现了对药物释放速度的精准程序化控制[45]。剂型适配化：辅料开发与3D打印（如FDM技术）等尖端制剂技术深度耦合。智能聚合物（如聚乙烯醇PVA）、共处理辅料因其优异的成型性、缓释特性，成为实

现个性化剂型的核心材料[46-47]。

2.1.3 控制智能化　从终端检验到过程可视化与实时质控其核心在于将辅料本身与过程分析技术（PAT）相结合，实现生产过程的可视化。例如，在连续湿法制粒线上实施模型预测控制（MPC），通过评估实时数据来改进制造过程[48]；通过近红外（NIR）光谱实时监测制剂过程中的结晶多晶型转变[49]；近红外透射光谱法为快速精确定量API含量和实时质量控制提供了有力工具[50]。

智能辅料的演进是设计精密化、材料功能化与控制智能化协同的系统工程。然而，其发展仍面临挑战：一方面，长余辉材料等新型智能辅料的长期稳定性与安全性需深入验证；另一方面，高性能往往伴随高成本，经济性平衡是制约其产业化应用的关键。未来需在创新与成本之间找到平衡点，才能使其真正惠及个性化医疗。

2.2 基于分子模拟与实验的辅料相容性评价与处方优化

基于分子模拟与实验的辅料相容性评价是科学处方优化的关键基础。分子模拟从原子尺度揭示药物与辅料间相互作用的潜在机制[51]，能够前瞻性地预测相容性趋势。然而，模拟预测需经由差示扫描量热法（DSC）、X射线衍射（XRD）等实验技术进行定量验证与校准[49]。在此基础上的处方优化，在明确各辅料功能边界后，采用实验设计（DoE）等QbD工具，可协同调控多个关键质量属性，最终得到稳健处方[52]。

分子模拟将处方筛选从试错推向预测，意义重大。但必须指出，目前模拟的准确性严重依赖力场参数和模型简化，对于复杂多组分体系尤为如此。因此，模拟指导实验，实验校正模拟的迭代循环至关重要，这也是QbD理念中设计空间得以科学探索的基础。

2.3 原料药与辅料粒径的在线表征与智能混合系统

原料药与辅料粒径的在线监测正向智能化、区分性方向发展。以智能成像结合人工智能（如深度学习算法）为代表的技术已能初步实现对混合粉末中不同组分颗粒的同步区分与粒径分析[53]。在智能混合环节，近红外光谱（NIRS）和拉曼光谱被广泛用于实时监测粉末中的API浓度分布，机器视觉结合人工智能的方法也展现出巨大潜力[54]。

尽管技术进步显著，该领域仍面临现实挑战：一是技术瓶颈，复杂环境中对极小颗粒（<50 μm）、高浓度或粘性物料的稳定高精度识别仍存在困难；二是模型通用性与成本，AI模型依赖大量特定物料标注数据，迁移能力不足，且高精度在线设备的初期投资高昂。未来的突破将依赖于多模态传感融合与先进控制算法的深度集成，最终构建从实时感知到自适应闭环调控的完整智能混合系统。

3 制粒与干燥：连续化集成、新型工艺与PAT监控

传统批次制粒-干燥过程依赖人工经验，工艺参数调控滞后，易导致批内不均一、能耗高、晶型转化不可控等问题。通过连续化集成与在线PAT监测（如NIRS、拉曼），实现颗粒粒径、水分、晶型的实时调控，提升工艺稳健性与能效；当前，该环节仍面临多传感器数据融合实时性不足、模型泛化能力有限以及设备清洗与产品切换效率低等问题。针对这些挑战，可通过开发轻量化边缘计算数据融合系统、建立跨产品工艺知识库以提升模型适应性，并推广模块化设备设计以实现快速清洗与换型，从而系统提升连续化生产的稳健性与灵活性。

3.1 连续化制粒技术的工业突破与优势

连续化制粒技术通过将传统分步、间歇的批次生产改造为一体化、自动化的连续流程，实现了生产过程的精准稳态控制，在提升效率、降低成本的同时，凭借全流程密闭和在线监控确保了产品质量的极高均一性[48,55-56]。与传统批量生产相比，连续化制粒在经济效益建模中的成本大幅降低[57]。

