维 C 银翘片包衣过程近红外光谱实时检测研究

陶　青[1]，姜　丽[1]，钟友兵[3]，刘　微[1,2*]，金正吉[1]，詹国平[4]，王　峰[5]，何　雁[1]，罗晓健[1,2*]

1. 江西中医药大学，江西 南昌　330004
2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心，江西 南昌　330006
3. 中国兵器工业计算机应用技术研究所，北京　100089
4. 深圳市南山区蛇口人民医院，广东 深圳　518067
5. 石药集团江西金芙蓉药业股份有限公司，江西 彭泽　332700

摘　要：目的　建立一种基于近红外光谱（near infrared spectroscopy，NIRS）快速检测维 C 银翘片（Vitamin C Yinqiao Tablets，VCYT）引湿率与包衣增重的方法，用于包衣过程的实时检测。**方法**　参考《中国药典》2020 年版测量引湿率，将其作为包衣防潮效果的指标。通过在线 NIRS 技术实时采集包衣过程中的片剂光谱，比较了区间偏最小二乘法（interval partial least squares，iPLS）、随机蛙跳（rand frog，RF）、蒙特卡罗-无信息变量消除（Monte Carlo-uninformative variable elimination，MC-UVE）、竞争自适应重采样法（competitive adaptive reweighted sampling，CARS）4 种波长选择算法对偏最小二乘回归（partial least squares regression，PLSR）的影响。**结果**　所得定量模型可准确、稳定地预测引湿率与包衣增重，其决定系数（R_p^2）分别为 0.891 8 和 0.939 6，预测均方根误差（root mean square error of prediction，RMSEP）分别为 0.175 4 和 0.274 2，相对分析误差（relative prediction errors，RPD）分别为 3.121 9 和 4.148 4。另外，在 1 批包衣过程实时检测的结果显示，预测模型对引湿率的预测效果良好（RPD＝4.199 1），但对包衣增重的预测效果较差（RPD＝1.815 2）。**结论**　NIRS 对维 C 银翘片包衣过程的实时检测是可行的。

关键词：近红外光谱；维 C 银翘片；包衣过程；实时检测；引湿率；包衣增重；区间偏最小二乘法；随机蛙跳；蒙特卡罗-无信息变量消除；竞争自适应重采样法；偏最小二乘回归；决定系数；预测均方根误差；相对分析误差

中图分类号：R283.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2023)19 - 6276 - 10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.19.009

Real-time monitoring research on coating process of Vitamin C Yinqiao Tablets using near-infrared spectroscopy

TAO Qing[1], JIANG Li[1], ZHONG You-bing[3], LIU Wei[1,2], JIN Zheng-ji[1], ZHAN Guo-ping[4], WANG Feng[5], HE Yan[1], LUO Xiao-jian[1,2]

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
2. ational Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China
3. Research Institute of Computer Application Technology of China Ordnance Industry, Beijing 100089, China
4. Shenzhen Shekou People's Hospital, Shenzhen 518067, China
5. Shiyao Group Jiangxi Jinfurong Pharmaceutical Co., Ltd., Pengze 332700, China

Abstract: Objective　A method based on near-infrared spectroscopy (NIRS) was developed for rapid detection of moisture absorption rate and coating weight gain for Vitamin C Yinqiao Tablets (维 C 银翘片, VCYT) during the coating process, and was used for real-time monitoring of the coating process. **Methods**　The moisture absorption rate was determined according to *Chinese Pharmacopeia* and used as an indicator for the moisture-proof effect of a coating. Real-time spectral data was collected using online NIRS technology

收稿日期：2023-04-25

基金项目：江西省重大科技研发专项（20203ABC28W018）；江西省 03 专项与 5G 项目（20212ABC03A36）；江西省教育厅科学技术研究项目（GJJ2200971）；江西中医药大学校级创新团队发展计划（CXTD22015）；江西中医药大学校级课题（2021jzzdxk019）

作者简介：陶　青，讲师，研究方向为中药制剂研究。Tel: (0791)87118863　E-mail: 1094639055@qq.com

***通信作者：**刘　微，副教授，研究方向为中药制剂研究。Tel: (0791)87119619　E-mail: lw9527@yeah.net

罗晓健，教授，博士生导师，研究方向为中药制剂研究。Tel: (0791)87119662　E-mail: luoxj98@126.com

during the coating process. Four wavelength selection algorithms, specifically interval partial least squares (iPLS), random frog (RF), Monte Carlo-uninformative variable elimination (MC-UVE) and competitive adaptive reweighted sampling (CARS), were tested to determine their impact on partial least squares regression (PLSR). **Results** The developed quantitative model can predict moisture absorption rate and coating weight gain accurately and precisely during the coating process. The model exhibited determination coefficients (R_p^2) of 0.891 8 and 0.939 6 and prediction root mean square error values (RMSEP) of 0.175 4 and 0.274 2 for moisture absorption rate and coating weight gain, respectively. Moreover, the relative prediction errors (RPD) for moisture absorption rate and coating weight gain were 3.121 9 and 4.148 4, respectively. The real-time detection results of the developed model for a batch of products during the coating process confirmed the precision and accuracy of the model's capability to predict moisture absorption, with RPD value of 4.199 1, while, for weight gain, the model's prediction capability was less precise, with RPD value of 1.815 2. **Conclusion** The study confirms the feasibility of NIRS as a real-time monitoring tool for the coating process of the VCYT.

