药物包衣操作的在线检测技术及过程模拟研究进展

张　冉[1]，李　梦[1]，余卫勇[2]，王学重[1]，吴　韬[1]*
（1. 北京石油化工学院新材料与化工学院，恩泽生物质精细化工北京市重点实验室，北京 102617；
2. 北京石油化工学院人工智能研究院，北京 102617）

摘要：药物包衣操作是固体制剂制备工艺中的重要一步，具有提高药物稳定性、调节释放特性等重要作用。该文综述了能对关键质量参数（包衣层的厚度、增重及均匀性等）进行实时在线检测的过程分析技术（如拉曼光谱技术、近红外光谱技术和太赫兹脉冲成像技术等）的原理、特点和应用实例；总结了包衣过程模拟的方法及各自的建模过程、实例，分析影响药物包衣均匀性的因素及包衣机制。最后提出了工艺条件优化的发展方向，以期加速实现包衣过程的自动化与智能化。

关键词：包衣；包衣厚度；包衣均匀性；过程分析技术；包衣机制
中图分类号：R944.4；TQ460.7+2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2023）08-1174-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.08.004

Progress of On-line Monitoring Technologies and Process Simulation of Drug Coating

ZHANG Ran[1], LI Meng[1], YU Weiyong[2], WANG Xuezhong[1], WU Tao[1]*
(*1. Beijing Key Lab. of Enze Biomass Fine Chemicals, College of New Materials and Chemical Engineering, Beijing Institute of Petrochemical Technology, Beijing 102617; 2. Academy of Artificial Intelligence, Beijing Institute of Petrochemical Technology, Beijing 102617*)

ABSTRACT: Coating is one of the key steps in preparation of pharmaceutical solid products, which plays an important role in improving the stability and modifying the release property. In this review, the principles, characteristics, and applications of various process analysis technologies (such as Raman spectroscopy, near-infrared spectroscopy, and terahertz pulse imaging) used to real-time and on-line analyze the critical attributes (such as thickness, weight gain and uniformity of coating layers) of products are summarized. Methods, modeling, and applications of process simulation of drug coating process are also reviewed, in order to elucidate the relationship between coating uniformity and process parameters, as well as process mechanisms. Finally, the development directions of process optimization are put forward, hoping to accelerate the automation and intelligence of drug coating process.

Key Words: coating; coating thickness; coating uniformity; process analysis technology; coating mechanism

现代药物剂型中约有 70%是固体制剂。包衣是固体制剂生产中的重要单元操作之一，是通过包衣设备将成膜材料包覆于固体制剂外表面的过程（图 1A），包衣层具有改善片剂的外观、遮蔽不良气味或苦味、控制药物释放部位、减轻药物的胃肠道刺激性、提高药物稳定性、分隔配伍禁忌的药物等作用[1]。因此，包衣层的厚度、增重和均匀性是产品质量控制的关键指标。而包衣操作过程非常复杂，产品质量的影响因素众多。例如在传统的滚筒式包衣机（图 1B）中，片芯随包衣锅的转动不停翻滚，包衣材料由输送设备经高压雾化，形成小液滴喷洒在包衣锅内，与片芯表面碰撞，然后进行润湿、铺展，同时加热系统向包衣锅内吹送热风；在最低成膜温度以上，片芯表面沉积的包衣材料将干燥形成连续性衣膜（图 1C）[2]。一般，包衣液滴的润湿、铺展和成膜过程往往同时发生。因此，影响包衣层均匀性和厚度的因素很多，包括片芯的性质（形状、表

收稿日期：2022-08-08
基金项目：北京市科技新星计划项目（Z211100002121024）
作者简介：张　冉（1997—），女，硕士研究生，专业方向：药物制剂技术。
通信作者：吴　韬（1990—），男，博士，讲师，从事药物制剂技术研究。
E-mail：wutao@bipt.edu.cn

面形貌等）、包衣液性质（黏度、浓度等）和操作条件（进风温度、喷雾速度、包衣锅转速等）。例如，片芯的形状、滚筒转速、负载量以及喷雾形状和速度会影响片芯与包衣液的接触过程。适当提高进风温度会提高包衣液的铺展、润湿以及成膜速度，但过高的进风温度会导致成膜速度过快，反而降低包衣层均匀性。另外，上述因素也会相互交织，例如进风温度、包衣液黏度和表面张力都会影响包衣液的铺展和润湿速度，给过程优化带来了较大的困难。目前的工业生产中，产品质量检测采用离线方式、工艺优化采用试错方式，具有滞后和盲目的缺点。因此，科研工作者对包衣操作的过程模拟和关键质量参数的在线检测进行了广泛研究，以期实现对包衣过程的及时干预和剖析，最终实现包衣过程的自动化和智能化。以下将综述相关研究成果。