为充分发挥其闭环控制优势，在线粒径及水分检测技术（如近红外光谱）通常直接集成于关键工艺节点，对颗粒进行实时、无损测量。例如，通过偏最小二乘回归开发的在线近红外光谱方法，可用于连续湿法制粒及流化床干燥过程中预测干燥颗粒的粒度分布[58]。

连续化不仅是设备的物理连接，更是工艺哲学的改变，其核心追求是在动态稳态下实现质量的恒常性。这种生产-监测-调控一体化模式，将质量控制点从终端前移至制造源头，代表了精益生产与质量源于设计理念的深度融合。

3.2 新型干燥技术与晶型精准调控

干燥工艺是决定药物晶型、固态形式及最终产品稳定性的关键环节。现代干燥技术正通过提升效率与精准控制推动发展。研究表明，真空转鼓干燥（VDD）技术在固化纳米晶悬浮液时，相比传统喷雾干燥，能产生具有更优流动性与可压片性的粉

末[59]。同时，通过冷冻干燥技术处理糖类辅料可以将其转化为无定形态，显著改善粉末的成型性[60]。

晶型调控需根据目标产品性能需求来精准选择并优化工艺。喷雾干燥（SD）是制备无定形固体分散体的常用策略，但需关注储存期的再结晶风险[61]。真空鼓干燥（VDD）对于需保持纳米晶态的药物展现出独特优势[59]。更高层次的整合在于将固态形式的“设计”与片剂制备过程系统性整合，例如采用共振声学湿法制粒（RAG）在制粒单元中同步完成共晶的形成[62]。因此，片剂生产中的晶型精准调控，实质上是一项以QbD为理念，贯穿技术选型、参数控制与系统集成的系统工程。

3.3 制粒-干燥过程的PAT在线监测体系

实现连续化制粒-干燥单元稳定、高质量运行的核心，在于构建一个与工艺流程深度耦合的过程分析技术（PAT）在线监控体系。该体系始于1个多源集成的原位感知网络：近红外光谱（NIRS）负责追踪颗粒的物理状态（如粒径与水分）[58]；拉曼光谱在线监测药物晶型与无定形态的转化[63]。为提升可靠性，体系引入正交监控策略，如将NIRS数据与基于物料平衡的机理模型预测值交叉验证[64]。最终，所有实时信息汇入智能控制闭环，基于模型预测控制等算法前瞻性地调整工艺参数，将质量控制从离线检验、事后纠偏转变为在线感知、实时调控。

4 压片工艺：数字孪生、实时释放与智能模具的系统整合

在压片工艺中，传统模式依赖试错实验调整参数，难以实时监测片剂内部微观结构，导致质量缺陷往往在终端才被发现；而QbD-PAT融合通过数字孪生实现虚拟工艺优化，并借助实时释放策略（RTRT）结合过程分析技术实现质量在线预测与分流控制。然而，该模式仍面临数字孪生模型精度受物料变异影响、实时释放系统法规认可尚待推进等挑战。为此，需通过加强物料属性数据库建设、推动监管机构参与实时放行标准制定，并开展真实世界数据验证，系统提升压片工艺的精确性、合规性与可靠性。

4.1 基于数字孪生的虚拟设计与工艺优化

传统压片工艺开发严重依赖试错实验，而新一代配方-工艺-产品一体化设计方法基于数字孪生框架。例如，针对连续直压工艺构建高保真数字孪生体，可采用混合流程建模方法，实现对片剂关键质量属性的精准预测与工艺空间探索[65]。更进一步，基于物理的仿真模型与机器学习代理模型的结合，为工艺优化提供了强大动力，使得在虚拟环境中快速锁定最优工艺参数成为可能[48]。

这种仿真生成数据，模型提供预测的范式，能显著缩短研发周期。然而，构建高保真度的工业级数字孪生投入巨大，且模型预测精度仍需持续提高，这是其规模化应用前必须跨越的鸿沟。

