

· 药剂与炮制 ·

## 近红外光谱分析技术快速测定天舒片的包衣薄膜厚度

夏春燕<sup>1</sup>, 徐芳芳<sup>2</sup>, 张欣<sup>2</sup>, 徐冰<sup>3</sup>, 王晴<sup>1</sup>, 邵杰<sup>2</sup>, 崔培超<sup>2</sup>, 包乐伟<sup>2</sup>, 王振中<sup>2</sup>, 肖伟<sup>1,2\*</sup>

(1. 南京中医药大学, 南京 210023;

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 中药制药过程新技术国家重点实验室, 中成药智能制造国家地方联合工程研究中心, 中药提取精制新技术重点研究室, 江苏连云港 222001;

3. 北京中医药大学, 北京 100029)

**[摘要]** **目的:** 探讨近红外光谱分析技术应用于检测天舒片包衣薄膜厚度的可行性。**方法:** 采集 9 批天舒片包衣过程样品的近红外漫反射光谱, 运用 Kennard-Stone 算法将样本集划分为校正集和验证集。优选预处理方法, 并采用组合间隔偏最小二乘法 (siPLS) 和移动窗口偏最小二乘法 (mwPLS) 优选光谱区间, 建立测定包衣厚度的偏最小二乘法 (PLS) 定量模型。**结果:** 在标准正态变量变换 + 一阶导数 + Norris Derivative 平滑对光谱进行预处理并结合 siPLS 的优选区间建立的模型中, 校正集预测值与实测值的相关系数 0.966, 验证集预测值与实测值的相关系数 0.991, 表明预测值与实测值的相关性较好。校正均方根误差 (RMSEC) 0.198%, 预测均方根误差 (RMSEP) 0.062%, 表明模型的预测性能良好。**结论:** 近红外光谱分析技术用于天舒片包衣薄膜厚度的测定具有很高的准确性, 能够为中药片剂生产过程中包衣厚度的在线检测提供技术支持。

**[关键词]** 天舒片; 近红外光谱技术; 薄膜厚度; 偏最小二乘法; Kennard-Stone 算法; 组合间隔偏最小二乘法; 包衣增重

**[中图分类号]** R22;O433;R28;C37;R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)01-0118-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20192251

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190801.1511.008.html>

**[网络出版时间]** 2019-08-02 09:47

## Rapid Determination of Coating Film Thickness of Tianshu Tablets by Near Infrared Spectroscopy

XIA Chun-yan<sup>1</sup>, XU Fang-fang<sup>2</sup>, ZHANG Xin<sup>2</sup>, XU Bing<sup>3</sup>, WANG Qing<sup>1</sup>, SHAO Jie<sup>2</sup>,  
CUI Pei-chao<sup>2</sup>, BAO Le-wei<sup>2</sup>, WANG Zhen-zhong<sup>2</sup>, XIAO Wei<sup>1,2\*</sup>

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, National & Local Joint Engineering Research Center on Intelligent Manufacturing of Traditional Chinese Medicine (TCM), Key Laboratory of New Technology for Extraction and Refining of TCM, Lianyungang 222001, China;

3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the feasibility of near-infrared spectroscopy for detecting the coating film thickness of Tianshu tablets. **Method:** Nine batches of Tianshu tablets were taken during the coating process. Then, their near-infrared diffuse reflection spectra were collected. The sample set was divided into calibration set and validation set by Kennard-Stone algorithm. The preprocessing method was selected. The synergy interval partial least squares (siPLS) and moving window partial least squares (mwPLS) were employed to screen the optimal

**[收稿日期]** 20190626(013)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09201010); 国家工信部智能制造综合标准化与新模式应用项目

**[第一作者]** 夏春燕, 在读硕士, 从事新型中药制剂的研究与开发, Tel: 0518-81152363, E-mail: xiachytz46@163.com

**[通信作者]** \* 肖伟, 博士生导师, 研究员级高级工程师, 从事中药新药的研究与开发工作, Tel: 025-87181851, E-mail: kanionlunwen@163.com

spectral interval. And the corresponding quantitative calibration model of partial least squares (PLS) were established. Some evaluation parameters were adopted to assess the performance of the model. **Result:** The method of first derivative and Norris Derivative smoothing combined with standard normal variate transformation was suitable for processing the spectra. The optimal PLS model was established in the preferred band interval of siPLS. The correlation coefficient between the predicted value and the measured value of calibration set was 0.966, and the correlation coefficient between the predicted value and the measured value of validation set was 0.991. Both root mean square error of calibration (RMSEC) and root mean square error of prediction (RMSEP) values were small, which showed the fitness and predictive performance of the model were favorable. **Conclusion:** The near-infrared spectroscopy technique can be used to determine coating film thickness of Tianshu tablets with high accuracy, which provides technical supports for the in-line determination of coating thickness in the production process of traditional Chinese medicine tablets.