Key words: near-infrared spectroscopy; Vitamin C Yinqiao Tablets; coating process; real-time monitoring; moisture absorption rate; coating weight gain; interval partial least squares; rand frog; Monte Carlo-uninformative variable elimination; competitive adaptive reweighted sampling; partial least squares regression; coefficient of determination; root mean square error of prediction; relative prediction errors

中药制剂因包含多糖和皂苷类等亲水性较强的成分而易吸潮，吸湿后的药物会出现软化、颜色变深，甚至降解药物活性成分，进而严重影响药物稳定性[1]。目前，常用的方法是通过包衣工艺将衣膜包裹在片芯表面，阻止水分进入片芯，从而提高其防潮效果。选择合适的质量指标对控制片剂包衣质量具有重要意义。因此衣膜的防潮效果是包衣过程监测与终点判断关键质量指标，主要包括引湿率、包衣增重和衣膜厚度[1-2]。其中，引湿率是根据《中国药典》2020 年版第四部“药物引湿性试验指导原则”[3]测定包衣片的引湿率而得到，是衣膜防潮能力的真实、直接的体现。但该方法的缺点是耗时费力，不能实时检测。称重法是生产中常用方法，具有简单、快速的优点，但其准确性常被人怀疑。这是因为包衣增重的准确性受片芯质地、溶剂渗入片芯与否和包衣工艺差异等影响[3]。衣膜厚度是包衣过程控制的常用指标，并成功应用于包衣过程实时检测[4-5]。尽管衣膜厚度与引湿率存在相关性[2]，但这两者间的函数关系以及衣膜厚度均匀性、孔隙率等因素对引湿率的影响仍未可知，因而其结果仍可能是不准确的。为兼顾准确性与实时性，在线检测技术在制药领域中发挥的作用越来越重要，已成为近年来的研究热点。该技术通过过程分析仪器对生产中的产品质量实时检测，能够掌握处方、工艺参数对产品质量的影响，有利于理解生产过程的机理，在保障产品质量的一致性、降低生产成本和提高生产效率上发挥了重要作用。但据我们所知，关于在线检测技术在片剂包衣的引湿率或防潮效果的研究还未见报道。

近红外光谱（near infrared spectroscopy，NIRS）是一种重要的在线检测技术，具有快速、无损、绿色、无需样品前处理的优点，已在中药成分含量快速检测[6-9]与中药质量评价[10]。近年来，NIRS 已经在包衣质量快速检测领域中取得了诸多成果。例如，Zhong 等[11]利用蒙特卡洛无信息变量消除与偏最小二乘法构建了衣膜厚度的定量模型，分析了片间和片内的衣膜均匀性。Ariyasu 等[12]使用偏最小二乘法构建了衣膜厚度与释药速率的定量模型，发现衣膜均匀性对释药速率有重要影响。温伍玖等[13]采用偏最小二乘法构建了衣膜厚度与崩解时间的定量模型，并发现两者呈正相关性。因此，NIRS 可以提供关于包衣属性和功能性指标的信息，将其用于中药片剂包衣过程的实时检测具有一定的可行性。

维 C 银翘片（Vitamin C Yinqiao Tablets，VCYT）是由山银花、连翘、荆芥、维生素 C 等 13 味药物组成，主要用于外感风热所致的流行性感冒，症见发热、头痛、咳嗽、口干、咽喉疼痛等[14-15]。方中中药饮片经提取、浓缩、干燥的提取物具有较强的吸湿性，因而在制粒、压片后，还需要包衣，以增强片剂的防潮性能。本实验以维 C 银翘片包衣过程为研究对象，将引湿率和包衣增重作为包衣过程的质量指标，采用多种波长选择方法结合 NIRS 构建偏最小二乘回归（partial least squares regression，PLSR）的定量模型，比较了质量指标选择的合理性，加深对包衣工艺过程变化机制的理解，为该品种包衣在线检测和终点判断提供依据。

1 仪器与材料

Matrix-F NIR 型光谱仪，美国布鲁克科技有限公司；BG-3 型包衣锅，翰林航宇（天津）实业有限公司；Shimadzu AUW220D 型十万分之一电子天平，

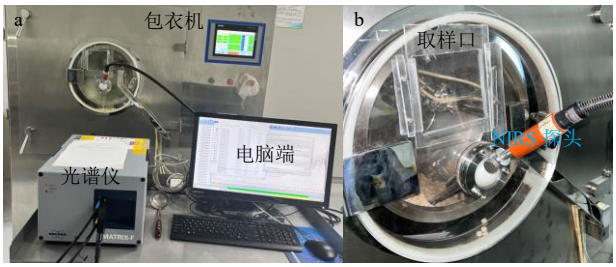
日本岛津公司；LHH-250SD 型药片稳定性试验箱，上海一恒科学仪器有限公司。

素片（片芯）是维 C 银翘片，圆形的双凸片，直径为 9 mm，厚度为 4 mm，平均片质量为 410 mg，来源于本实验室；包衣材料是胃溶型薄膜包衣预混剂（批号 2101041），天津嘉汇捷瑞科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 包衣样品取样方法

维 C 银翘片包衣过程采用滚移包衣法。为实时采集 NIRS 与取样，对包衣设备进行改造，增加了取样口与近红外探头。本包衣过程的实时检测设备包括了包衣机、近红外光谱仪、电脑端，如图 1-a 所示。其中，包衣机配有 1 个取样口，如图 1-b 所示。



a-设备实物图 b-取样口图

a-physical figure of equipment b-figure of sampling port

图 1 包衣过程的实时检测设备

Fig. 1 Monitoring device of coating process

取样方式为每隔为 10 min 取样 1 次，每次取出约 30 片，用于片剂包衣引湿率与包衣增重的测定。本研究共取样 5 个批次，批号分别为 220205、220206、220207、220208、230209，在线扫描样品 NIRS，每批次的片剂总质量为 4 kg，包衣的过程参数见表 1。随机选取 4 批数据采用 Kennard-Stone（KS）方法按 2∶1 的比例划分为校正集和测试集。其中，校正集用于建模，测试集用于模型评价。剩下的 1 批（批号 220207）作为外部验证集，用于测试定量模型在实时检测中的表现。

表 1 包衣过程参数

Table 1 Process parameters of coating process

批号	包衣锅转速/(r·min^{-1})	喷雾速度/(mL·min^{-1})	进风温度/℃	出风温度/℃	雾化压力/MPa
220205	5～12	12～15	40～42	33～35	1.5
220206	5～12	10～17	42～45	35～37	1.5
220207	5～13	10～15	40～45	32～37	1.5
220208	5～8	10～16	40～42	33～37	1.5
230209	5～10	10～15	42～45	35～36	1.5

2.2 在线 NIRS 采集

维 C 银翘片 NIRS 采集方式为漫反射法，光谱范围为 4000～12 000 cm^{-1}，分辨率为 16 cm^{-1}，采用空气为背景，经 8 次扫描后取平均值，采样时间为 7 s。维 C 银翘片包衣过程中样品的原始 NIRS 如图 2 所示。

