

片剂薄膜包衣过程激光共聚焦成像及近红外光谱建模分析

明良山, 朱琳, 李哲*, 丁媛, 毛志旋, 王可馨, 吴嘉仪(江西中医药大学高等研究院, 现代中药制剂教育部重点实验室, 中医基础理论分化发展研究中心, 药学院, 南昌 330004)

摘要: 目的 研究薄膜包衣的微观成膜过程, 实现对包衣质量无损检测模型的构建。方法 采用聚乙烯吡咯烷酮为包衣材料对微晶纤维素片进行包衣, 在包衣材料中加入罗丹明为示踪剂。测定包衣过程不同时间包衣增重和衣膜厚度, 并通过激光共聚焦显微镜成像系统和近红外光谱技术分别测定包衣片衣膜的微观结构和宏观图谱, 最后采用化学计量学的方法关联近红外图谱与衣膜质量, 构建包衣过程的控制模型。结果 衣膜在片芯表面呈现非均匀分布, 先分布于片芯两侧表面, 后分布于片芯曲面, 这种差异随包衣的进行逐渐降低, 且在衣膜表面存有微小的孔隙结构。多元散色校正预处理后的近红外光谱图形能够构建包衣质量的精确控制和预测模型。结论 激光共聚焦成像及近红外光谱技术能够分别从微观和宏观角度增进对薄膜包衣过程的理解和控制, 有助于促进薄膜包衣技术的进一步开发利用。

关键词: 薄膜包衣; 近红外光谱; 激光共聚焦; 片剂; 偏最小二乘回归

中图分类号: R944.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)11-1281-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.11.001

引用本文: 明良山, 朱琳, 李哲, 等. 片剂薄膜包衣过程激光共聚焦成像及近红外光谱建模分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(11): 1281-1288.

Quality Assessment of Film Coating Tablet Samples Using Confocal Laser Scanning Microscopy Imaging and Near Infrared Spectroscopy

MING Liangshan, ZHU Lin, LI Zhe*, DING Yuan, MAO Zhixuan, WANG Kexin, WU Jiayi(Institute for Advanced Study, Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Research Center for Differentiation and Development of TCM Basic Theory, College of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the microscopic film-forming process of film coating, and realize the construction of non-destructive testing model for coating quality. **METHODS** The microcrystalline cellulose tablets were coated with polyvinylpyrrolidone as a coating shell material, and rhodamine was added as a tracer in the coating shell material. The coating weight gain and film thickness of coated tablets were measured at different coating times, and the microstructure and macroscopic profiles of the coated film were determined by confocal laser scanning microscopy and near infrared spectroscopy, respectively. Then chemometrics method was utilized to correlate the near infrared spectra with the film quality, and finally the control models for the coating process was constructed. **RESULTS** The film was inhomogeneously distributed on the surface of the tablets. It was primarily disturbed on both sides of the tablet and subsequently distributed on the curved portions. This difference gradually decreased with the progress of the coating. In addition, the microstructure indicated that there exists microporous structure on the surface of the film. Near infrared spectra after multiple scattering correction pretreatment could accurately control and predict the coating quality. **CONCLUSION** Confocal laser scanning microscopy and near infrared spectroscopy can enhance the understanding and control of film coating from microscopic and macroscopic aspects, and help to develop and utilize the film coating technology.

KEYWORDS: film coating; near infrared spectroscopy; confocal laser scanning microscopy; tablets; partial least squares

片剂的薄膜包衣操作是聚合物包衣材料随溶剂的挥发, 聚合物粒子受表面张力的作用相互靠近, 最终在药片表面形成完整、连续薄膜衣的过程^[1]。薄膜衣的形成机制可分为包衣液与片芯的动

力接触、包衣液的毛细管扩散及溶剂的挥发成膜 3 个阶段^[2]。药物经薄膜包衣后能够增强理化性能、改善释药特性、减少污染和增重较少等优点^[3-4]。特别是对于理化属性活跃的中药片剂产品, 薄膜