**[Key words]** Tianshu tablets; near-infrared spectroscopy; film thickness; partial least squares; Kennard-Stone algorithm; synergy interval partial least squares (siPLS); coating weight gain

天舒片由川芎和天麻 2 味中药组成,主要用于治疗神经性偏头痛及高血压性头痛等症状<sup>[1]</sup>。包衣是中药片剂生产过程中的关键工序之一,能够帮助掩盖不良气味、增强稳定性、改善外观和改变药物释放过程。包衣的质量受多因素的影响,例如包衣片的性质,包衣材料的结构、性质、堆积速率和程度,包衣薄膜的固化,包衣机内部体系的几何形状等<sup>[2]</sup>。当这些因素到达平衡时,才能获得预期的包衣效果。在包衣过程中,包衣厚度是其质量控制的重要指标<sup>[3]</sup>。因此,亟需建立一套中药片剂包衣厚度的快速检测方法,以提高包衣过程的质量控制水平。

过程分析技术 (process analytical technologies, PAT) 能够及时测量原材料和生产过程中的关键质量属性和关键过程参数,以此来确保终产品的质量<sup>[4]</sup>。近红外 (near-infrared, NIR) 光谱分析技术、太赫兹脉冲成像技术<sup>[5]</sup>、拉曼技术<sup>[6]</sup>、图像分析<sup>[7]</sup>和光学相干断层成像技术<sup>[8]</sup>等 PAT 适用于丸剂和片剂的包衣厚度及终点的实时监测。NIR 光谱分析技术已在中药固体制剂的干燥<sup>[9]</sup>和混合<sup>[10-11]</sup>等工序中有相关的研究报道,但在包衣工序中的应用和研究相对较少。在包衣过程中对药品包衣厚度进行在线检测,既有利于工艺理解,又有利于过程控制。文献报道了一些将 NIR 光谱与光学显微镜或扫描电子显微镜等微观测量技术<sup>[12]</sup>相结合建立检测片剂包衣厚度的方法。例如吴建程等<sup>[13]</sup>以石蜡包埋切片-显微镜法测定的包衣薄膜厚度为参考值,基于 NIR 光谱,建立检测健胃消食片衣膜厚度的多元线性回归模型,结果样品衣膜厚度分布在 3.52 ~ 17.12  $\mu\text{m}$ ,包衣厚度实测值与预测值之间存在良好

的线性关系。Avalle 等<sup>[14]</sup>以自动显微镜所测得的厚度为参考,采用 NIR 光谱技术建立了测量丸剂控制释放层厚度的方法。Hudovornik 等<sup>[15]</sup>将 NIR 光谱与在线空间滤波技术相关联建立测定包衣厚度的方法,所建模型中预测值平均绝对误差 < 2.5  $\mu\text{m}$ 。然而,直接测量厚度的方法在样品制备、图像采集和评价上均需消耗大量的时间和体力劳动,不适合日常使用。通常倾向于采用间接的方法表征厚度,例如片剂的增重、包衣材料用量等。柯博克等<sup>[16]</sup>认为在一定范围内,包衣增重比率与薄膜厚度具有相关性。文献报道了 NIR 光谱分析技术能够在包衣过程中量化包衣厚度的实时增长,并通过主成分分析将整个包衣过程可视化<sup>[17]</sup>。基于 NIR 所建立的模型需事先运用参考方法测定一定范围内与样品组成或性质相关的数值<sup>[18]</sup>,参考方法的选择与数值的准确性紧密联系。

目前,国内对中药片剂包衣过程的研究较少,对该过程的理解不甚透彻,生产中对经验依赖性较强。本实验拟选择天舒片为研究对象,通过采集不同包衣时间所制备包衣片的 NIR 漫反射光谱,以包衣增重为参考值,建立一种检测天舒片包衣厚度的方法,以期强化对包衣过程的理解,为提高中药包衣质量和加强包衣过程控制提供参考。

## 1 材料

BGB-150 C 型高效包衣机 (宜春万申制药机械有限公司), Antaris II 型傅立叶变换近红外光谱仪 (美国 Thermo 公司), BP211D 型电子天平 (德国 Sartorius 公司), DHG-9145A 型电热鼓风干燥箱 (上海一恒科学仪器有限公司)。

天舒片片心为直径 10 mm,厚度 4 mm 的双凸

片,批号分别为 180809, 180901, 180902, 180903, 180904, 180905, 180906, 180907, 180908, 由江苏康缘药业股份有限公司提供;蓝色胃溶型薄膜包衣预混剂(上海新菲尔物科技有限公司,批号 F1810328),试剂均为分析纯。