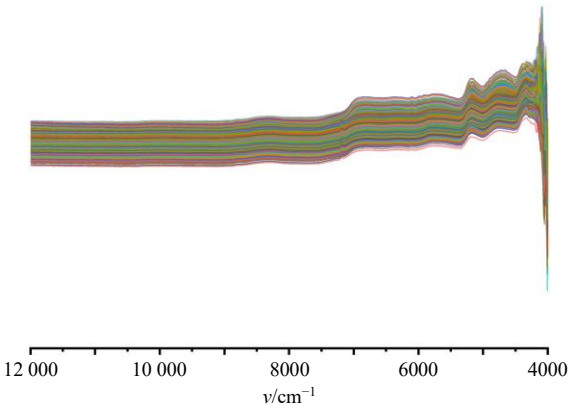


图 2 包衣过程中样品的原始 NIRS

Fig. 2 Original NIRS of sample during coating process

2.3 引湿率测量

参照《中国药典》2020 年版四部“药物引湿性试验指导原则”[4]，测量引湿率（moisture absorption，MA）。具体过程如下：首先，取干燥的具塞玻璃称量瓶于试验前 1 d 置于（25±1）℃的恒温干燥器（下部硫酸铵饱和溶液），精密称定质量（m_1）；然后，取适量片剂，平铺于称量瓶中，精密称定质量（m_2）；最后，将称量瓶敞口放，并与瓶盖同置于上述干燥器内 24 h。将称量瓶盖子盖好，精密称定质量（m_3）。计算维 C 银翘片的引湿率。

$$\text{引湿率}=(m_3-m_2)/(m_2-m_1) \quad (1)$$

2.4 包衣增重测量

包衣增重指的是包衣后片剂的增量（包衣量）与片芯质量之比。随包衣时间延长，片芯表面形成衣膜并增厚，片剂质量将随之增加。因此，包衣增重能反映包衣量，进而反映包衣质量。在实际生产上，称重法因其快速、简单等优点而被广泛使用。具体过程如下：首先，取 30 片片芯的质量平均值作为初始质量（W_1）；然后，将各包衣时段取出的样品分为 3 份（每份 10 片）进行称量，取它们的平均质量作为该包衣时段的片质量（W_2）；最后，计算得到包衣增重。

$$\text{包衣增重}=(W_2-W_1)/(W_1) \quad (2)$$

2.5 数据分析与处理工具

光谱预处理采用 The Unscrambler X 10.4（挪威

CAMO Software AS），波长选择算法与建模由 Matlab R2018a（美国 Mathworks 股份有限公司）实现，图形由 Origin 2021（美国 OriginLab 公司）和 Matlab 绘制。

2.6 模型评价参数

本研究采用均方根误差（root mean square error，RMSE）、决定系数（R^2）与相对分析误差（relative prediction errors，RPD）对定量模型性能进行评价。RMSE 越小，预测误差越小，即预测精度越高。R^2 值越接近 1，模型拟合程度越好。当 RPD＜1.5 时，定量模型几乎不能对样本进行预测；当 1.5≤RPD＜2.5 时，表明定量模型对样本可以进行粗略估计；当 2.5≤RPD＜3.0 时，表明定量模型具有较好的定量预测能力；当 RPD≥3.0 时，表明定量模型具有极好的预测能力[16]。因此，通过 RMSE、R^2 和 RPD 可以全面评估定量模型的性能，为包衣引湿率的预测提供准确性和可靠性的保障。

$$\mathrm{RMSE}=[\sum_{i=1}^{n}(\hat{y}_i-y_i)^2/n]^{1/2} \quad (3)$$

$$R^2=\sum_{i=1}^{n}(\hat{y}_i-\bar{y})^2/[\sum_{i=1}^{n}(y_i-\bar{y})^2+\sum_{i=1}^{n}(\hat{y}_i-\bar{y})^2] \quad (4)$$

$$\mathrm{RPD}=\mathrm{SD}/\mathrm{RMSE} \quad (5)$$

其中，y_i 是实测值，$\hat{y}_i$ 是预测值，$\bar{y}$ 是实测值的平均值，SD 是实测值的标准差，n 表示样本数量

2.7 NIRS 模型的建立与模型验证

比较不同预处理方法与波长选择对模型的影响，确定最佳的建模条件。随后，利用 PLSR 构建引湿率与包衣增重的定量模型，并测试。最后，验证定量模型在包衣过程实时检测中的预测效果。

2.7.1 光谱预处理　光谱预处理的目的是消除光谱中的干扰与噪声，提高光谱质量和可靠性，从而使得后续的分析与预测模型更加准确、可靠。不同预处理方法的结果见表 2。其中，RMSEC、RMSECV 分别是校正集的均方根误差和交叉均方根误差。结果显示，对引湿率与包衣增重分别采用标准正态变量校正（standard normal variable correction，SNV）和多元散射校正（multivariate scattering correction，MSC）时，预测均方根误差（root mean square error of prediction，RMSEP）最小，因此，分别选择 SNV 和 MSC 作为引湿率和包衣增重的预处理方法。

2.7.2 波长选择　波长选择是光谱分析中的重要步骤，用于剔除不相关或非线性的变量，从而提高预测模型的预测能力和稳健性[17]。本研究比较了几种常用的波长选择方法，具体包括区间偏最小二乘法（interval partial least squares，iPLS）、随机蛙跳