4.2 面向连续制造的数字实时释放策略

在连续压片生产中，实现实时放行测试是保障质量与效率的核心。1项现代数字实时放行测试（RTRT）策略的关键在于利用停留时间分布（RTD）模型与物料追踪算法，将生产线各单元的在线PAT传感器数据，准确关联到每颗特定片剂的生产履历上，从而完全取代传统的离线抽样检验[66]。

在此框架下，基于近红外光谱等PAT工具的实时成分监控与分流策略成为至关重要的执行层控制手段。例如，通过集成在压片机加料架上的NIR光谱仪对粉末混合物的API含量进行实时监测，并结合RTD模型预测最终片剂含量，当系统预测到含量将超出规格时，可提前触发分流器，精准剔除不符合质量预期的片剂[67]。这种监测-预测-执行的闭环控制，将质量控制点从最终成品前移至压片过程本身，代表了质量控制范式的根本性变革。

4.3 智能模具系统与过程联动控制

为实现高质量连续生产，压片工段的硬件系统需向智能化演进。现代压片机通过集成传感器、位移传感器以及先进的原位光谱探头（如近红外或拉曼光谱），构成一个全方位的感知网络。研究已实现在压片机内部对低剂量配方的粉末和压出片剂进行实时、空间分辨的光谱监测[68]。这些实时数据流不仅用于在线质量监控与分流[67]，更能反馈至工艺数字孪生模型中进行自学习优化，或直接通过机器学习算法调整压片力、速度等关键参数[48]。最终，形成一个自适应、自优化的压片智能单元，并与上下游工序联动，共同构成连续固体制剂智能制造系统。

5 包衣环节：纳米材料、流变学建模与智能监测

在包衣环节，传统生产方式依赖操作员经验控制厚度与均匀性，难以实时监测成膜过程，易出现色差、粘片与破裂等缺陷；而QbD-PAT融合则通过多模态过程分析技术（如近红外与高光谱成像）实

现厚度、成分与成膜质量的实时监测与闭环调控。然而，该环节仍面临复杂配方多变量耦合调控困难、纳米材料分散稳定性不足及易发生阻塞等技术瓶颈。为此，需开发基于机器学习的多变量优化算法，结合流变学-PAT联用预警系统实时监控与调节，并研发新型抗阻塞纳米复合包衣材料，以系统提升包衣工艺的精准性、稳定性和成品质量一致性。

5.1 基于纳米材料与流变学原理的包衣液精准控制

现代包衣技术的核心挑战之一在于实现纳米尺度包衣材料的精准制备。研究表明，采用连续流化学方法可更优地控制载药纳米粒子（如PLGA）的尺寸与均一性[69]。当纳米材料分散于包衣液基质中时，其与基质的相互作用深刻影响流变学行为。通过调控二氧化硅纳米粒子的特性，可以有效地调节包衣液的黏度，表现出剪切稀化特性[70]。更深层次的机理揭示，包衣过程本质上是高分子-纳米粒子复合体系在固液界面受限空间内的复杂流动与成膜过程。模拟研究指出，当纳米粒子体积分数达到阈值时，整个复合体系会进入“阻塞”状态[71]；为应对纳米粒子体系的阻塞风险，过程分析技术（PAT）提供了从监测到调控的闭环解决方案。通过在线流变仪、近红外/拉曼光谱实时追踪黏度与粒子聚集状态，可预警阻塞趋势；进一步结合模型预测控制（MPC）动态调节工艺参数（如添加速率、剪切速率），预防体系进入阻塞状态；同时利用高光谱成像实时监测成膜均匀性，及时发现因阻塞导致的缺陷。PAT的集成应用实现了从经验控制到数据驱动的精准调控，有效缓解纳米复合体系的阻塞问题。这提醒我们，在包衣液配方设计与工艺参数设置时，必须考虑纳米材料浓度、高分子链缠结度与界面剪切场的耦合效应，避免因微观结构的“阻塞”导致宏观成膜不均匀。