## 2 方法

**2.1 包衣薄膜材料的配制** 准确称取所需量的 70% 乙醇溶剂,加入到电加热保温罐中,打开洁净空气总阀门,开启搅拌气马达的气阀门,调节搅拌浆转速,将薄膜包衣预混剂匀速投在漩涡液面上,投料完毕,调慢搅拌器,直至搅拌均匀。

**2.2 包衣操作过程** 打开观察窗,将片心投入包衣锅中,粗调喷枪高度和角度,设定进风温度 50 ~ 90 °C,调节进风风量和出风风量,对片心进行预加热,待温度到达 30 ~ 70 °C 后,开启喷枪,通过调节喷枪流量计控制喷液量,先少量,精调喷嘴的高度和角度后,调节喷枪流量使之达到 180 ~ 300 g·min<sup>-1</sup>,关闭观察窗,调节喷枪的气压、蠕动泵转速、浆料调节器,使包衣材料达到所需的雾化状态,包衣开始。

**2.3 包衣过程与取样方式** 将天舒片片心约 110 kg 投入包衣锅内,包衣开始后,每隔一段时间(30 min)从设备预留取样口迅速取样,每次取约 100 片。共采集了 9 个生产批次的样品。在包衣时间一定的情况下,为了能采集到更多具有代表性的样品,各批次设定的初次取样时间不同,不同批次样品取样时间点分别为 180809 (30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 min), 180901 (20, 50, 80, 110, 140, 170, 200, 230 min), 180902 (30, 60, 90, 120, 150, 180 min), 180903 (10, 40, 70, 100, 130, 160, 190, 220 min), 180904 (30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 min), 180905 (30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 220 min), 180906 (10, 40, 70, 100, 130, 160, 190, 220 min), 180907 (30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 min), 180908 (30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 220 min)。

**2.4 仪器参数设定及光谱采集** NIR 光谱仪波数 10 000 ~ 4 000 cm<sup>-1</sup>,分辨率 16 cm<sup>-1</sup>,以空气为参比扣除背景,每条 NIR 光谱为 64 次扫描的平均值。分别取每个时间点的包衣片 10 片进行 NIR 光谱分析。将手持式 NIR 探头贴紧包衣片凸面,使 NIR 光束集中在凸面的中心位置,每片正反面分别重复扫描 3 次。对每个时间点的 10 片包衣片扫描后共获得 60 条 NIR 光谱,以其平均光谱表示该时间点包衣增重信息。所得的 NIR 光谱见图 1。

**2.5 参考值测定** 测定每个时间点 10 片包衣片的

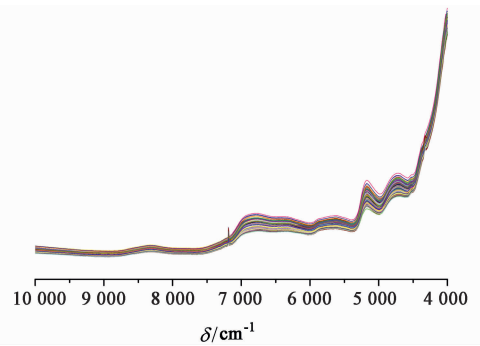


图 1 天舒片的 NIR 原始光谱

Fig. 1 Original NIR spectra of Tianshu tablets

质量( $n = 3$ ),得到每个包衣片的平均质量  $M_1$ ;用脱脂棉蘸取 70% 乙醇轻轻擦除包衣片表面所覆盖的薄膜,在 40 °C 干燥箱中干燥 1 h 后取出,置于干燥器内冷却至室温,称重,重复干燥 0.5 h,至前后 2 次称量误差不超过 0.002 g,得到片心质量  $M_2$ 。包衣膜厚度以包衣增重( $W$ )<sup>[19-20]</sup>表示,计算公式为  $W = (M_1 - M_2) / M_2 \times 100\%$ ,不同批次样品各取样时间点的包衣增重见图 2。根据天舒片制剂标准,薄膜包衣层整体的包衣增重为片心质量的 8%。包衣片的增重率随包衣时间的延长呈现逐渐增大的趋势。

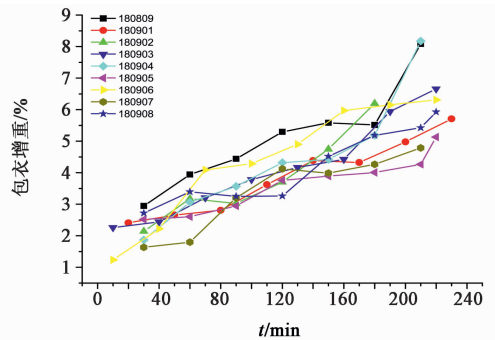


图 2 9 批天舒片各取样时间点的包衣增重

Fig. 2 Change trend of coating weight gain at each sampling time point of 9 batches of Tianshu tablets