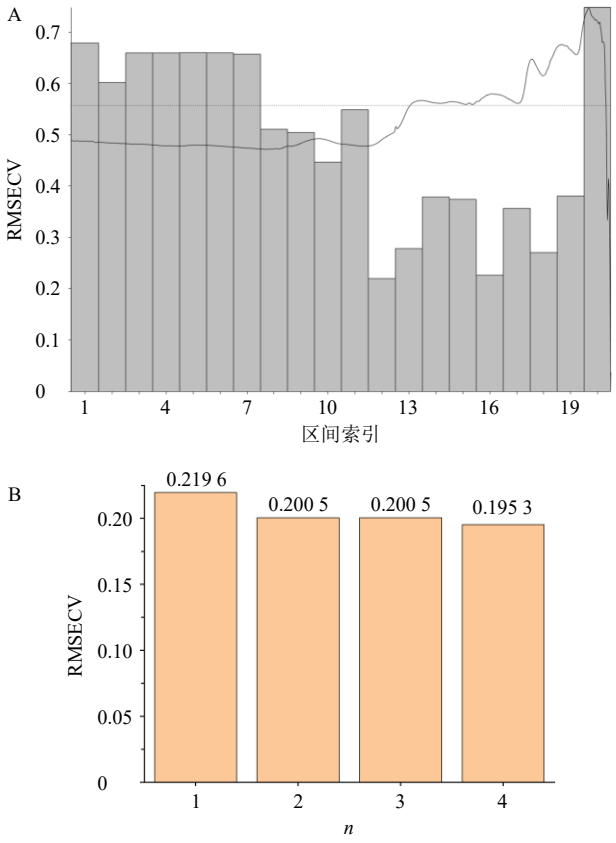
表 2　不同预处理方法的结果

Table 2　Results of different pre-treatment methods

指标	预处理方法	主因子数	校正集			测试集	
			R_c^2	RMSEC	RMSECV	R_p^2	RMSEP
引湿率	原始光谱	8	0.903 1	0.251 3	0.483 1	0.739 8	0.337 6
	Savitzky-Golay 平滑（SG）	10	0.926 3	0.231 0	0.399 3	0.790 8	0.287 0
	MSC	10	0.939 6	0.202 3	0.526 3	0.867 2	0.224 2
	SNV	7	0.896 7	0.251 3	0.484 1	0.881 4	0.216 5
	一阶导数（1st）	10	0.910 5	0.256 9	0.480 2	0.633 0	0.347 8
	二阶导数（2nd）	10	0.951 4	0.182 0	0.354 5	0.679 4	0.357 6
	SNV＋1st	5	0.437 9	0.588 0	0.862 0	0.084 3	0.513 6
	SNV＋2nd	10	0.919 6	0.234 2	0.456 7	0.722 6	0.351 2
包衣增重	原始光谱	7	0.905 1	0.513 0	1.090 9	0.651 0	0.789 3
	SG	6	0.891 9	0.560 0	0.809 4	0.510 4	0.791 1
	MSC	9	0.960 2	0.340 8	1.072 9	0.847 5	0.437 2
	SNV	7	0.938 5	0.403 6	0.885 7	0.807 2	0.491 0
	1st	10	0.938 1	0.437 7	0.788 1	0.716 1	0.642 0
	2nd	9	0.973 3	0.282 9	0.426 0	0.669 6	0.684 5
	SNV＋1st	5	0.473 7	1.195 9	1.679 2	0.044 2	1.049 9
	SNV＋2nd	10	0.956 8	0.362 7	0.849 0	0.847 9	0.519 6

（random frog algorithm，RF）、蒙特卡罗无信息变量消除（Monte Carlo-uninformative variable elimination，MC-UVE）、竞争自适应重加权法（competitive adaptive reweighted sampling，CARS）。

iPLS 法是由 Nørgaard 等[18]提出的一种基于 PLSR 的波长选择方法。该方法主要有 2 个步骤：（1）将光谱划分为 N 个等宽的子区间；（2）对每个子区间分别构建 PLSR 模型，从中选择 RMSECV 最小的前 n 个子区间作为波长选择的结果。本研究将 N 设为 20，最大主因子数为 10，使用 5 折交叉验证，比较 n＝1、2、3、4 时的结果，取 RMSECV 最小对应的波长区间作为波长选择结果。以引湿率为例，iPLS 的结果如图 3 所示。其中，横坐标表示光谱区间索引，纵坐标为各区间的 RMSECV，灰色方框内的数值是 PLSR 模型的最佳主因子数。结果显示，n＝4 时 RMSECV 最小，故区间 12、13、16、18 为波长选择结果，其光谱范围为 7575～6780、5970～5577、5168～4782 cm^{-1}。



A-各子区间的 RMSECV　B-被选区间个数 n 与 RMSECV 的关系
A-RMSECV for each sub-interval　B-relationship between number of selected intervals n and RMSECV

图 3　iPLS 的波长选择结果

Fig. 3　Results of wavelength selection by iPLS

RF 法是由 Li 等[19]提出的一种启发式的变量选择方法。通过多次迭代，计算每个变量被选择的概率，将选择概率高的变量作为波长选择的结果。为确定变量被选择概率的阈值，将变量被选择概率的范围划分为 20 个等间隔的序列，分别以序列中的值作为阈值来得到波长选择的结果。随后，由波长选择的结果构建 PLSR 模型，并比较模型的 RMSECV。本研究将迭代次数设为 1000，最大主因子数为 10，使用 5 折交叉验证。以引湿率为例，RF 法的结果如图 4 所示。其中，横坐标是变量索引（波长点索引），纵坐标是变量被选择概率。结果显示，当变量被选择概率的阈值为 0.125 时，RMSECV 达到最小，模型的预测性能最好。因此，将变量被选择概率大于 0.125 的变量作为波长选择结果。

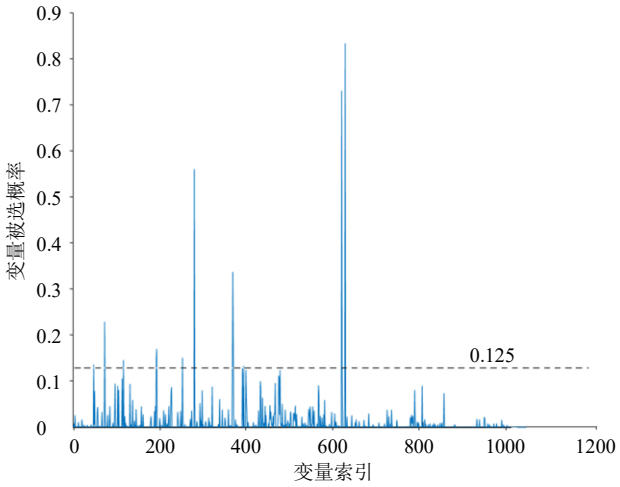


图 4　RF 的波长选择结果

Fig. 4　Results of wavelength selection by RF

MC-UVE 法是由 Cai 等[20]提出的一种基于无信息变量消除的变量选择方法。该方法主要有 3 个步骤：（1）由蒙特卡罗随机抽样从训练集中取出一系列的数据子集；（2）计算每个数据子集的 PLSR 回归系数矩阵和各变量的变量稳定指数（reliability index，RI）；（3）将 RI 大的变量作为波长选择的结果。本研究将迭代次数设为 1000，最大主因子数为 10，RI 阈值设为 3。以引湿率为例，MC-UVE 法的结果如图 5 所示。其中，横坐标是变量索引（波长点索引），纵坐标是 RI 值，虚线为 RI 阈值。因此，将 RI 大于 3 的变量作为波长选择的结果。