5.2 多模态过程分析技术（PAT）与智能监测闭环系统

为实现包衣质量的实时、无损与全面监控，多模态PAT的联用已成为智能化制药生产的必然选择。近红外光谱（NIRS）因其非破坏性和快速分析的优点，被广泛应用于实时监测药物活性成分含量、混合均匀度及水分含量等关键参数[72]。多模态PAT的先进性进一步体现在对复杂信息的同步获取与融合解析上。例如，新兴的多模态传感策略通过多种信号输出模式的相互验证与补充，来提升检测可靠性[73]。这种理念可借鉴至工业包衣过程：将在线拉曼光谱、高光谱成像与实时机器视觉等多种PAT工具同步联用[74]。随后，利用多元统计模型或机器学习算法对产生的多源、高维数据进行深度融合与解析，构建的智能控制系统能够实时洞察包衣膜形成过程中的细微异常，并自动反馈调节喷液速率、雾化压力等关键工艺参数，最终实现产品质量的实时放行。

包衣过程的异质性和复杂性决定了单一传感器难以全面把控。多模态PAT联用如同为包衣锅安装了“多光谱眼睛”。其核心挑战在于多源异构数据的实时融合与解析。通过数据融合驱动实时参数调整，真正实现了从“监测”到“控制”的闭环。

6 挑战与未来展望

6.1 当前面临的关键技术瓶颈

尽管QbD-PAT融合取得了显著进展，但在实现全链条智能化控制的道路上仍面临核心挑战。（1）多尺度数据融合难度大：当前生产链条中，从分子模拟到设备传感的多源、跨尺度数据仍呈孤岛状态，其深度融合与统一解析机制的缺乏，严重制约了全链条知识系统的构建。应对这一挑战，关键在于建立统一的数据标准架构（如OPC UA）并发展联邦学习、知识图谱等智能融合算法，这正是实现人工智能驱动的多尺度数据融合与知识构建必须夯实的底层基础。（2）数字孪生模型验证与落地成本高：构建高保真度的工业级数字孪生系统投入巨大，且模型与实际生产的预测偏差率仍需进一步降低。为突破此瓶颈，需通过模块化建模、数字线程与在线学习技术的结合，打造可自适应校准、持续迭代的高可信孪生体，这直接支撑着“高保真、自进化数字孪生系统”从概念走向工业级应用。（3）智能工艺的经济性平衡难题：先进绿色工艺（如连续制造、纳米包衣）虽具质量与可持续优势，但其较高的初始投资与运行成本仍是规模化应用的核心经济性壁垒。解决这一难题，须从工艺集成设计、规模化生产优化及全生命周期评价入手，系统性地提升其综合经济效益，这构成了绿色集约化与可持续生产体系能否成功落地的决定性因素。（4）复合型人才与知识管理缺失：智能化转型深层次依赖于制药-数据-工程复合型人才的供给，以及将隐性工艺经验转化为可传承、可迭代数字知识的能力。应对这根本性挑战，必须构建跨学科融合的人才培养体系，并依托知识管理平台与数字孪生培训系统，实现组织知识

的数字化沉淀与持续演进，这无疑是培育跨学科组织与数字化知识生态、支撑产业长期创新活力的基石。

6.2 未来发展方向

面向未来，片剂生产技术将向以下方向深化发展。(1)区块链赋能全流程质量溯源：利用区块链技术不可篡改、可追溯的特性，实现从原料药、辅料到成品片剂的全链条数据上链，极大提升供应链透明度和监管效率。(2)仿生智能包衣材料：模拟细胞膜等生物结构，开发磷脂-多糖复合包衣等仿生材料，实现药物的主动靶向递送和更智能的生理响应释放。(3)自学习与协同进化数字孪生：结合联邦学习等隐私计算算法，在保障各工厂数据隐私的前提下，实现多生产基地数据的协同训练，使数字孪生模型能够实时自更新、自优化，可能催生制药工业大脑的雏形。(4)人工智能深度融合与自主决策：AI将更深层次地参与工艺优化决策，从参数预测走向根因分析、故障自诊断与工艺自主寻优，驱动片剂生产从智能制造迈向自主制造。(5)碳中和与绿色可持续生产：通过集成光伏供电、有机溶剂高效回收、余热利用等技术，系统降低片剂生产全过程的单位产品碳排放量，响应全球可持续发展倡议。