**2.6 组合间隔偏最小二乘法<sup>[21]</sup>** 组合间隔偏最小二乘法 (siPLS) 是间隔偏最小二乘法 (iPLS) 的扩展,能够弥补 iPLS 采用一个子区间建模产生的不足。其基本原理是将整个光谱区域划分为  $n$  个等宽的子区间,然后在每个子区间上进行 PLS 建模,得到  $N$  个局部回归模型,以交互验证时的交互验证均方根误差 (RMSECV) 作为各局部模型的精度衡量标准, RMSECV 最小时模型的精度最高。以 RMSECV 最小的区间为中心,对波长区域进行单向或双向扩展,得到一个最佳波长区间。

**2.7 移动窗口偏最小二乘法** 移动窗口偏最小二

乘法(mwPLS)是将  $N$  个相邻波长上的连续光谱点指定为窗口,从整张光谱的第一个波长点开始依次向右移动一个波长点直至最后,建立全光谱中所有窗口的 PLS 模型,并选择最优的区间。mwPLS 的参数包括起始波长序号( $B$ ),采用的波长数( $N$ ,即窗口中的光谱点数)和主因子数<sup>[22]</sup>。不同的起始波长序号和波长数会导致窗口以及最优主因子数不同。假设全光谱中有  $K$  个波长点,落在窗口内的波长点为  $B \sim (B + N - 1)$ ,可以从整个光谱中依次选择  $(K - N + 1)$  个含  $N$  个波长点的子区间,设置一最大主因子数,对每个窗口利用 PLS 建立预测模型,根据模型评价找出对应的主因子数。最后通过对比每个窗口的最佳预测模型,找出目标光谱信息含量最佳的作为建模区间<sup>[23-24]</sup>。

**2.8 数据处理和评价参数** 运用 The Unscramble 软件(版本号 X 10.4,挪威 CAMO 软件公司)预处理光谱后,运用 Matlab 软件(版本号 2016 b,美国 Math Works 公司)自带的 PLS-Toolbox 工具包里的 siPLS 和 mwPLS 算法来优选区间。以每个时间点包衣片的平均光谱为自变量,以对应的包衣增重为因变量,建立 PLS 模型。以 RMSECV 为指标,运用留一交互验证法确定最佳主因子数。以校正集相关系数( $R_c$ ),校正均方根误差(RMSEC),预测集相关系数( $R_p$ )和预测均方根误差(RMSEP)为指标优化建模参数,考察模型性能,相关参数的计算方法见公式(1),(2),(3)。

$$R_c/R_p = \sqrt{1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_{i实} - y_{i预})^2}{\sum_{i=1}^n (y_{i实} - \bar{y}_{i实})^2}}$$

$$RMSECV = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_{i实} - y_{i交互})^2}{n - 1}}$$

$$RMSEC/RMSEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_{i实} - y_{i预})^2}{n - 1}}$$

式中  $n$  为校正集或验证集的样本数,  $i \in [1, n]$ ,  $y_{i实}$  为校正集或验证集中第  $i$  个样品的包衣增重的实测值,  $y_{i预}$  为校正集或验证集中第  $i$  个样品的包衣增重的预测值,  $\bar{y}_{i实}$  为校正集或验证集中第  $i$  个样品的包衣增重实测值的平均数,  $y_{i交互}$  为校正集中第  $i$  个样品的交互验证包衣增重实测值。模型  $R_c$  和  $R_p$  越接近 1, RMSECV 越小,表明模型性能越稳定,分析准确度越高。当 RMSEC 和 RMSEP 较小且彼此接近时,模型具有较高的预测能力。

### 3 结果

**3.1 建模样本集划分** 为了能够在多变量校正模型中再现样本的组间变异性,防止产生随机划分样本带来的外推问题<sup>[25]</sup>,采用 Kennard-Stone(K-S)算法划分样本集。K-S 算法是通过最大化所选样本的仪器响应变量( $x$ )之间的欧氏距离进行样本集划分。首先,计算所有样本之间的欧式距离,将具有最大距离的 2 个样本选入校正集,继续计算剩余样本与校正集中光谱之间的最小欧式距离,并按设定的校正集样本数将最小欧式距离的样本不断加入校正集。本研究共 45 个样品选入校正集,22 个样品选入验证集,校正集和验证集中包衣增重依次分布在 0.818% ~ 8.173%, 1.473% ~ 8.078%。校正集与验证集原始光谱经主成分分析(PCA),基于第一主成分(PC1)(89.8%)与第二主成分(PC2)(7.15%)的得分分布图见图 3。前 2 个主成分代表了 96.95% 的光谱信息,验证集与校正集各样品分布均匀,且校正集覆盖了验证集的范围,说明校正集与验证集选择合理,有利于模型的建立。