CARS 法是由 Li 等[21]提出的一种基于自适应重采样和指数衰减函数的变量选择方法。该方法主要有 2 个步骤：（1）选择 PLSR 模型中回归系数的绝对值最大的变量，得到一系列的波长变量子集；

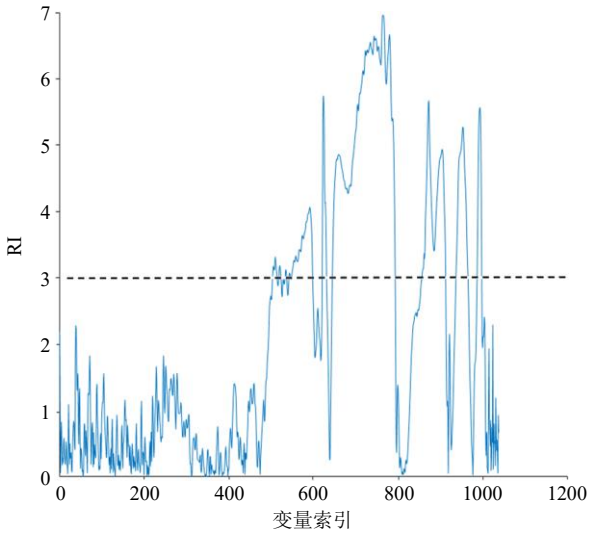


图 5 MC-UVE 波长选择的结果

Fig. 5 Results of wavelength selection by MC-UVE

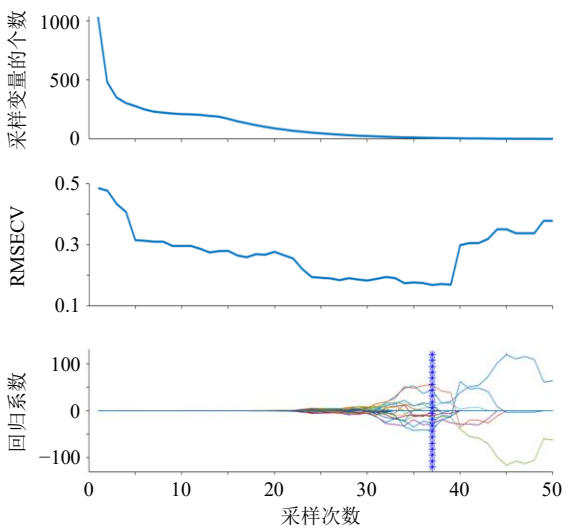


图 6 CARS 法的过程与结果

Fig. 6 Process and results of CARS method

（2）对每个波长变量子集采用交叉验证构建 PLSR 模型，从中挑选出 RMSECV 最小的变量子集。本研究将重采样的次数设为 50，最大主因子数为 10，交叉验证的折数为 5。以引湿率为例子，CARS 法的过程和结果如图 6 所示。结果显示，随采样次数增加，波长变量的数量先快速减少，再缓慢减少直至稳定，表明该过程是先快速粗选，再精选。随采样次数增加，RMSECV 先减小后增大。这表明减少无关的和冗余的波长变量可减小 RMSECV，即提高预测模型的精度。但 RMSECV 达到最小时，继续减少波长变量的数量将使得 RMSECV 增大，即降低预测模型的精度，这表明重要的波长变量被丢失，影响了模型的性能。图 6 还展示了回归系数与采样次数的关系，其中星型点表示最佳采样次数的位置。

2.7.3 定量模型的建立与预测 基于全光谱与上述波长选择方法分别建立 PLSR 定量模型，模型结果见表 3。结果显示，RF 和 iPLS 分别是引湿率与包衣增重的最佳波长选择方法。相较于 Full-PLSR，经波长选择后的引湿率定量模型（RF-PLSR）和包衣增重定量模型（iPLS-PLSR）在 RMSEP 上分别减少了 18.98%和 37.28%，这表明波长选择提高了定量模型的预测精度。

图 7 展示了引湿率与包衣增重的实测值与预测值之间的相关性，其中，预测值由上述定量模型得到。结果显示，预测值与实测值均分布在 $y=x$ 附近，且 RPD 均大于 3，因此所得定量模型是准确、可靠的，能够满足包衣质量检测的要求。

2.7.4 包衣过程的实时检测 利用外部验证集，测

表 3 不同波长选择的模型结果

Table 3 Results of different wavelength selection methods

指标	波长选择方法	变量数	主因子数	校正集			测试集		
				R_c^2	RMSEC	RMSECV	R_p^2	RMSEP	RPD
引湿率	全光谱	1037	7	0.896 7	0.251 3	0.484 1	0.881 4	0.216 5	2.528 9
	iPLS	207	10	0.973 8	0.133 3	0.195 3	0.837 7	0.224 3	2.441 3
	RF	14	6	0.985 0	0.094 1	0.094 1	0.891 8	0.175 4	3.121 9
	MC-UVE	328	9	0.963 0	0.155 6	0.320 4	0.860 8	0.220 7	2.480 7
	CARS	11	10	0.969 7	0.143 5	0.168 9	0.790 0	0.268 5	2.039 4
包衣增重	全光谱	1037	9	0.960 2	0.340 8	1.072 9	0.847 5	0.437 2	2.601 8
	iPLS	155	10	0.985 6	0.208 5	0.291 8	0.939 6	0.274 2	4.148 4
	RF	60	10	0.995 0	0.123 2	1.362 1	0.924 3	0.308 4	3.688 4
	MC-UVE	419	7	0.980 1	0.232 7	0.403 0	0.906 0	0.345 9	3.288 7
	CARS	17	10	0.993 9	0.136 2	0.179 2	0.898 9	0.396 4	2.869 6