7 结论

质量源于设计(QbD)与过程分析技术(PAT)的深度融合，正引领片剂生产进入精准化、智能化、集成化的新纪元。从分子模拟辅助的处方设计，到连续化制粒干燥的集成与监控，从AI驱动的压片工艺自适应优化，到多模态监测的包衣质量控制，技术创新已系统性地贯穿生产全链条。QbD-PAT融合体系通过将质量保障前置于设计、并实现在生产过程中的实时预测与动态调控，极大地增强了产品质量的一致性、工艺的稳健性与生产的效率。当前，该领域的发展已超越单一技术突破阶段，进入需要系统整合、知识管理和跨学科协同的新阶段。未来，需要进一步强化产学研用协同创新机制，重点攻克多模态数据融合、高精度数字孪生验证、绿色工艺降本等关键技术瓶颈，加速前沿技术向工业化生产的转化。随着数字孪生、区块链、人工智能等技术的成熟与深度应用，片剂生产将最终实现从智能制造向自主制造的跨越，为全球医药工业的高质量与可持续发展提供核心动力。

参考文献

[1] 本刊编辑部.2025中国制药行业片剂生产设备调研分析：数智化转型驱动下的效率升级与工艺创新[J].流程工业，2025(8)：48-55.

[2] 李强，马昌豪，段书涛，等.通过仿制药质量和疗效一致性评价药品上市后监管策略的分析研究[J].食品与药品，2025，27(3)：255-260.

[3] 王淼，王旭涛，李玉莹，等.一致性评价对中国仿制药行业的影响[J].中国医药工业杂志，2024，55(11)：1583-1588.

[4] Birla D，Khandale N，Bashir B，*et al*.Application of quality by design in optimization of nanoformulations：principle，perspectives and practices[J].Drug Deliv Transl Res，2025，15(3)：798-830.

[5] Zagalo D M，Silva B M A，Silva C，*et al*.A quality by design (QbD) approach in pharmaceutical development of lipid-based nanosystems：a systematic review[J].J Drug Deliv Sci Technol，2022，70：103207.

[6] 李楠，邓艳平.基于质量源于设计(QbD)制备大黄素固体脂质纳米粒[J].中草药，2024，55(7)：2216-2226.

[7] 徐冰，乔延江，杜守颖，等.高品质中药制剂“物料-工艺-装备”协同智能设计[J].中国中药杂志，2023，48(15)：3977-3987.

[8] 刘伯石，王增明，张慧，等.“质量源于设计”在3D打印法制备对乙酰氨基酚缓释片中的应用[J].药学学报，2020，55(11)：2719-2727.

[9] 周国铭，李文龙.从过程分析技术到药物连续制造[J].流程工业，2024(10)：24-28.

[10] Huang Y S，Medina-González S，Straiton B，*et al*.Real-time monitoring of powder mass flowrates for plant-wide control of a continuous direct compaction tablet manufacturing process[J].J Pharm Sci，2022，111(1)：69-81.

[11] Hetrick E M，Shi Z Q，Harms Z D，*et al*.Sample mass estimate for the use of near-infrared and Raman spectroscopy to monitor content uniformity in a tablet press feed frame of a drug product continuous manufacturing process[J].Appl Spectrosc，2021，75(2)：216-224.

[12] Wang X P，Tian Y，Zhang S，*et al*.Real-time droplet size analysis using laser micrometer as a process analytical technology tool for continuous dripping process[J].Eng Life Sci，2022，22(9)：594-604.

[13] Domokos A，Pusztai É，Madarász L，*et al*.Combination of PAT and mechanistic modeling tools in a fully continuous powder to granule line：rapid and deep process understanding[J].Powder Technol，2021，388：70-81.

[14] Moreno M，Ganesh S，Shah Y D，*et al*.Sensor network robustness using model-based data reconciliation for continuous tablet manufacturing[J].J Pharm Sci，2019，108(8)：2599-2612.

[15] Jung E A，Park Y J，Kim J E.Application of continuous manufacturing for solid oral dosage forms[J].J Pharm Investig，2023，53(4)：457-474.

[16] Katiyar R S，Jha P K.Phase behavior of aqueous polyacrylic acid solutions using atomistic molecular dynamics simulations of model oligomers[J].Polymer，2017，114：266-276.