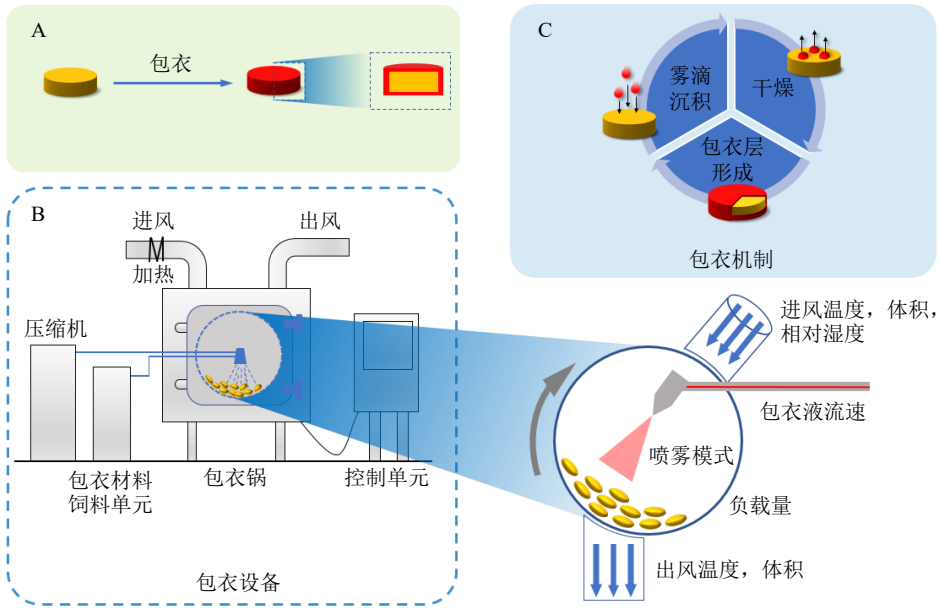
1 包衣层厚度、增重及均匀性的实时在线检测技术

太薄的包衣层不能满足缓释及保护的要求；太厚的包衣层会延迟片剂崩解和溶散，也会延长包衣时间、浪费包衣材料。因此，拉曼光谱（Raman spectroscopy）技术、近红外光谱（near-infrared spectroscopy，NIR）技术、太赫兹脉冲成像（terahertz pulse imaging，TPI）技术和光学相干断层扫描（optical coherence tomography，OCT）等过程分析技术已被应用于药物包衣层厚度和均匀性等关键质量参数的实时在线检测中，以实现包衣终点的及时、准确判断。

1.1 拉曼光谱技术

拉曼光谱技术是一种基于分子对入射光的非弹性散射效应的定性和定量分析方法，具有无损和快速的特点，且不受水分子存在的干扰。因此被广泛应用于高含水量样品结构和组成信息的实时在线分析[3]，如药物包衣操作过程中包衣层厚度或增重的在线检测等。

MÜLLER 等[4]采用拉曼光谱技术实时在线测量安慰剂片的包衣增重情况。将采集的拉曼光谱经过标准归一化处理后，以甘油茶碱的特征波段作为输入，通过偏最小二乘法（partial least squares analysis，PLS）建立校正模型，模型的校正均方根误差（root mean square error of calibration，RMSEC）为 0.235 4 mg，预测均方根误差（root mean square



A—药物包衣结构；B—滚筒式包衣机结构；C—包衣机制。

图 1 药物包衣设备及包衣机制示意图

Fig.1 Diagrams of Drug Coating Device and Coating Mechanism

error of prediction，RMSEP）为 0.258 5 mg，R^2（相关系数）为 0.996；该方法可准确检测甘油茶碱含量的范围为 0 ～ 12.7 mg。他们还证实了拉曼光谱技术在线检测活性包衣层［即含有活性药物成分（active pharmaceutical ingredient，API）甘油茶碱的包衣层］增重情况的可行性，并通过多元曲线分辨法（multivariate curve resolution，MCR）建立了准确的定量模型（RMSEC=0.195 0 mg，RMSEP=0.166 3 mg；可检测的药物增重范围为 20.4 ～ 22.7 mg）。研究结果还表明，包衣锅转速（0 ～ 18 r/min）和光谱采集间距（15 ～ 25 cm）并不会显著影响检测结果的准确性。由于拉曼光谱技术具有特殊的结构选择性，因此建立的校正模型具有良好的鲁棒性。WIRGES 等[5] 先在小型滚筒式包衣机（3 kg）基础上建立了包衣层中甘油茶碱（包衣材料中的拉曼活性物质）含量与拉曼光谱相关的 PLS 预测模型，该模型的最终预测结果与离线紫外光谱法测得结果的误差小于 3.6%，实现了包衣终点的准确判断。再将上述建立的预测模型应用到微型包衣装置（500 g）上，结果显示 RMSEC 为 0.335 mg，RMSEP 为 0.392 mg，实现了同一数学模型在不同规模包衣设备间在线测量的转换，证明了所建模型的鲁棒性。