基金项目: 国家自然科学基金项目(82003953); 中国博士后科学基金资助项目(2019M662278); 江西省自然科学基金项目(20202BAB216039); 江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ190688); 江西省博士后科研项目择优资助(2019KY42); 江西中医药大学校级课题(2004/538200010402)

作者简介: 明良山, 男, 博士, 讲师 Tel: (0791)87142859 E-mail: jazmaster@163.com *通信作者: 李哲, 女, 博士, 副教授, 硕导 Tel: (0791)87119027 E-mail: lizhezhd@163.com

包衣技术被评为中药生产共性关键新技术^[5]。因此,薄膜包衣工艺是药物制剂生产过程质量控制的关键环节之一^[6]。

目前,已有较多关于包衣工艺对包衣效果影响的研究报道^[7-9]。如通过包衣耗时和包衣液用量来判断包衣的增重和衣膜厚度,进而判断包衣终点。但该方法易受包衣参数如进风温度、加入速度等的影响,因包衣是气、液、固三相并存,且是相变、动力学、热力学变化的极其复杂的工艺过程,仅仅依靠简单的数学相关性方程或经验方法无法准确、客观地描述这类现象和实现对包衣过程的精确控制。

为增加对包衣过程的理解和实现对包衣过程的控制,研究者们开发出了新的方法和技术^[10]。近年来,近红外光谱技术作为一种快速、无损的宏观检测技术,已在药物生产和产品质量控制方面进行了初步的探索^[11-12],如应用于药物提取过程终点判断、含量测定和掺杂鉴别等^[13-14]。激光共聚焦成像技术集显微、激光扫描和图像处理技术一体,已有用于微观研究压缩过程粒子的变形,药物释放的机制等^[15-16]。然而,综合应用上述宏观和微观技术在片剂的薄膜包衣工艺的研究尚未报道。因此,本研究采用近红外光谱技术和激光共聚焦成像技术综合分析药片薄膜包衣过程,从微观角度阐明衣膜的形成过程及构建包衣过程的控制模型,从而增进对成膜机制的理解和实现对包衣过程的精确控制。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

ZRS-8GD 旋转式压片机(上海天峰制药设备有限公司);YD20ZK 硬度仪(天津天大天发公司);BG10-B 高效包衣机(陕西瑞意技术开发有限公司);DA7250 近红外光谱仪(瑞士 Perten 公司);LSM 880 激光共聚焦显微镜及软件系统(德国 Zeiss 公司);ME104 万分之一天平(瑞士 Mettler Toledo 公司);TLC Visualizer 薄层色谱数码成像系统(瑞士 Camag 公司)。

1.2 试剂

罗丹明 B(国药集团化学试剂有限公司,批号:20180711);聚乙烯吡咯烷酮 PVP K_{29/32}(Ashland 公司,批号:0002243710);微晶纤维素 SH102(安徽山河药用辅料有限公司,批号:180901);纯化水。

2 方法

2.1 包衣片的制备

片芯的制备:将微晶纤维素置于旋转压片机中压片,压片机参数设定为强制饲粉速度 100 r·min⁻¹,压片速度 10 r·min⁻¹,曲面冲直径 10 mm,压片硬度 80 N,片重 300 mg。

包衣工艺:将制备好的片芯 3.0 kg 置于高效包衣锅内,通过喷雾加入 10%的 PVP K_{29/32} 水溶液作为包衣液进行薄膜包衣操作。为了便于观测,加入 0.01%的罗丹明 B 作为示踪剂于包衣液中。包衣参数设定为包衣锅转速 10 r·min⁻¹,干燥温度 60 °C,包衣液的雾化压力 0.2 MPa,手动调节加液速度,在 5~90 min 内取样测定包衣片的性质。

2.2 包衣增重的计算

称定不同包衣时间段取出的包衣片的质量 m_2 ,由包衣后药片的重量与包衣前药片的质量 m_1 的关系,按公式(1)计算得到药片的包衣增重(WG)。

$$WG = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \times 100\% \quad (1)$$