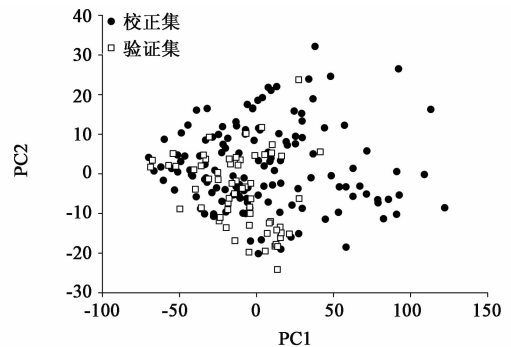


图 3 天舒片前 2 个主成分的得分

Fig.3 Score plot of the first two principal components of Tianshu tablets by PCA

**3.2 预处理方法的选择** 采集光谱时,受环境温度、湿度以及包衣片表面颗粒状态等因素的影响,光谱会产生基线漂移、光散射和随机噪声等。因此,需要借助相关的光谱预处理方法以消除这些干扰对光谱的影响,提高模型性能。常用的预处理方法有标准正态变量变换(SNV),导数(一阶导数、二阶导数)法,平滑法[Savitzky-Golay(SG)平滑, Norris Derivative(ND)平滑]以及基线校正等。SNV 可以消除颗粒粒径造成的光程干扰;导数法可以消除基线漂移,提高谱图的分辨率,但可能放大噪声和散射光的影响;SG 平滑法能够降低高频随机噪声。考察 SNV,导数法(一阶导数、二阶导数)与平滑法(SG 平滑,ND 平滑)结合进行光谱预处理对模型性能的

影响,见表 1。结果发现光谱数据经 SNV 结合一阶导数和 ND 平滑处理后所建的模型效果最优,可以更好地消除物理性质差异引起的基线偏移和漂移,

强化了有效的谱带特征。说明最适合天舒片包衣增重定量的预处理方法为 SNV + 一阶导数 + ND 平滑。

表 1 近红外光谱不同预处理方法的比较

Table 1 Comparison of different preprocessing methods for NIR spectra

预处理方法	RMSEC/%	$R_c$	RMSEP/%	$R_p$	RMSECV/%
SNV	0.512	0.935	0.579	0.942	0.573
SNV + 一阶导数 + SG 平滑	0.342	0.971	0.479	0.962	0.527
SNV + 一阶导数 + ND 平滑	0.323	0.974	0.472	0.955	0.519
SNV + 二阶导数 + SG 平滑	0.563	0.920	0.559	0.945	0.578
SNV + 二阶导数 + ND 平滑	0.499	0.938	0.462	0.963	0.568

**3.3 区间的选择** 采用全光谱建模,通常由于某些区间噪音大,信息冗余,导致模型性能低。采用 siPLS 和 mwPLS 优选建模区间,以降低建模复杂度和提高模型预测精度。采用 siPLS 优选区间,将全光谱(10 000 ~ 4 000  $\text{cm}^{-1}$ ,共 1 557 个波数点)等分成 20 个子区间,组合区间数通常为 2,3 或 4 个,本研究中组合区间数设置为 4 个。运用 siPLS 算法在每个组合区间内建立 PLS 模型。本研究中,主因子数为 4,联合区间[4,6,10,18],这样参与建模的光谱变量数减少至 311 个,剔除了大量与包衣片厚度不相关的光谱区间,大大降低了建模变量数。该组合区间为 5 199.15 ~ 4 902.16, 5 800.83 ~ 5 503.84, 7 004.19 ~ 6 707.21, 9 407.06 ~ 9 113.93  $\text{cm}^{-1}$ 。采用 mwPLS 筛选区间,主因子初始值设定为 8(一般主因子数 < 10),考察窗口宽度为

31,77,155,233 个波数点(即全光谱总波数的 2%,5%,10%和 15%)时对特征波长区域的影响。当窗口宽度设置为 77 个波数点时, RMSECV 最小(0.545%),主因子数为 2,起始波长的序号为 319,此时优选区间为 5 376.57 ~ 5 079.58  $\text{cm}^{-1}$ 。