对于复杂的包衣过程，拉曼光谱技术也同样展现出较好的鲁棒性。RADTKE 等[6] 采用拉曼光谱仪实时在线检测咖啡因片在包衣过程中 3 层包衣（3 层包衣材料分别包含锐钛型 TiO_2、金红石型 TiO_2 和 FeO）的增重情况。结果表明，由偏最小二乘回归法（partial least squares-regression，PLSR）建立的校正模型能准确预测 3 层包衣的增重（RMSEP<2.3%）。

CAHYADI 等[7] 实时在线分析了包衣过程中体系的拉曼光谱图（包衣材料中包含拉曼活性物质羟丙甲纤维素），采用 PLS 建立了拉曼光谱与包衣厚度（0 ～ 40 μm）的校正模型（RMSEC=2.57 μm，RMSEP=2.83 μm，R^2=0.89），可实现片剂包衣厚度的快速准确测定。RADTKE 等[8] 通过在线拉曼光谱技术建立了一个适用于预测 3 种不同片剂（阿司匹林片、双氯芬酸片、安慰剂片）包衣厚度的 PLSR 模型，该模型的 R^2>0.997，RMSEP>4.13%。试验结果表明，该模型适用于包衣层中含有强拉曼活性分子（如 TiO_2）时包衣过程的准确预测。

目前对于利用拉曼光谱技术实时检测丸剂包衣过程的研究相对较少。HISAZUMI 等[9] 采用拉曼光谱仪在线测量了微晶纤维素丸的 3 层不同包衣薄膜（包衣材料分别含有乙酰水杨酸、锐钛型 TiO_2 和金红石型 TiO_2）的厚度，并对比由 PLS 和 MCR 建立的定量模型的准确性。结果表明，拉曼光谱法可准确测定的包衣厚度范围为 44.6 ～ 86.4 μm，R^2 可达 0.997，RMSEP 低至 0.608 μm。MCR 由于可将复合光谱分离为多个纯物质的简单光谱，比 PLS 更适于建立多层包衣制剂包衣层厚度的定量模型。

此外，在线拉曼光谱还可用于预测缓释包衣片的平均溶出时间[10]、评估药物其他关键质量属性（如杂质含量、组成均匀性等）。然而，对于包衣层不含拉曼活性物质且内核含有强拉曼活性物质的情况，实时在线检测该类药物制剂的包衣厚度或增重仍是难点。

1.2　近红外光谱（NIR）技术

NIR 技术是依据被检测分子对波长为 700 ～ 2 500 nm 电磁辐射的吸收特性，对分子结构进行鉴别和定量的方法，主要反映含氢基团的合频或倍频吸收，如水分子对近红外光有很强的吸收能力。同拉曼光谱一样，NIR 可用于生产工艺过程中关键质量参数的在线无损测量，同时可提供大量过程变量的信息[11]，因此也被广泛用于在线检测药物制剂的包衣厚度和增重等。

RÖMER 等[12] 于 2008 年实时在线采集了小批量（20 片）高密度聚乙烯片在滚筒式包衣机中包衣过程的 NIR 谱图，通过 PLS 建立了包衣厚度（0 ～ 240 μm）的校正模型［RMSEP=28.5 μm，交叉验证均方根误差（RMSECV）=29.0 μm］。ANDERSSON 等[13] 将 NIR 漫反射光纤探头置流化床包衣机内，并对丸剂包衣过程进行了实时监测。随后，采用 PLS 方法建立了包衣厚度（0 ～ 50 μm）的准确校正模型（R^2=0.97，RMSEC=2.2 μm），证明了 NIR 在线检测包衣厚度的可行性。KORASA 等[14] 利用 NIR 对中性糖丸（含滑石粉和双氯芬酸）的包衣过程进行了在线监测，并采用 PLS 建立了与包衣厚度

相关的模型，结果显示，所得模型的 R^2 为 0.882 6，RMSEC 为 4.252 9 μm，证明 NIR 检测结果与包衣厚度具有较好的相关性。但当包衣厚度达到 40 μm 时，该模型存在着较高的预测偏差，NIR 检测的敏感度会随着包衣层厚度的增加而降低。GENDRE 等[15] 采用 NIR 技术实时检测包衣材料为乙基纤维素和聚乙烯醇 - 聚乙二醇接枝共聚物的包衣层厚度和增重情况，分别以离线 NIR 和 TPI 技术为参比方法，建立药物包衣增重和厚度的校正模型。结果表明，制剂包衣层厚度为 60 ～ 170 μm 时，包衣厚度 PLS 模型的 R^2 为 0.988，RMSEP 为 4.02 μm；包衣增重为 11 ～ 35 mg 时，包衣增重 PLS 模型的 R^2 为 0.994，RMSEP 为 0.91 mg。