2.3 衣膜厚度的测定

将不同时间段取样的包衣片从中间机械切割分散,横截面通过薄层色谱数码成像系统,在 254 nm 波长下进行图像采集。采集的图像置于 Image-Pro Plus 软件放大后测定其包衣膜的厚度。为能够表征药片不同区域的衣膜厚度,其中上下曲面等间隔取 6 个点,左右侧面等间隔取 6 个点,共取 12 个测定点的平均厚度表征为衣膜的厚度。

2.4 激光共聚焦图谱的光学切片及三维图像重建

采用激光共聚焦显微镜考察包衣片表面的衣膜分布情况,将包衣片置于载玻片上,在激发波长为 543 nm 下,对包衣片表面进行断层扫描,扫描区域为 1.4 mm×1.4 mm,扫描间隔为 5 μm,共计扫描 100 层。通过图像分析测定罗丹明 B 激发的荧光强度,对扫描得到的图层由 Zen 2.0 软件进行三维图像的重构,获得薄膜在片芯表面分布情况。

2.5 近红外光谱图谱采集及预处理

将包衣片置于近红外光谱仪扫描获得光谱图。仪器采用漫反射的方式,数据采样时间间隔为 0.008 s,波长扫描为 950~1 650 nm,扫描波长间隔为 1 nm,扫描次数为 10 次,共获得不同包衣时间段包衣片的 120 组近红外光谱图曲线。

在近红外图谱采集过程中,仪器状态、环境

因素等会对光谱造成干扰。为了提取关键的信息,需采取适宜的处理方式对图谱进行预处理,降低图谱噪声和干扰,提高图谱的精确度和稳定性。采用了多元散色校正 (multiple scattering correction, MSC)、标准正态变化(standard normal variate, SNV)、一阶导数法(1st Derivative, 25 点)、二阶导数法(2nd Derivative, 25 点)、MSC+1st Derivative、MSC+2nd Derivative、SNV+1st Derivative 及 SNV+2nd Derivative 的方法对近红外光谱进行预处理^[17]。

2.6 偏最小二乘模型构建及模型评价

采用偏最小二乘回归建立近红外图谱与包衣增重和衣膜厚度的模型。建立不同预处理后的光谱与包衣片的包衣效果的模型,比较在不同预处理条件下所构建模型的精度,建立特定的预测模型。

对所构建模型的精度和预测能力用均方根误差(RSME)和相关系数(R)进行评价公式(2)和(3),拟合结果以 RSME 越小和 R² 越大为优^[18]。为了增加模型的可预测性,模型通过交叉验证的方法,采用 20%的数据集作为验证。

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \quad (2)$$

$$R = \sqrt{1 - \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (3)$$

其中, n 为样品数量, y_i 和 \hat{y}_i 分别为第 i 个样品的实测值及模型估计值, \bar{y} 为样品测定结果的平均值。

3 结果

3.1 包衣增重和包衣膜厚度测定结果

采用包衣增重和衣膜的厚度表征了片芯的薄膜包衣效果。在 254 nm 波长下不同时间点包衣片横截面的结果见图 1。在 254 nm 波长下包衣膜显示出亮色区域,可通过测定亮色区域的厚度进而得到衣膜的厚度。随着包衣时间的进行,在药片表面形成的亮色区域越来越明显,包衣材料粒子由单一、离散的状态逐步形成致密、连续的衣膜。在包衣 30 min 时,基本形成连续的薄膜衣。在不同的包衣时间段,药片截面两侧的亮度更高,在曲面部分亮度更低,更多的包衣材料首先是附着在片芯的外侧边缘部分,表现为包衣过程的非均匀铺展。随着包衣时间的延长,非均匀铺展的差异逐渐减少。

包衣增重和衣膜厚度测定结果见图 2。随着包衣时间的延长包衣增重和衣膜的厚度逐步增加,均表现为随时间的依赖性,在包衣 90 min 后,包衣增重到 2.39%,衣膜的厚度约为 1 000 μm 。