2 种方法的优选区间所建立的模型与全光谱模型相比,模型性能都有所提高,见表 2。结果发现 siPLS 和 mwPLS 优选区间的波数点分别降低至 311 个和 77 个,剔除了大量与包衣片厚度不相关的光谱区间,大大降低了建模变量数。但 siPLS 优选区间所建立模型的 RMSEC 和 RMSEP 最小, $R_c$  和  $R_p$  最大,表明 siPLS 模型的优选区间所建立模型的性能最好,预测精度最高。故选择建模区间 5 199.15 ~ 4 902.16, 5 800.83 ~ 5 503.84, 7 004.19 ~ 6 707.21, 9 407.06 ~ 9 113.93  $\text{cm}^{-1}$ 。

表 2 天舒片优选区间建模与全光谱建模的比较

Table 2 Comparison of optimal interval modeling and full spectrum modeling of Tianshu tablets

模型	区间/ $\text{cm}^{-1}$	波数点/个	RMSEC/%	$R_c$	RMSEP/%	$R_p$
全光谱	10 000 ~ 4 000	1 557	0.328	0.970	0.276	0.979
siPLS	5 199.15 ~ 4 902.16, 5 800.83 ~ 5 503.84, 7 004.19 ~ 6 707.21, 9 407.06 ~ 9 113.93	311	0.249	0.983	0.128	0.996
mwPLS	5 376.57 ~ 5 079.58	77	0.308	0.973	0.256	0.982

**3.4 主因子数的确定** 主因子数的大小对模型的拟合度和预测性能有很大的影响。采用留一交互验证法确定 PLS 模型的主因子数。随着主因子数的增加, RMSECV 持续下降,模型拟合度不断上升,而当主因子数达到一定数量后, RMSECV 反而上升,模型可能出现过拟合现象。在本研究中,主因子数为 8 时, RMSECV 最小,故选择主因子数为 8。

**3.5 最优定量模型的建立与验证** 根据上述优化的最佳建模参数建立测定天舒片包衣薄膜厚度的校

正模型,见图 4。结果发现校正集均匀地分布在回归线的两侧,验证集分布在线性范围内,校正集预测值与实测值的相关系数 0.966,验证集预测值与实测值的相关系数 0.991,表明预测值与实测值的线性相关性较好; RMSEC = 0.198%, RMSEP = 0.062%,说明模型的预测性能高,可以用于包衣增重的定量测定。

**3.6 对 NIR 光谱分析方法的评价** 为初步验证所建 NIR 快速分析方法的准确度,对验证集中天舒片

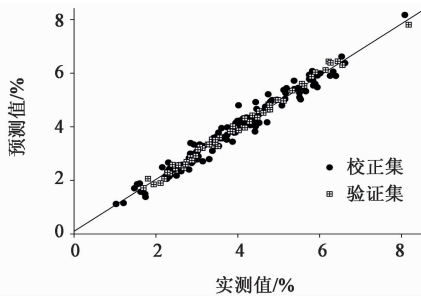


图 4 天舒片包衣增重的 NIR 光谱预测值和实测值的相关性分析  
Fig. 4 Correlation analysis between the predicted value of NIR spectra and the measured value of coating weight gain of Tianshu tablets

包衣厚度的实测值与预测值进行独立样本  $t$  检验分析,结果  $t$  值为 1.23,  $P=0.989 > 0.05$ ,说明 NIR 光谱分析方法所预测的包衣厚度与实测值间无显著性差异。

**3.7 外部验证** 另取 1 批天舒片包衣过程样品,在包衣过程中设置 9 个取样点,每个时间点随机取约 100 片,按 2.4 项下方法采集 NIR 光谱,采用所建立的校正模型预测包衣增重。结果包衣增重预测值与真实值间相关系数 0.998,说明二者线性关系良好。

**3.8 实际生产中包衣过程的 NIR 光谱实时测定** 实际生产中 NIR 光谱的采集以不干扰正常包衣生产为宜。NIR 光纤探头安装在包衣锅滚筒的前面,与喷嘴喷雾平行,以防止预采集片床表面堵塞。为了避免包衣液滴损坏探头,可以在探头的顶部和侧面用一个带有氮气净化的有机玻璃盒保护<sup>[17,26]</sup>。探头距离片床 15 ~ 20 cm。包衣前,NIR 光谱仪预热并校正背景。将预包衣片投入包衣锅中,调节喷枪角度和高度,设定进风温度,调节进风风量和出风风量,对包衣药片进行预热,当到达预期温度后,开启喷枪,并逐步调节其他工艺参数,正式包衣,并开始采集 NIR 光谱。