此外，NIR 技术还可用于实时在线检测包衣微丸中药物的溶出速率[14,16—17]、溶剂残留量和颗粒尺寸等[17]。

由于包衣体系的复杂性，采用拉曼光谱或 NIR 技术进行实时检测均需建立化学计量学模型，建模的方法有 PLS、MCR、主成分分析等。由于光谱图不仅包含包衣层厚度或增重信息，还包含背景噪音和其他无关信息，对光谱图进行适当的处理或变换，筛选合适的波段，是提高校正模型预测能力和稳健性的关键，也是目前研究的重点。

1.3 太赫兹脉冲成像（TPI）技术

太赫兹波是指频率范围为 0.1 ～ 10 THz 的电磁辐射[18]，可穿透大多数包衣层。通过检测太赫兹脉冲在样品中的透射和反射特征，分析样品的频域分布波形，可获得样品的光学参数（如吸光系数、折射率等），从而实现不同界面的识别，具有快速、直接、无损和无需校准等优势，也是在线检测包衣层厚度及均匀性的有效工具之一[19—20]。

MAY 等[21] 使用 TPI 技术在线检测滚筒式包衣机内片剂的包衣层厚度（40 ～ 160 μm）。太赫兹传感器被安装在包衣锅的视窗上；在运行过程中，片剂表面可被连续地呈现在 TPI 探头的焦点上，每 1 min 约可测量 100 片。将获得的实时 TPI 测定结果与离线 TPI 和片剂增重法的测定结果进行对比，结果显示吻合度较好［R^2=0.91，均方根误差（RMSE）=5.8 μm］，证明 TPI 技术可实时、准确地测量片剂的包衣层厚度。

LIN 等[22—23] 采用 TPI 技术实时在线监测由喷雾速率、喷枪堵塞和移除混合挡板等工艺条件变化引起的平均包衣层厚度和包衣均匀性的变化。结果表明，实时在线 TPI 测定结果与包衣过程中的离线称重和厚度测量结果吻合度较好（R^2=0.91）。由此证明，在高采集速率（达 120 Hz）下，TPI 技术能直接、准确地测量药物包衣层厚度（20 ～ 300 μm）及包衣均匀性。

1.4 其他技术

此外，OCT、激光诱导击穿光谱（laser induced breakdown spectroscopy，LIBS）和激光扫描共聚焦显微镜（confocal laser scanning microscopy，CLSM）等技术在包衣层厚度和增重等工艺参数的实时、在线、无损分析上也显示出较大的潜力。ZHONG 等[24] 利用 OCT 技术对药物包衣过程中 15 个不同阶段（加热、包衣、干燥和冷却等）的样品进行实时在线分析，结果显示 OCT 能准确测定的包衣厚度为 10 ～ 60 μm。DUBEY 等[25] 采用 LIBS 技术监测药物包衣过程，结果显示，LIBS 的测定结果与包衣增重具有良好的相关性（R^2 可达 0.98）。

可用于检测药物包衣厚度或增重的过程分析技术很多，但每种方法都有一定的局限性，进一步优化化学计量学建模方法以及探索多种技术的组合是目前该领域的研究方向。

2 药物包衣过程模拟

包衣操作过程涉及众多复杂的物理化学过程，如雾滴在包衣设备中的移动，雾滴在颗粒表面的撞击、聚集、润湿、铺展以及固化等。因此，影响颗粒包衣质量（如均匀性）的因素很多，实际操作过程很难确定最优值[26—28]。此外，不同药物又有独特的物理化学性质，这样就使得仅依靠试错试验结果或操作员的经验来获得最佳的包衣生产工艺参数变得非常困难。基于此，采用过程模拟的方法（计算流体力学、有限元法、离散单元法等）研究颗粒的包衣过程机制并优化工艺操作参数引起了许多学者的兴趣。

2.1 现象学模型（phenomenological models）

现象学模型主要包括群体平衡模型（population

balance model）和蒙特卡罗（Monte Carlo，MC）模型，用概率分布函数来描述包衣过程中设备内和批次间的颗粒分布差异，可在一定范围内预测产品质量，具有简单、省时的特点[26]。