3.2 激光共聚焦三维重构结果

薄膜包衣片的激光共聚焦三维重构图谱结果见图 3。在激发波长下加入示踪剂的薄膜衣能够较直观显示,且空白片芯并未有干扰。随着时间的延长,区域内的亮色斑点逐步增多。包衣材料随包衣时间在片芯由离散的分散到逐渐形成致密的

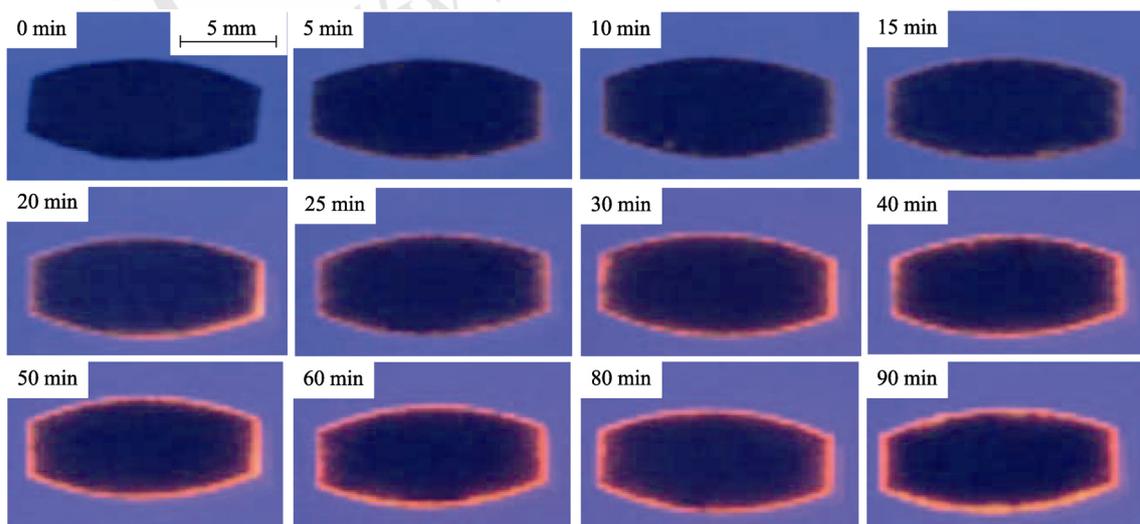


图 1 包衣片在 254 nm 波长下横截面

Fig. 1 Cross-section of coated tablets at a wavelength of 254 nm

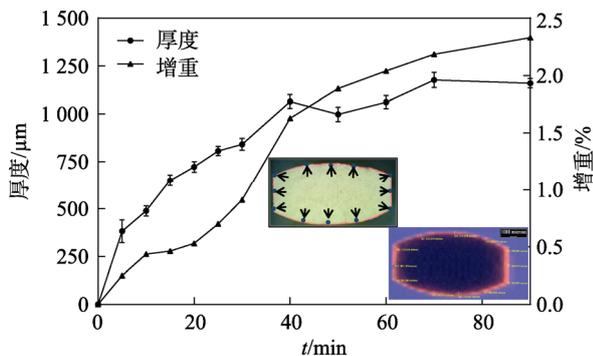


图2 包衣片衣膜的厚度和增重随时间的变化关系
Fig. 2 Thickness and weight variations of the coating film from different stages of the coating time

衣膜。与包衣膜截面测定结果类似，在包衣 30 min 后，片芯表面基本被膜材料覆盖，衣膜形成了有效的连续覆盖。在 30 min 以后的包衣，包衣片表面仍可以看见部分未能被包衣材料覆盖的区域，存有一些孔隙和通道结构。在包衣时间为 60 min，增重到 2.0%，平均衣膜厚度达到 1 000 μm 仍存有孔隙结构。随着包衣时间的延长，包衣材料的进一步覆盖，包衣片表面存有的孔隙数量减少，但在包衣时间 90 min 时，仍可见明显的孔隙结构存在。