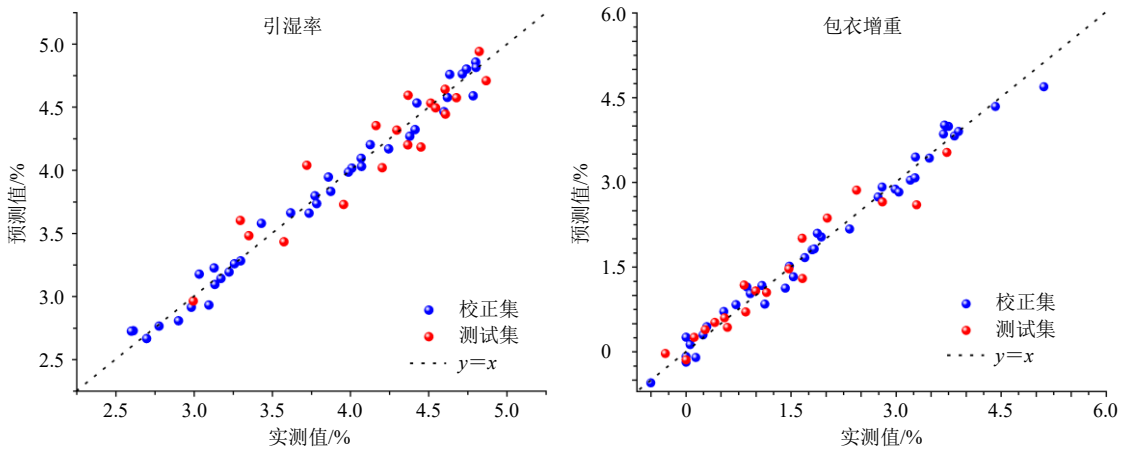


图 7　预测值与实测值的结果

Fig. 7　Results between predicted values and measured values

试定量模型在包衣过程实时检测中的表现，如图 8 所示。图 8-A、B 显示了样品的实测值与预测值随包衣时间的变化情况。结果显示，模型对引湿率预测效果良好（RPD＝4.191 1＞3），但对包衣增重的预测效果较差（RPD＝1.815 2＜2）。另外，将模型应用于每隔 7 s 的 NIRS 进行实时包衣过程的检测，如图 8-C、D 所示。引湿率的实测值与预测值相近，且它们随包衣时间的变化趋势一致。包衣增重的实测值与预测值在变化趋势上一致，但预测值与实测值有较大差异。综上所述，定量模型能准确、可靠地预测引湿率，可用于维 C 银翘片包衣过程的实时检测。

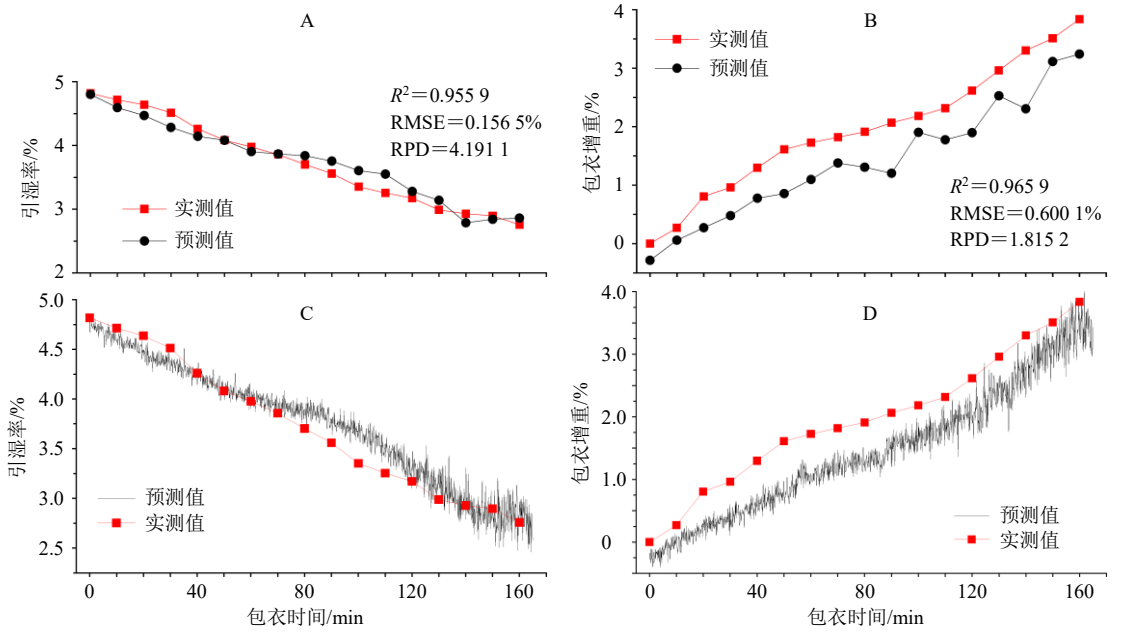


图 8　包衣过程实时检测结果

Fig. 8　Results of real-time monitoring of coating process

对包衣过程分析发现，引湿率随包衣时间的变化可分为 3 个阶段：初期、中期和末期。在包衣前期（0～30 min），引湿率减小了 0.304%。在包衣中期（60～90 min），引湿率减小了 0.417%。在包衣末期（130～160 min），引湿率减小了 0.231%。由此可知，引湿率随包衣时间的变化是先缓慢减小，再快速减小，最后缓慢减小。这一变化过程恰好反映了包衣过程。在包衣初期，要在片芯表面快速形成完整的衣膜，减少水分进入片芯，加快溶剂蒸发是生产的关键。因而，初期的喷雾速率较低，进风温度足够高。在包衣中期，片剂表面已有完整衣膜，加快衣膜厚度的增加是该阶段主要目的，表现为喷雾速率较高。在包衣后期，引湿率随包衣时间增加的变化逐渐减小，这表明包衣量增加对引湿率的影响

在逐渐减小，说明该阶段快接近包衣终点。

2.7.5 波数选择结果的分析 比较几种波数选择方法在引湿率的预测结果发现，RF 法最优。与其他波数选择方法相比，RF 法集合了粒子群优化算法和模因算法的优点，具有强大的随机搜索能力和变量筛选能力，因而得到了更好的结果[22]。RF 法选择的波数变量主要在 11 600～10 000、9180～8980、7250～7190 cm^{-1} 这 3 个区域，结果如图 9 所示。其中，前两区域主要由 C-H 键伸缩振动产生；7250～7190 cm^{-1} 区域主要由游离 O-H 键一倍频（2ν）的伸缩振动产生[23]。其中，在 7250～7190 cm^{-1} 区域上出现了 1 个特征峰（峰位置在 7185 cm^{-1} 处）。