颗粒间的包衣均匀性可通过包衣质量的相对标准偏差或变化系数$C_{V,\text{inter}}$来定量表示，如式①所示[25]。

$$C_{V,\text{inter}}=\frac{1}{\overline{m}_\text{c}}\sqrt{\frac{1}{N_\text{P}}\sum_{i=1}^{N_\text{P}}(m_{\text{c},i}-\overline{m}_\text{c})^2} \quad ①$$

式中：N_p是粒子数；$m_{\text{c},i}$是粒子i的包衣层质量；m_c是所有粒子的包衣层平均质量。

SHERONY[29]研究流化床包衣过程时提出了一种表面更新群体平衡模型：将流化床分成喷雾区和干燥区，且颗粒在2个区域间移动的概率与该区域内同等质量颗粒的数目成正比，并建立了$C_{V,\text{inter}}$的关联式，如式②所示。

$$C_{V,\text{inter}}=1.25\sqrt{\frac{(1-\beta)\mu_\text{ct}}{t_\text{c}}} \quad ②$$

式中：β为喷雾区中固体的体积分数；μ_ct为循环时间分布的对应值；t_c为包衣时间。结果表明$C_{V,\text{inter}}$与$1/\sqrt{t_\text{c}}$成正比。DENIS等[30]在SHERONY[29]建立模型的基础上研究滚筒式包衣机，并将滚筒分为2个独立的区域（喷雾区和混合干燥区），建立了一个新的表面更新群体平衡模型：混合干燥区位于床层上方，为床层主体，片剂在此区域充分混合和干燥；片剂在喷雾区与包衣材料接触、被润湿，并形成包衣层。该模型表明$C_{V,\text{inter}}$主要由3个参数决定：喷雾区的大小、喷雾速率和片剂在滚筒内的包衣时间。结果还表明，喷雾区的大小主要取决于滚筒转速和转鼓填充量；优化包衣时间与操作范围内滚筒的转速成反比，并在一定程度上取决于填充量。PANDEY等[31]通过原位成像技术获取片剂在滚筒式包衣机中运动的动态数据，并将获取的片剂位置、循环时间分布、速度分布和喷雾速率等数据作为MC模型模拟的主要输入参数，研究了包衣时间、转鼓填充量、喷雾面积和形状、包衣锅转速和颗粒粒径对$C_{V,\text{inter}}$的影响。结果表明，$C_{V,\text{inter}}$不受喷雾形状的影响，与包衣时间、喷雾面积和包衣锅转速成反比，与转鼓填充量和颗粒粒径成正比，如式③所示。

$$C_{V,\text{inter}}=k\frac{d_\text{p}^{1.2}N_\text{p}^{0.5}}{\omega^{0.4}t_\text{c}^{0.5}} \quad ③$$

式中：d_p为颗粒粒径；N_p为颗粒数目；ω为包衣锅转速；t_c为包衣时间；k为常数。

RIECK等[32]将流化床包衣过程描述成3个过程，即液滴在颗粒表面的沉积、干燥和固化，建立了颗粒内均匀性CoV_intra（包衣层厚度的标准偏差与平均厚度的比值）、颗粒表面覆盖率、粒度分布的预测模型。单个颗粒的粒度分布和包衣层厚度分布的模拟结果与试验测定数据具有良好的一致性（偏差小于1 μm）。

2.2 第一性原理模型（first-principle models）

离散单元法（discrete element method，DEM）和计算流体力学（computational fluid dynamics，CFD）同属于第一性原理模型[27]。

DEM采用数值积分、牛顿运动方程和欧拉定律模拟离散粒子的运动轨迹，推导粒子位置和速度等信息，以研究并确定操作条件（挡板的数量、尺寸和位置、喷嘴几何形状和包衣时间等）对关键质量参数的影响[33]。BOEHLING等[34]采用DEM对片剂（29 kg，约1 028 369片）的包衣过程进行全尺寸模拟，建立了关联包衣工艺参数（喷嘴数量、喷雾速率、转速和转鼓载荷）与$C_{V,\text{inter}}$的数学模型。结果表明，喷嘴数量和喷雾速率对$C_{V,\text{inter}}$的影响最大。SAHNI等[35—36]建立了由喷雾区的颗粒总数和停留时间的频率分布确定球形颗粒$C_{V,\text{inter}}$的DEM模型。结果表明，$C_{V,\text{inter}}$随颗粒在喷雾区停留时间的增加而降低，这与PANDEY等[31]的结论吻合；当转速为20 r/min时，该模型的R^2可达0.970 9。

CFD是一种用于模拟流体流动行为的方法，适用于具有大量粒子的系统，可以预测流化床内的温度和湿度分布以及固体和气体速度，计算颗粒在各种操作条件下的停留时间，提供对影响颗粒包衣均匀性参数的定量分析[28]。SUZZI等[37]采用多相CFD模拟了包衣过程中喷雾和润湿的过程，建立模拟液滴与不同形状颗粒（球形和双凸形）的碰撞和沉积，以及液膜的形成和发展过程的数值模型。同时，分析了液滴速度、液滴尺寸、干燥气体温度、