3.3 近红外光谱模型的构建

不同时间段包衣片的近红外扫描的图谱及图谱采用不同预处理方法后的图谱结果见图 4。可知，原始未处理图谱较分散，但不同的时间点取样后的图谱整体趋势较为接近，在 1 500 nm 波长附近具有最强响应，主要为水的-OH 基团伸缩和变形振动吸收峰^[19-20]。图谱经过各种方法预处理后，剔除部分测定的干扰和仪器噪声的影响，使原来分散的曲线变集中。经过不同的预处理方法后图形表现为不一样的形状，如经过 MSC 和 SNV 处理后，图形未改变原始图形的趋势，而其余预处理的方法对原始图形的形状改变较大，降低了响应值，同时使图形表现得更加尖锐。

对不同预处理的图形与包衣增重和包衣膜厚度进行偏最小二乘方法构建模型，结果表明对全波长范围内构建的模型精度和准确度均较好，建模数据和验证数据的 R^2 均 >0.88 ，但采用原始图谱构建的模型较预处理的模型精度低。其中采用 MSC 进行预处理后的所构建的模型准确度最高，模型构建的潜变量数为 7 个，对包衣膜厚度的

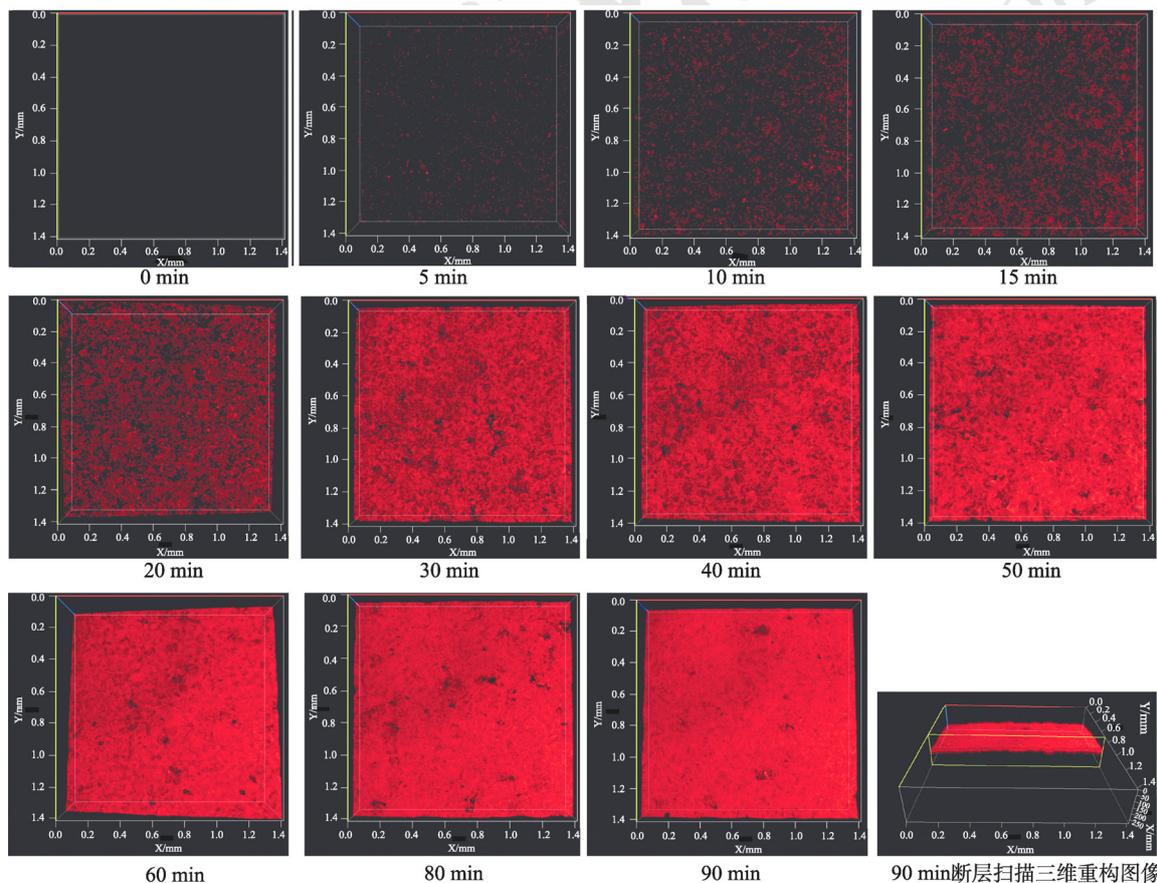


图3 激光共聚焦三维重构成像的结果
Fig. 3 Results of three-dimensional reconstruction of laser confocal imaging