[17] Wei Q H，Zhang Y F，Wang Y N，*et al*.A molecular dynamic simulation method to elucidate the interaction mechanism of nano-SiO_2

in polymer blends[J].J Mater Sci,2017,52(21):12889-12901.
[18] 杨帆.离子液体对生物大分子结构稳定性影响的分子模拟研究[D].济南:山东大学,2021.
[19] Kim H, Abeysirigunawarden S C, Chen K, *et al*. Protein-guided RNA dynamics during early ribosome assembly[J].Nature,2014,506(7488):334-338.
[20] 马嘉虹.人工智能技术与新型智能复合材料的深度融合主题国际态势分析[J].高科技与产业化,2020,26(11):42-48.
[21] 肖荣平,刘宪如,张新.制药企业智能化转型:AMT技术应用趋势[J].流程工业,2025(10):22-25.
[22] 王洁敏,王雄飞,王静,等.新型材料在脉冲释药系统中的应用进展[J].中国医药工业杂志,2016,47(5):643-647.
[23] 鄢寒,黄月英,沈一唯,等.无定型固体分散体载体及制备技术研究进展[J].中国新药杂志,2017,26(4):427-432.
[24] Page S, Maurer R, Wyttenbach N.Structured development approach for amorphous systems [M]. Formulating Poorly Water Soluble Drugs.Cham:Springer International Publishing,2016:329-382.
[25] Mazurek A H, Szeleszczuk Ł.Current status of quantum chemical studies of cyclodextrin host-guest complexes[J].Molecules,2022,27(12):3874.
[26] 董露遥,程艺,孙长山,等.分子模拟在环糊精包合物研究中的应用[J].中国药学杂志,2025,60(11):1110-1117.
[27] Sahra K, Kadri M, Berredjem M, *et al*.Characterization of inclusion interaction between acylsulfonamide and β-cyclodextrin: experimentally and molecular modeling studies[J].Russ J Phys Chem A,2022,96(14):3149-3160.
[28] Deng C Y, Cao C, Zhang Y Y, *et al*. Formation and stabilization mechanism of β-cyclodextrin inclusion complex with C10 aroma molecules[J].Food Hydrocoll,2022,123:107013.
[29] Dubey J, Rajyaguru B, Vankawala K, *et al*.Development and validation of new analytical method for the determination of particle size distribution in empagliflozin using laser-based particle size analyzer[J].J Adv Med Pharm Sci,2025,27(11):65-74.
[30] 寻明金,冯中,张贵民,等.激光粒度仪测定单硝酸异山梨酯缓释片中间产品粒度的方法学研究[J].药学研究,2020,39(4):213-216.
[31] 杨璐冰,钱广生,刘峰,等.激光散射法测定妥布霉素地塞米松滴眼液及其原料药地塞米松的粒度分布[J].华西药学杂志,2024,39(4):422-426.
[32] Vo A, Feng X, Smith W C, *et al*.Analyzing ophthalmic suspension particle size distributions using laser diffraction: placebo background subtraction method[J].Int J Pharm,2021,598:120401.
[33] 王悦,韩苗苗,范慧红,等.采用拉曼光谱成像法测定胰激肽原酶肠溶片的包衣厚度[J].中国药事,2025,39(11):1265-1271.
[34] Abdalla Y, McCoubrey L E, Ferraro F, *et al*. Machine learning of Raman spectra predicts drug release from polysaccharide coatings for targeted colonic delivery[J].J Control Release,2024,374:103-111.
[35] Anuschek M, Skelbæk-Pedersen A L, Skibsted E, *et al*.THz-TDS as a PAT tool for monitoring blend homogeneity in pharmaceutical manufacturing of solid oral dosage forms: a proof-of-concept study [J].Int J Pharm,2024,662:124534.
[36] Shahab M A, Stover N M, Al-Mahayni H, *et al*.End-to-end digital twin software for continuous mRNA manufacturing[J].Int J Pharm,2025,686:126301.