图 10 展示了在 7185 cm^{-1} 处包衣过程的光谱，结果显示经包衣 10 min 后的光谱在 7185 cm^{-1} 处出现了特征峰，其强度随包衣时间增加而增大，表明该区域光谱与包衣过程有关，即 RF 法筛选的波数变量能反映包衣过程。随后，采用光谱分析法分析 7250～7190 cm^{-1} 区域，在 7185 cm^{-1} 处的特征峰对应的基团是 2ν Mg_3OH。因而，该特征峰对应了含镁元素的物质。比较包衣材料与片芯的成分后发现，该基团来自滑石粉［主要成分 $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$］，故 7185 cm^{-1} 处波段对应物质是滑石粉，Petit 等[24]得到了类似的结果。另外，比较片芯、包衣片、包衣材料及其成分的光谱后发现，包衣材料中仅滑石粉在 7185 cm^{-1} 处出现了 1 个显著的峰，而且包衣后的片剂有类似的峰，如图 11 所示。

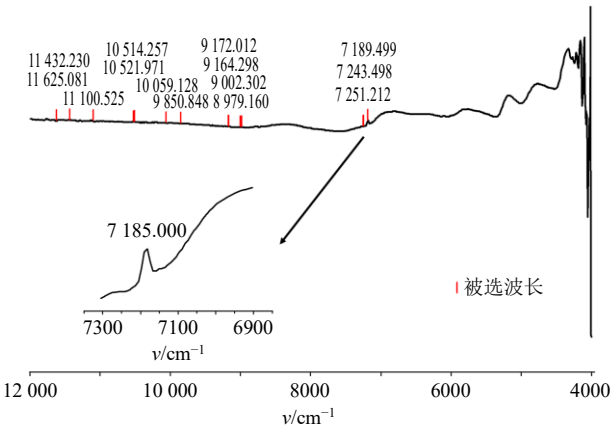


图 9 引湿率的波数选择结果

Fig. 9 Results of wavelength selection of moisture absorption rate

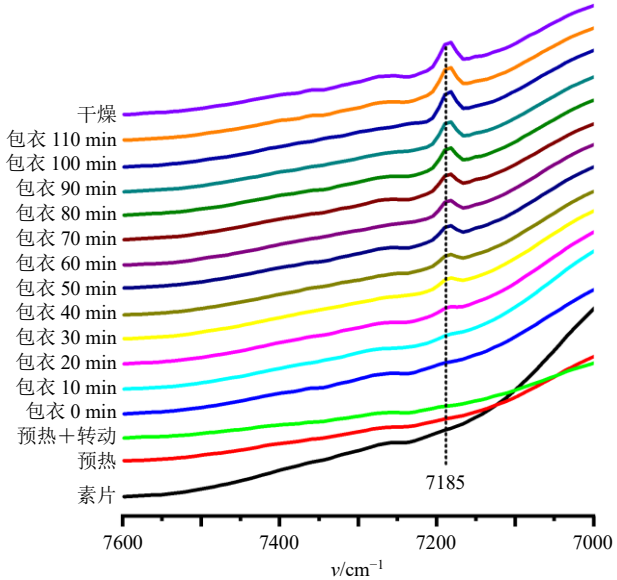


图 10 在 7185 cm^{-1} 处的包衣过程光谱

Fig. 10 Spectra of coating process at 7185 cm^{-1}

综上所述，在 7185 cm^{-1} 处特征峰来自滑石粉，其强度与包衣过程密切相关。滑石粉作为包衣材料中的抗黏剂，具有化学性不活泼、润滑性和光泽性好、光谱特征显著等性质，对薄膜包衣质量有重要影响[25-26]，因而研究其光谱特征与衣膜属性的关系有较好的可行性，如溶出度、崩解时间、衣膜厚度等。因此，RF 法的波数选择结果与包衣过程和包衣材料均有着密切关联，具有一定物理意义。

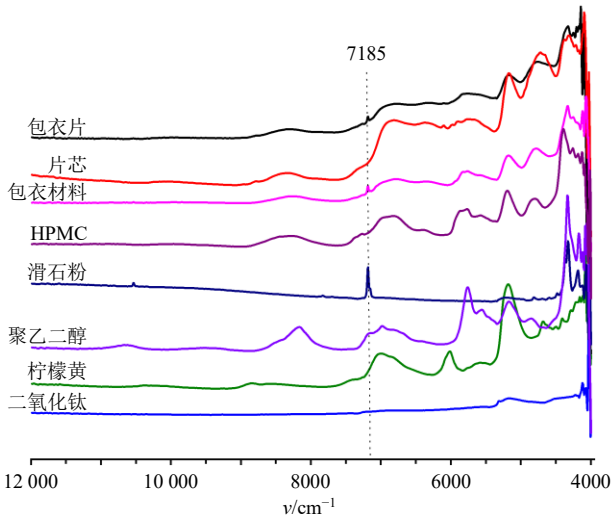


图 11 片芯、包衣片、包衣材料及其成分的光谱

Fig. 11 Spectra of tablet cores, coated tablets, coating materials and their components

3 讨论

本研究以维 C 银翘片包衣过程为研究对象，提出了一种基于 NIRS 技术预测引湿率和包衣增重的方法。相比于耗时、破坏性的引湿率测量方法，本方法具有快速、无损的优点，能准确预测维 C 银翘片的引湿率，实现了包衣过程的实时检测。尽管包衣增重定量模型在测试集上表现良好，但对外部验

证集的预测性能不佳（RPD＜2）。初步分析预测效果不佳的原因可能是因为片剂磨损引起的。在包衣初期中，片芯随着包衣锅转动而不断翻滚，并与包衣锅及其他片芯发生摩擦与碰撞，导致片芯出现磨损。在外部验证集的包衣过程中，包衣锅的转速略快，包衣初期的时间更长，使得片芯磨损程度更大，对包衣增重实测值的准确性产生了较大的影响。然而，包衣增重定量模型无法对片芯磨损程度进行估计，因而其预测结果不准确。