$R^2 > 0.92$, 对包衣增重模型的 $R^2 > 0.91$, 且模型的标准误差最低。因此, 采用原始光谱数据通过 MSC 进行预处理后构建包衣厚度及包衣增重模型。结果见表 1。

经过 MSC 预处理后构建的包衣膜厚度及增重的模型结果见图 5。由图 5A 和 B 权重系数大小可

知, 其中 950, 1 150, 1 370, 1 500 nm 波长的吸收响应值对包衣增重贡献值最大; 在 950, 1 250, 1 400~1 500 nm 波长的吸收响应值对包衣膜厚度影响最大。由图 5C 和 D 可知, 预测值与实测值较为接近, 整体分布于对角线附近, 表明所构建的模型具有较高的拟合精度和预测能力。

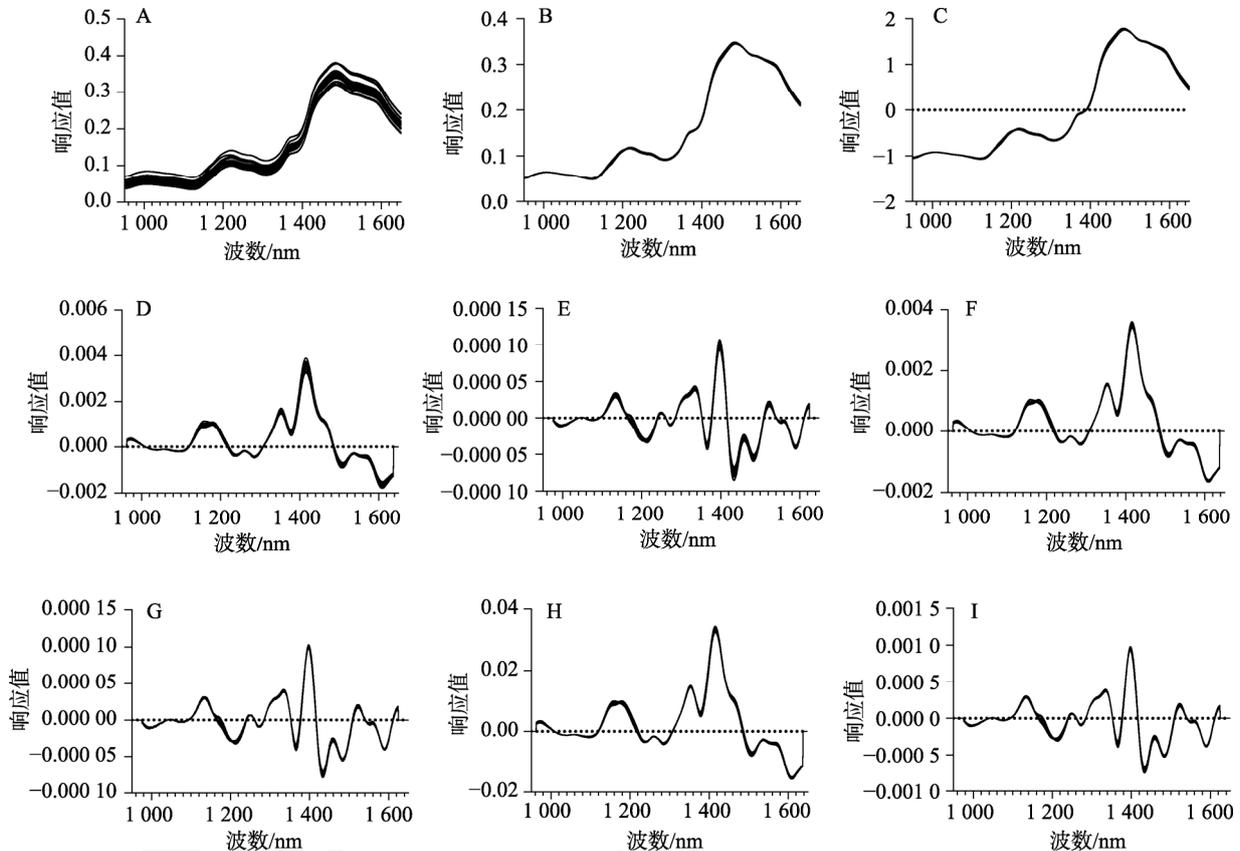


图 4 近红外光谱扫描结果

A-未处理; B-MSC 处理; C-SNV 处理; D-1st Derivative 处理; E-2nd Derivative 处理; F-MSC+1st Derivative 处理; G-MSC+2nd Derivative 处理; H-SNV+1st Derivative 处理; I-SNV+2nd Derivative 处理。

Fig. 4 Scanning results of near infrared spectroscopy

A-untreated; B-preprocessed by MSC; C-preprocessed by SNV; D-preprocessed by 1st Derivative; E-preprocessed by 2nd Derivative; F-preprocessed by MSC+1st Derivative; G-preprocessed by MSC+2nd Derivative; H-preprocessed by SNV+1st Derivative; I-preprocessed by SNV+2nd Derivative.

表 1 近红外光谱偏最小二乘模型构建