[37] Moreno-Benito M, Lee K T, Kaydanov D, *et al*.Digital twin of a continuous direct compression line for drug product and process design using a hybrid flowsheet modelling approach[J].Int J Pharm,2022,628:122336.
[38] Feng M F, Tian Y T, Zhang Y Y, *et al*.Experimental screening and molecular dynamics simulation study on wetting agent in dry suspension[J].J Drug Deliv Sci Technol,2024,95:105513.
[39] Schammé B, Couvrat N, Tognetti V, *et al*.Investigation of drug-excipient interactions in biclotymol amorphous solid dispersions [J].Mol Pharmaceutics,2018,15(3):1112-1125.
[40] Bauer H, Höppner S, Iatrou C, *et al*. Hardware implementation of an OPC UA server for industrial field devices[J].IEEE Trans Very Large Scale Integr VLSI Syst,2021,29(11):1998-2002.
[41] Huang S H, Mo G Y, Jing S K, *et al*.Digital twin-driven self-adaptive reconfiguration planning method of smart manufacturing systems using game theory and deep Q-network for industry 5.0[J].J Ind Inf Integr,2025,47:100901.
[42] Katsiotis C S, Åhlén M, Strømme M, *et al*.3D-printed mesoporous carrier system for delivery of poorly soluble drugs[J].Pharmaceutics,2021,13(7):1096.
[43] Singh L, Sharma V.Implementation of quality by design principles for the evolution of optimized sustained release drug delivery system[J].Drug Deliv Lett,2021,11(3):233-247.
[44] Trendafilova I, Lazarova H, Chimshirova R, *et al*.Novel kaempferol delivery systems based on Mg-containing MCM-41 mesoporous silicas[J].J Solid State Chem,2021,301:122323.
[45] Yu B, Shi R P, Liu C L, *et al*.pH-responsive gelatin polymer-coated silica-based mesoporous composites for the sustained-release of indomethacin[J].Heliyon,2023,9(3):e13705.
[46] Das A K, Ansary A, Sahariah B J, *et al*.Pharmaceutical excipients: Metamorphosis from conventional formulation to 3D printing[J].Bioprinting,2025,52:e00454.
[47] Couți N, Porfire A, Iovanov R, *et al*.Polyvinyl alcohol, a versatile excipient for pharmaceutical 3D printing[J]. Polymers, 2024, 16(4):517.
[48] Jelsch M, Roggo Y, Brewer M, *et al*.Advanced process automation of a pharmaceutical continuous wet granulation line: Perspectives on the application of a model predictive control from solid feeders to dryer[J].Powder Technol,2023,429:118936.
[49] Otsuka M. Advances in pharmaceutical manufacturing process management-from physical pharmaceutics to automatic pharmaceutical production[J].Yakugaku Zasshi,2021,141(12):1343-1357.
[50] Inoue M, Taniguchi E, Sano J.Real-time total content uniformity assessment of solid dosage forms using near-infrared transmission spectroscopy[J].Anal Chem,2025,97(11):6111-6117.
[51] Li C X, Wang J X, Le Y, *et al*.Studies of bicalutamide-excipients interaction by combination of molecular docking and molecular