尽管衣膜厚度与包衣增重是包衣过程控制的常用指标，但包衣的防潮效果不仅与包衣量有关，还与衣膜的均匀性和孔隙率等密切相关。通常，衣膜厚度大、均匀性好且孔隙率低的片剂具有更好的防潮效果。这说明即便衣膜厚度或包衣增重能被准确测量，也不能准确地评价包衣的防潮效果。因此，选择引湿率作为中药片剂包衣过程控制的指标对保障产品质量有重要作用。

尽管 NIRS 可用于包衣质量检测，但光谱中的无关变量甚至噪声会降低模型的预测能力。波数选择是解决该问题的重要方法，主要分为传统的光谱分析法和化学计量学方法。其中，传统的光谱分析法是基于光谱学知识，通过波段与化学基团的关系来推测物质成分，从而选择出与目标参数相关的变量或去除明显不相关的变量。但由于制剂处方复杂、光谱的范围大、影响因素多，存在分析的工作量大、特征波数易被遗漏等问题，使得该方法的应用难度大。基于化学计量学的波数选择方法的优点在于能自动、快速地筛选出波数变量，但缺点是被选波数变量与目标参数的关系不明确，不利于人们对结果的理解。

本研究先利用化学计量学方法筛选变量，再由光谱分析法分析所得变量，结合了这 2 种方法的优点，既能快速确定的关键变量又能解释变量的物理意义，对提高定量模型的泛化能力有重要作用，有利于人们理解 NIRS 能检测包衣属性的原因，为包衣质量实时检测提供了保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 陈馨怡, 袁凤, 史楷岐, 等. 静电干法包衣构建复方丹参片防潮包衣膜 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5148-5153.

[2] 田香, 丁瑞雪, 拉喜那木吉拉, 等. 地格达-4 味汤片薄膜包衣工艺研究 [J]. 中成药, 2022, 44(8): 2630-2636.

[3] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 485.

[4] Ficzere M, Mészáros L A, Kállai-Szabó N, *et al*. Real-time coating thickness measurement and defect recognition of film coated tablets with machine vision and deep learning [J]. *Int J Pharm*, 2022, 623: 121957.

[5] Sacher S, Peter A, Khinast J G. Feasibility of In-line monitoring of critical coating quality attributes via OCT: Thickness, variability, film homogeneity and roughness [J]. *Int J Pharm X*, 2020, 3: 100067.

[6] 杜文俊, 刘雪松, 陶玲艳, 等. 热毒宁注射液金银花和青蒿(金青)醇沉过程中多指标的近红外快速检测 [J]. 中草药, 2015, 46(1): 61-66.

[7] 陈兆昱, 金伟锋, 万海同, 等. 基于 TOPSIS 法的前馈控制在丹参醇提液均化中的应用 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2302-2311.

[8] 候化蕊, 徐芳芳, 张欣, 等. 基于近、中红外光谱技术的热毒宁注射液制备过程中金银花浓缩过程含量预测研究 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 520-533.

[9] 尚献召, 孟昭平, 李德坤, 等. 近红外光谱技术在注射用益气复脉（冻干）生产过程分析系统中的应用进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2314-2321.

[10] 魏宇楠, 黄兴国, 曾敬其, 等. 中药大品种制造关键质量属性表征：水分含量化学属性的同仁牛黄清心丸 NIR 现场检测方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1592-1597.

[11] Zhong Z J, Liu X H, Luo X R, *et al*. Evaluation of coating uniformity for the digestion-aid tablets by portable near-infrared spectroscopy [J]. *Int J Pharm*, 2022, 622: 121833.

[12] Ariyasu A, Hattori Y, Otsuka M. Non-destructive prediction of enteric coating layer thickness and drug dissolution rate by near-infrared spectroscopy and X-ray computed tomography [J]. *Int J Pharm*, 2017, 525(1): 282-290.

[13] 温伍玖, 罗晓健, 张尧, 等. 基于近红外光谱技术的抗宫炎分散片衣膜厚度与分散均匀性相关性研究 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(9): 1048-1056.

[14] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1702.

[15] 周冠芮, 高美连, 张新瑞, 等. 基于 LF-NMR/MRI 的维 C 银翘片制粒中润湿剂评价方法研究 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1284-1290.

[16] 陈露萍, 徐芳芳, 张欣, 等. 基于偏最小二乘法建立大株红景天片素片硬度近红外光谱预测模型 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2446-2452.

[17] 褚小立, 袁洪福, 陆婉珍. 近红外分析中光谱预处理及波长选择方法进展与应用 [J]. 化学进展, 2004, 16(4): 528-542.

[18] Nørgaard L, Saudland A, Wagner J, *et al*. Interval partial least-squares regression (iPLS): A comparative chemometric study with an example from near-infrared

spectroscopy [J]. *Appl Spectrosc*, 2000, 54(3): 413-419.

[19] Li H D, Xu Q S, Liang Y Z. Random frog: An efficient reversible jump Markov Chain Monte Carlo-like approach for variable selection with applications to gene selection and disease classification [J]. *Anal Chim Acta*, 2012, 740: 20-26.

[20] Cai W S, Li Y K, Shao X G. A variable selection method based on uninformative variable elimination for multivariate calibration of near-infrared spectra [J]. *Chemom Intell Lab Syst*, 2008, 90(2): 188-194.

[21] Li H D, Liang Y Z, Xu Q S, *et al*. Key wavelengths screening using competitive adaptive reweighted sampling method for multivariate calibration [J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 648(1): 77-84.

[22] 撒继铭, 江河, 谢凯文, 等. 基于随机蛙跳算法的特征波长优选 [J]. 光学学报, 2021, 41(15): 235-243.

[23] 何衍钦, 宗楚红, 王军, 等. 近红外光谱技术用于银杏叶色谱分离过程多种内酯成分含量预测 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(5): 1293-1299.

[24] Petit S, Martin F, Wiewiora A, *et al*. Crystal-chemistry of talc: A near infrared (NIR) spectroscopy study [J]. *Am Mineral*, 2004, 89(2/3): 319-326.

[25] 林伟鑫, 姚曦, 朱秀辉, 等. Box-Behnken 响应面法优化中药调脂片薄膜包衣处方 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(2): 269-272.

[26] 李腾, 乐智勇, 陈国广, 等. 正交实验优化盐酸左米那普仑缓释微丸胶囊处方工艺及其体内外评价 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(15): 1864-1870.

[责任编辑 郑礼胜]