Tab. 1 Partial-least square regression models using near infrared spectroscopy

预处理	潜变量数	包衣膜厚度				包衣增重			
		R^2 -Cal	RMSE-Cal	R^2 -Val	RMSE-Val	R^2 -Cal	RMSE-Cal	R^2 -Val	RMSE-Val
未处理	5	0.900 9	120.77	0.888 2	129.13	0.905 9	0.26	0.898 7	0.27
MSC	7	0.937 6	95.88	0.923 1	107.52	0.921 5	0.24	0.913 9	0.25
SNV	7	0.937 6	95.87	0.919 8	109.34	0.921 5	0.24	0.907 7	0.26
1 st Derivative	4	0.916 4	110.95	0.909 6	116.40	0.898 3	0.27	0.894 8	0.28
2 nd Derivative	4	0.917 6	110.12	0.910 6	115.87	0.897 9	0.27	0.890 9	0.28
MSC+1 st Derivative	5	0.919 7	108.71	0.907 6	118.13	0.895 6	0.27	0.887 5	0.29
MSC+2 nd Derivative	6	0.930 0	101.46	0.914 3	113.75	0.920 7	0.24	0.914 0	0.25
SNV+1 st Derivative	6	0.930 6	101.09	0.917 6	111.16	0.897 2	0.27	0.898 2	0.27
SNV+2 nd Derivative	6	0.930 0	101.51	0.910 6	115.67	0.920 1	0.24	0.910 9	0.26

注: Cal-建模数据; Val-验证数据。

Note: Cal-calibration data; Val-validation data.