dynamics simulation[J].Mol Pharmaceutics,2013,10(6):2362-2369.
[52] Bak Y W,Woo M R,Cho H J,*et al*.Advanced QbD-based process optimization of clopidogrel tablets with insights into industrial manufacturing design[J].Pharmaceutics,2025,17(5):659.
[53] Kúlnai Á,Ficzere M,Nagy B,*et al*.Real-time component-based particle size measurement and dissolution prediction during continuous powder feeding using machine vision and artificial intelligence-based object detection[J].Eur J Pharm Sci,2025,209:107080.
[54] Rangel-Gil R S,Nasrala-Álvarez J M,Romañach R J,*et al*.Blend uniformity monitoring in a continuous manufacturing mixing process for a low-dosage formulation using a stream sampler and near infrared spectroscopy[J].Int J Pharm,2024,661:124478.
[55] Sierra-Vega N O,Román-Ospino A,Scicolone J,*et al*.Assessment of blend uniformity in a continuous tablet manufacturing process[J].Int J Pharm,2019,560:322-333.
[56] 熊静,王熠璐,李军军,等.一种制粒、干燥、整粒和总混连续化生产一体机的研制及应用[J].机电信息,2022(24):52-55.
[57] 杨广迪,敖歌,陈杨,等.湿法制粒与连续制造技术的整合与创新:在线检测、建模及工艺放大的研究进展[J].中国中药杂志,2025,50(6):1484-1495.
[58] Pauli V,Roggo Y,Kleinebudde P,*et al*.Real-time monitoring of particle size distribution in a continuous granulation and drying process by near infrared spectroscopy[J].Eur J Pharm Biopharm,2019,141:90-99.
[59] Schönfeld B,Sundermann J,Keller B L,*et al*.Transformation of ABT-199 nanocrystal suspensions into a redispersible drug product:impact of vacuum drum drying,spray drying and tableting on re-nanodispersibility[J].Pharmaceutics,2024,16(6):782.
[60] 邹学哲,邓红,吴嘉琳,等.基于变异系数权重法评价3种干燥方式对铁皮石斛多糖理化性质的影响[J].广东药科大学学报,2023,39(4):87-92.
[61] Yu D Y,Li M,Hoag S W,*et al*.Understanding excipient-induced crystallization of spray-dried amorphous solid dispersion[J].J Pharm Sci,2025,114(1):234-244.
[62] Tanaka R,Osotprasit S,Peerapattana J,*et al*.Complete cocrystal formation during resonant acoustic wet granulation:effect of granulation liquids[J].Pharmaceutics,2021,13(1):56.
[63] Svoboda R,Koutná N,Hynková M,*et al*.*In situ* Raman spectroscopy as a valuable tool for monitoring crystallization kinetics in molecular glasses[J].Molecules,2024,29(19):4769.
[64] Kiricenko K,Klinken S,Kleinebudde P.Proof of a LOD prediction model with orthogonal PAT methods in continuous wet granulation and drying[J].J Pharm Sci,2025,114(1):176-184.
[65] Jajcevic D,Remmelgas J,Toson P,*et al*.Development of a high-fidelity digital twin using the discrete element method for a continuous direct compression process.Part 1.Calibration workflow[J].Int J Pharm,2024,666:124796.
[66] Celikovic S,Rehrl J,Fraga R M,*et al*.A modern strategy for digital real-time release testing in continuous tablet manufacturing[J].Eur J Pharm Biopharm,2025,211:114700.
[67] Ryckaert A,Cannon M,De Beer T,*et al*.Tablet diversion strategy based on in-line NIR tablet press feed frame measurements[J].Int J Pharm,2025,670:125212.
[68] Ortega-Zúñiga C A,Román-Ospino A D,Gupta S,*et al*.Real-time monitoring of small changes in powder blends and ejected tablets in a low-dose formulation with 1%w/w of active pharmaceutical ingredient using Raman and near-infrared spatially resolved spectroscopy within a tablet press[J].Int J Pharm,2025,670:125165.
[69] Ackerley S F.Systematically probing nanoparticle synthesis and design for encapsulation of therapeutics and imaging agents[D].London:University College London,2024.
[70] Li X P,Ma L J,Zhou Y,*et al*.Rheological behavior and solution pH response properties of nanoparticle-regulated low surface tension systems[J].J Chem Phys,2024,161(5):054505.
[71] Liu H,An L J,Ruan Y J,*et al*.Flow behavior of entangled polymer nanoparticle composites in a nanotube:insights into jamming state[J].Macromol Rapid Commun,2024,45(12):2400019.
[72] Funatsu K.Monitoring and controlling in continuous manufacturing process[M].Drug Development Supported by Informatics.Singapore:Springer Nature Singapore,2024:323-333.
[73] Lv L R,Tao Q,Kuang Y J,*et al*.A novel multimodal aptasensor for Patulin detection in fruit products based on high-performance RuMOF@hydrogel and versatile pericarp-derived carbonized polymer dots[J].Food Chem,2024,461:140930.
[74] 张冉,李梦,余卫勇,等.药物包衣操作的在线检测技术及过程模拟研究进展[J].中国医药工业杂志,2023,54(8):1174-1181.

(收稿日期:2026-01-02;在线出版日期:2026-05-22)