**3.9 确认包衣终点的 NIR 方法** 针对实际生产中确认包衣终点方法的不足,提出一种基于包衣增重的判断终点方法。具体步骤为实验前根据符合标准的薄膜包衣片设定合理的包衣增重限 ( $W_{限}$ ),包衣开始,同时 NIR 光谱开始采集。包衣过程中,根据所建的定量校正模型能够快速计算包衣增重 ( $W_x$ )。若  $W_x < W_{限}$ ,则包衣未完全,继续包衣。重复上述包衣过程直至  $W_x$  连续大于  $W_{限}$  时,则认为已达到包衣终点。

#### 4 讨论

本研究应用 NIR 光谱分析技术建立了天舒片包衣薄膜厚度的测定方法。有文献研究表明,在一

定范围内,包衣增重和厚度具有良好的相关性。本文中表征厚度的指标为包衣片的包衣增重。确保包衣增重准确的因素之一是片心质量。本研究是通过去除包衣片表面薄膜的方法来获取包衣片的片心,使片心质量与包衣片质量相对应,确保了定量模型预测值的准确性。

包衣刚开始时,由于片剂表面粗糙度逐渐增大,包衣片的包衣增重逐渐升高,在包衣进行了约 90 min 时,包衣机内片剂表面均覆盖了一层连续的薄膜,随后包衣增重到达平台期。大约在 150 ~ 180 min 后,由于约 500 ~ 600 片包衣片已从包衣机中取出,包衣增重再次增长,直至包衣结束。

NIR 光谱主要是分子振动的泛频使分子振动从基态向高能态跃迁时产生的,主要是含氢基团 X-H ( $X = C, N, O, S$ )振动的倍频和合频吸收<sup>[27]</sup>。由于包衣过程是包衣片片心特征吸收逐渐被包衣材料特征吸收取代的过程,与片心和包衣材料的组成、性质均具有一定的相关性。 $6\ 989\text{ cm}^{-1}$ 和  $6\ 935\text{ cm}^{-1}$ 一般为芳烃键组合频吸收, $4\ 987\text{ cm}^{-1}$ 处为醇羟基收缩弯曲振动的组合频,与  $5\ 199.15 \sim 4\ 902.16\text{ cm}^{-1}$ 和  $7\ 004.19 \sim 6\ 707.21\text{ cm}^{-1}$ 吻合,与文献报道结果基本一致<sup>[28]</sup>,推测为片心的特征吸收区。本研究所用的胃溶型薄膜包衣预混剂主要成分为纤维素类,在  $5\ 800.83 \sim 5\ 503.84\text{ cm}^{-1}$ 有特征吸收,与文献报道纤维素类辅料在  $5\ 986 \sim 5\ 369\text{ cm}^{-1}$ 特征吸收相吻合<sup>[3,29]</sup>,可判断为聚合物主链中 C-H 伸缩振动的一级泛频区。目前出现的难点是  $9\ 407.06 \sim 9\ 113.93\text{ cm}^{-1}$ 的解释力不强, $9\ 540 \sim 6\ 780\text{ cm}^{-1}$ 是 NIR 光谱的二级倍频谱区<sup>[17,30]</sup>,与包衣材料和片心的组成、性质相关,其归属于哪类成分的特征吸收还需进一步研究。

本研究验证了 NIR 光谱分析技术用于检测天舒片包衣薄膜厚度的可行性,且方法的准确度高。但通常包衣厚度与包衣质量的均匀性是密切相关的,如何在包衣过程中确保薄膜包衣质量的均匀性成为 NIR 光谱技术应用到实际生产的另一个难题。本课题组将在本研究基础上,就如何在包衣生产中确保包衣质量均匀性方面展开研究,期待能够帮助强化对中药片剂包衣过程的理解,提高中药片剂的包衣质量。