包衣液黏度和颗粒形状对 CoV_{intra} 的影响。结果表明，颗粒形状决定了液滴在颗粒表面的沉积速率、传热速率和传质速率；过大的液滴速度和液滴直径会降低包衣均匀性；提高气体温度不会改变颗粒包衣层的平均厚度，但会降低包衣均匀性；包衣液黏度过高也会降低包衣均匀性。

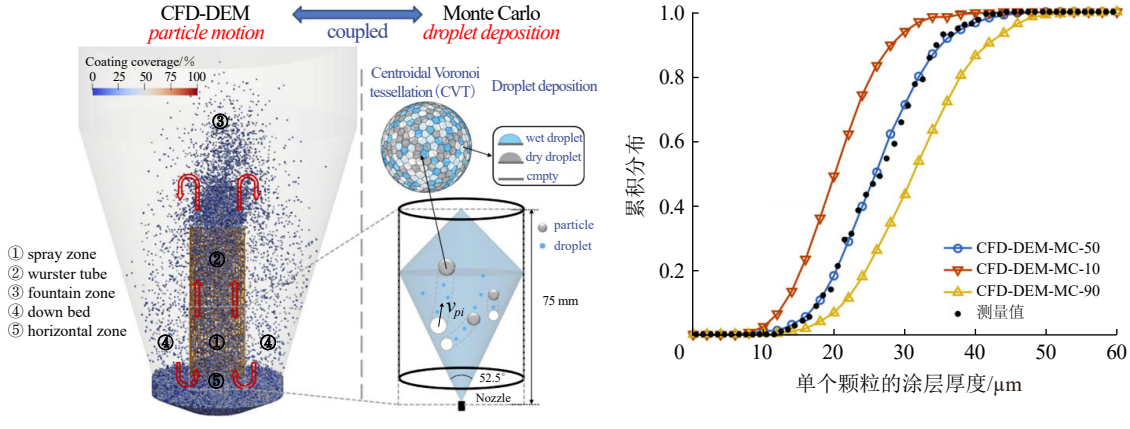
包衣操作是一个涉及流体流动（如喷雾过程）、固态药物颗粒的运动和流体与固相表面发生作用等的复杂过程，因此多种模拟方法的组合可以提高模型预测的准确性。FREIREICH 等[38—39]采用 DEM 模型模拟喷雾区内颗粒的运动情况，并将结果作为 MC 模型的输入参数，建立了关联颗粒形状与 CoV_{intra} 的模型。结果表明，非球形颗粒的 CoV_{intra} 随着包衣次数的增加而减小，随后趋于渐近值（杏仁形、盾形和半月形颗粒的 CoV_{intra} 渐近值接近 0.110，子弹形和双凸圆形颗粒的 CoV_{intra} 渐近值分别为 0.059 和 0.043）。对于球形颗粒，CoV_{intra} 与包衣次数 N 之间的关系如式④所示。

$$CoV_{intra}=\sqrt{\frac{1}{N}\left(\frac{1-f}{f}\right)} \qquad ④$$

式中：f 为单次包衣试验中颗粒总表面积分数。随着 N 的增加，CoV_{intra} 趋近于零。

MADLMEIR 等[40]在气流速度为 80 m^3/h 和喷雾速度为 20 g/min 的试验条件下，对比 MC 模型和 CFD-DEM 模型的模拟效果。在包衣时间为 200、400 和 600 s 时，MC 模型模拟充分再现了 CFD-DEM 模型模拟的结果，证明了这 2 种模拟方法之间具有良好相关性。JIANG 等[41]将 CFD、DEM 和 MC 模型耦合，形成新的模拟方法（CFD-DEM-MC）：采用 CFD-DEM 模型对 Wurster 流化床内颗粒的循环运动过程进行模拟；基于球形质心泰森多边形划分，采用 MC 模型模拟喷雾液滴在单个颗粒表面的沉积、飞溅和干燥等过程（如图 2A 所示）。CFD-DEM-MC 模型模拟的颗粒涂层厚度分布结果与试验数据吻合较好（如图 2B 所示）。

过程模拟对于探明药物颗粒特性、包衣材料特性和操作条件对产品质量的影响，以及研究包衣机制、优化工艺条件起重要作用。而目前关于药物包衣过程模拟的研究，或主要针对球形颗粒，对复杂剂型药物的研究较少，普适性较差；或只能对少量参数进行研究，不能反映实际包衣情况，因而难以获得准确的优化操作条件。包衣过程涉及的过程变量多、变量间存在相关性，传统分析方法显然已不适用。近期有研究采用多变量统计分析，基于制药企业的生产数据，采用机器学习算法（贝叶斯方法）构建包衣材料利用率的预测模型[42]，实用性强且



A—采用 CFD-DEM-MC 模型预测 Wurster 流化床中颗粒包衣质量的示意图；
B—试验测量与 CFD-DEM-MC 模型模拟得到的颗粒涂层厚度累积分布的比较。

图 2 CFD-DEM-MC 预测 Wurster 流化床内颗粒包衣质量的过程及结果[41]

Fig.2 Process and Results of Predicting the Coating Quality of Particles in a Wurster Fluidized Bed by CFD-DEM-MC[41]

贴近实际，为人工智能技术在包衣过程的应用提供了佐证。

3 结论与展望

药物包衣操作涉及众多复杂的物理化学过程，针对不同的包衣系统，科研工作者使用了不同的过程分析工具，进行实时在线监测，获得了药物包衣层厚度、增重或均匀性等信息。但每种方法都有其自身的局限性，对于复杂的包衣过程（如多层包衣），准确度仍需进一步提高。过程模拟有利于提高研究者对包衣过程的理解和优化包衣操作条件，但对非球形颗粒的预测结果较差、适用范围较窄。

以机器学习为代表的人工智能技术在数据挖掘和非线性系统的建模与优化问题等方面得到了广泛应用，利用人工智能、机器学习等技术，将试验研究、过程检测和过程模拟产生的大量数据用于训练学习，形成准确、全面的预测模型，有助于实现药物包衣过程的优化和智能化控制。

致谢：北京石油化工学院交叉学科探索项目（BIPTCSF-001）给予资助。

参考文献：

[1] 陆庆华, 陈玉洁, 严盈富. 薄膜包衣厚度测量方法分析[J]. 南昌航空大学学报: 自然科学版, 2014, **28**(4): 76-82.

[2] 李　玲. 薄膜包衣技术的应用[J]. 中国药业, 2007, **16**(12): 21-22.

[3] 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.

[4] MÜLLER J, KNOP K, THIES J, *et al*. Feasibility of Raman spectroscopy as PAT tool in active coating [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, **36**(2): 234-243.

[5] WIRGES M, FUNKE A, SERNO P, *et al*. Monitoring of an active coating process for two-layer tablets-model development strategies [J]. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(2): 556-564.

[6] RADTKE J, KLEINEBUDDE P. Real-time monitoring of multi-layered film coating processes using Raman spectroscopy [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **153**: 43-51.

[7] CAHYADI C, KARANDE A D, CHAN L W, *et al*. Comparative study of non-destructive methods to quantify thickness of tablet coatings [J]. *Int J Pharm*, 2010, **398**(1/2): 39-49.

[8] RADTKE J, REHBAUM H, KLEINEBUDDE P. Raman spectroscopy as a PAT-tool for film-coating processes: in-line predictions using one pls model for different cores [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(9): 796.

[9] HISAZUMI J, KLEINEBUDDE P. In-line monitoring of multi-layered film-coating on pellets using Raman spectroscopy by MCR and PLS analyses [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **114**: 194-201.

[10] MÜLLER J, BROCK D, KNOP K, *et al*. Prediction of dissolution time and coating thickness of sustained release formulations using Raman spectroscopy and terahertz pulsed imaging [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, **80**(3): 690-697.

[11] JAMRÓGIEWICZ M. Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, **66**: 1-10.

[12] RÖMER M, HEINÄMÄKI J, STRACHAN C, *et al*. Prediction of tablet film-coating thickness using a rotating plate coating system and NIR spectroscopy [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2008, **9**(4): 1047-1053.

[13] ANDERSSON M, FOLESTAD S, GOTTFRIES J, *et al*. Quantitative analysis of film coating in a fluidized bed process by in-line NIR spectrometry and multivariate batch calibration [J]. *Anal Chem*, 2000, **72**(9): 2099-2108.

[14] 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.

[15] GENDRE C, GENTY M, BOIRET M, *et al*. Development of a Process Analytical Technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, **43**(4): 244-250.

[16] POMERANTSEV A L, RODIONOVA O Y, MELICHAR M, *et al*. In-line prediction of drug release profiles for pH-sensitive coated pellets [J]. *Analyst*, 2011, **136**(22): 4830-4838.

[17] 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.

[18] SHEN Y C. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging for pharmaceutical applications: a review [J]. *Int J Pharm*, 2011, **417**(1/2): 48-60.

[19] WU H, KHAN M. THz spectroscopy: an emerging technology for pharmaceutical development and pharmaceutical Process Analytical Technology (PAT) applications [J]. *J Mol Struct*, 2012, **1020**: 112-120.