#### [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:599.
- [2] 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.
- [ 3 ] Pérez-Ramos J D, Findlay W P, Peck G, et al. Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in-line sensor measurements [ J ]. *AAPS PharmSciTech*, 2005, 6(1) : E127-E136.
- [ 4 ] 王智民,张启伟. 美国 FDA 产业指南:创新的药物开发、生产和质量保障框架体系——PAT[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(24) : 3304-3309.
- [ 5 ] LIN H, DONG Y, Markl D, et al. Measurement of the inter-tablet coating uniformity of a pharmaceutical pan coating process with combined terahertz and optical coherence tomography in-line sensing [ J ]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(4) : 1075-1084.
- [ 6 ] Santos-Silva B, Colbert M J, Santangelo M, et al. Monitoring microsphere coating processes using PAT tools in a bench scale fluid bed [ J ]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 135 : 12-21.
- [ 7 ] García-Muñoz S, Gierer D S. Coating uniformity assessment for colored immediate release tablets using multivariate image analysis [ J ]. *Int J Pharm*, 2010, 395 ( 1/2 ): 104-113.
- [ 8 ] Sacher S, Wahl P, Weißensteiner M, et al. Shedding light on coatings: real-time monitoring of coating quality at industrial scale [ J ]. *Int J Pharm*, 2019, 566 : 57-66.
- [ 9 ] 张广仁,吴云,孙仙玲,等. 近红外光谱分析技术在散结镇痛胶囊干燥过程水分检测中的应用 [ J ]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2016, 18(2) : 313-317.
- [ 10 ] 杨婵,徐冰,张志强,等. 基于移动窗 F 检验法的中药配方颗粒混合均匀度近红外分析研究 [ J ]. *中国中药杂志*, 2016, 41(19) : 3557-3562.
- [ 11 ] 匡艳辉,唐海姣,王德勤,等. 基于近红外光谱判定复方丹参片生产过程中冰片的混合均匀性 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6) : 7-11.
- [ 12 ] Podrekar G, Kitak D, Mehle A, et al. In-line film coating thickness estimation of minitabets in a fluid-bed coating equipment [ J ]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19 ( 8 ): 3440-3453.
- [ 13 ] 吴建程,罗晓健,刘旭海,等. 近红外光谱快速测定健胃消食片包衣薄膜膜厚度研究 [ J ]. *江西中医药*, 2018, 49(4) : 63-67.
- [ 14 ] Avalle P, Pollitt M J, Bradley K, et al. Development of process analytical technology ( PAT ) methods for controlled release pellet coating [ J ]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 87(2) : 244-251.
- [ 15 ] Hudovornik G, Korasa K, Vrečer F. A study on the applicability of in-line measurements in the monitoring of the pellet coating process [ J ]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 75 : 160-168.
- [ 16 ] 柯博克,刘雪松,陈勇,等. 近红外光谱快速测定复方丹参滴丸的包衣厚度 [ J ]. *中草药*, 2006, 37(5) : 685-688.
- [ 17 ] Lee M J, Park C R, Young A, et al. Dynamic calibration for the in-line NIR monitoring of film thickness of pharmaceutical tablets processed in a fluid-bed coater [ J ]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(1) : 325-335.
- [ 18 ] 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.
- [ 19 ] Moes J J, Ruijken M M, Gout E, et al. Application of process analytical technology in tablet process using NIR spectroscopy: Blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements [ J ]. *Int J Pharm*, 2008, 357(1/2) : 108-118.
- [ 20 ] Andersson M, Josefson M, Langkilde F W, et al. Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance spectrometry [ J ]. *J Pharm Biomed Anal*, 1999, 20(1/2) : 27-37.
- [ 21 ] LI W, CHENG Z, WANG Y, et al. Quality control of *Lonicerae Japonicae Flos* using near infrared spectroscopy and chemometrics [ J ]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 72 : 33-39.
- [ 22 ] CHEN H, PAN T, CHEN J, et al. Waveband selection for NIR spectroscopy analysis of soil organic matter based on SG smoothing and MWPLS methods [ J ]. *Chemometr Intell Lab Syst*, 2011, 107(1) : 139-146.
- [ 23 ] 陈玥洋,高志山,郁晓晖,等. 基于区间组合移动窗口法筛选近红外光谱信息 [ J ]. *应用光学*, 2017, 38(1) : 99-105.
- [ 24 ] 周小华,张玫,相秉仁. 近红外光谱结合区间偏小二乘法应用于花生油酸价的测定 [ J ]. *粮油食品科技*, 2017, 25(2) : 62-64.
- [ 25 ] Galvão R K, Araujo M C, José G E, et al. A method for calibration and validation subset partitioning [ J ]. *Talanta*, 2005, 67(4) : 736-740.
- [ 26 ] 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.
- [ 27 ] 陆婉珍. 现代近红外光谱分析技术 [ M ]. 北京:中国石化出版社, 2006: 9-10.
- [ 28 ] 何雁,罗晓健,刘旭海,等. 一种利用近红外指纹图谱技术快速判断片剂包衣薄膜终点的方法: 中国, ZL201711403783. 8 [ P ]. 2018-07-24.
- [ 29 ] Möltgen C V, Puchert T, Menezes J C, et al. A novel in-line NIR spectroscopy application for the monitoring of tablet film coating in an industrial scale process [ J ]. *Talanta*, 2012, 92 : 26-37.
- [ 30 ] Westad F, Schmidt A, Kermit M. Incorporating chemical band-assignment in near infrared spectroscopy regression models [ J ]. *J Near Infrared Spec*, 2008, 16 ( 3 ): 265-273.

[责任编辑 刘德文]