[20] PEI C, LIN H, MARKL D, *et al*. A quantitative comparison of in-line coating thickness distributions obtained from a pharmaceutical tablet mixing process using discrete element method and terahertz pulsed imaging [J]. *Chem Eng Sci*, 2018, **192**: 34-45.

[21] MAY R K, EVANS M J, ZHONG S, *et al*. Terahertz in-line sensor for direct coating thickness measurement of individual tablets during film coating in real-time [J]. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(4): 1535-1544.

[22] LIN H, PEI C, MARKL D, *et al*. Steps towards numerical verification of the terahertz in-line measurement of tablet mixing by means of discrete element modelling [J]. *IET Microw Antenna P*, 2018, **12**(11): 1775-1779.

[23] LIN H, MAY R K, EVANS M J, *et al*. Impact of processing conditions on inter-tablet coating thickness variations measured by terahertz in-line sensing [J]. *J Pharm Sci*, 2015, **104**(8): 2513-2522.

[24] ZHONG S, SHEN Y C, HO L, *et al*. Non-destructive quantification of pharmaceutical tablet coatings using terahertz pulsed imaging and optical coherence tomography [J]. *Opt Laser Eng*, 2011, **49**(3): 361-365.

[25] DUBEY A, KEYVAN G, HSIA R, *et al*. Analysis of pharmaceutical tablet coating uniformity by laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS) [J]. *J Pharm Innov*, 2011, **6**: 77-87.

[26] TURTON R. Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms [J]. *Powder Technol*, 2008, **181**(2): 186-194.

[27] TURTON R. The application of modeling techniques to film-coating processes [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, **36**(2): 143-151.

[28] TOSCHKOFF G, KHINAST J G. Mathematical modeling of the coating process [J]. *Int J Pharmaceut*, 2013, **457**(2): 407-422.

[29] SHERONY D F. A model of surface renewal with application to fluid bed coating of particles [J]. *Chem Eng Sci*, 1981, **36**(5): 845-848.

[30] DENIS C, HEMATI M, CHULIA D, *et al*. A model of surface renewal with application to the coating of pharmaceutical tablets in rotary drums [J]. *Powder Technol*, 2003, **130**(1-3): 174-180.

[31] PANDEY P, KATAKDAUNDE M, TURTON R. Modeling weight variability in a pan coating process using Monte Carlo simulations [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2006, **7**(4): 83.

[32] RIECK C, BÜCK A, TSOTSAS E. Monte Carlo modeling of fluidized bed coating and layering processes [J]. *AIChE J*, 2016, **62**(8): 2670-2680.

[33] KALBAG A, WASSGREN C, PENUMETCHA S S, *et al*. Inter-tablet coating variability: residence times in a horizontal pan coater [J]. *Chem Eng Sci*, 2008, **63**(11): 2881-2894.

[34] BOEHLING P, TOSCHKOFF G, KNOP K, *et al*. Analysis of large-scale tablet coating: modeling, simulation and experiments [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, **90**: 14-24.

[35] SAHNI E, CHAUDHURI B. Experiments and numerical modeling to estimate the coating variability in a pan coater [J]. *Int J Pharm*, 2011, **418**(2): 286-296.

[36] SAHNI E, YAU R, CHAUDHURI B. Understanding granular mixing to enhance coating performance in a pan coater: experiments and simulations [J]. *Powder Technol*, 2011, **205**(1-3): 231-241.

[37] SUZZI D, RADL S, KHINAST J G. Local analysis of the tablet coating process: impact of operation conditions on film quality [J]. *Chem Eng Sci*, 2010, **65**(21): 5699-5715.

[38] FREIREICH B, WASSGREN C. Intra-particle coating variability: analysis and Monte-Carlo simulations [J]. *Chem Eng Sci*, 2010, **65**(3): 1117-1124.

[39] FREIREICH B, KETTERHAGEN W R, WASSGREN C. Intra-tablet coating variability for several pharmaceutical tablet shapes [J]. *Chem Eng Sci*, 2011, **66**(12): 2535-2544.

[40] MADLMEIR S, FORGBER T, TROGRLIC M, *et al*. Modeling the coating layer thickness in a pharmaceutical coating process [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **161**: 105770.

[41] JIANG Z, RIECK C, BÜCK A, *et al*. Modeling of inter- and intra-particle coating uniformity in a Wurster fluidized bed by a coupled CFD-DEM-Monte Carlo approach [J]. *Chem Eng Sci*, 2020, **211**: 115289.

[42] 宋 戈. 基于贝叶斯方法的药品包衣利用率研究[D]. 上海: 上海财经大学硕士学位论文, 2020.