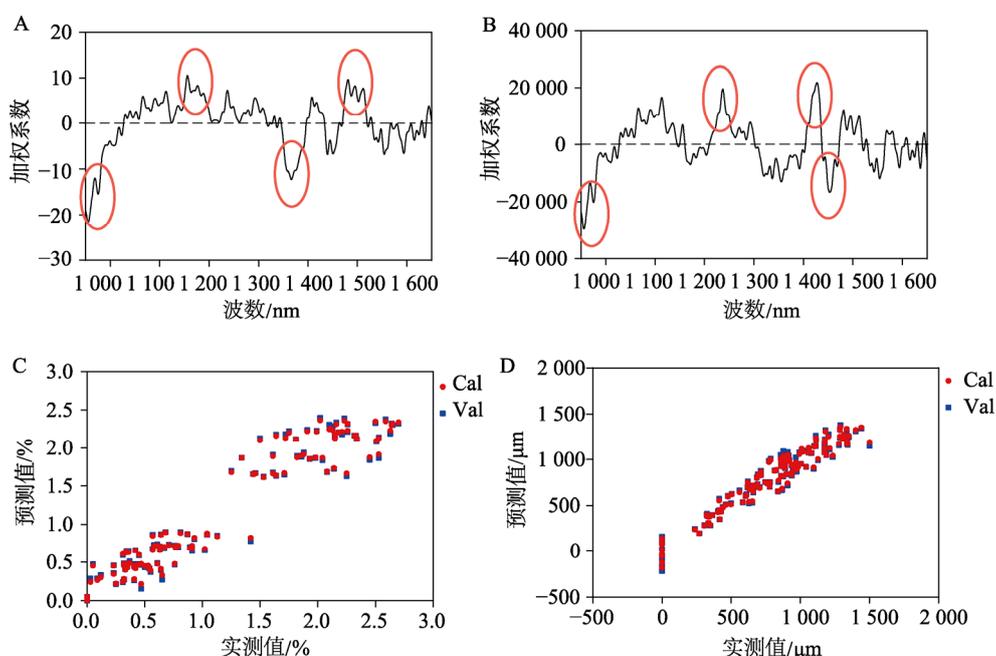


图 5 MSC 预处理后近红外光谱模型结果

A-波长对包衣增重模型的影响；B-波长对衣膜厚度模型的影响；C-包衣增重实测与预测结果；D-包衣膜厚度实测与预测结果；Cal-建模数据；Val-验证数据。

Fig. 5 Model results of near infrared spectroscopy preprocessed by MSC

A-effect of wavelength on weight gain model of film coating; B-effect of wavelength on thickness model of film coating; C-predicted against reference values for weight gain model of film coating; D-predicted against reference values for thickness model of film coating; Cal-calibration data; Val-validation data.

4 讨论

薄膜包衣能够显著提升制剂产品的理化性质已被广泛的使用。基于“质量源于设计(QbD)”的理念，为实现产品质量的控制，需对制剂过程深入理解^[21-23]。本研究采用激光共聚焦成像技术及近红外光谱技术研究以 PVP K_{29/32} 为包衣材料的片剂薄膜包衣工艺，以增进对包衣工艺的过程理解和实现过程控制。通过激光共聚焦成像技术直观展示了包衣材料在片芯表面的微观包覆过程，近红外光谱技术则通过化学计量学的方法宏观构建了包衣增重和衣膜厚度的预测模型，从而可实现对包衣终点的判断。

4.1 包衣膜的非均匀分布

结合激光共聚焦图像及衣膜厚度测定结果可知，在包衣过程中存在非均匀包覆。在包衣初期，包衣材料离散地分布于片芯的表面，随着包衣的进行，包衣材料在片芯表面逐步形成连续的衣膜，但仍存有一定的孔隙，表现为同一平面的非均匀包覆。随着包衣时间的延长，孔隙的数量和孔径逐步减少。孔隙的存在可能因为包衣粒子在片芯表面离散铺展，溶剂挥发，受表面张力的作用包衣材料粒子自发聚集成簇，导致孔径的生产；

且 PVP K_{29/32} 是一种塑化剂材料，包衣过程中干燥的包衣粒子与溶液包衣材料发生溶解，渗透导致孔隙生成^[24]。但随着包衣时间延长，足量的包衣材料进行包覆后，逐渐会减少孔隙的孔径和数量。薄膜片中孔隙的存在可能是影响包衣片质量的关键性质，如对易吸湿性的中药片剂，孔隙会形成毛细管作用，作为水分的通道进入片芯，使片芯吸湿膨胀，影响药物的稳定性^[25]。此外，紫外成像表明包衣材料首先附着于片芯的外侧边缘，后包覆曲面部分，存在不同平面包衣的不均匀包覆。产生这种现象的可能因为包衣锅运动过程中，不同片芯曲面部分直接接触，使形成的衣膜磨损；另一个可能原因是压片过程中片芯主要受力是在外侧边缘部分，因此使边缘部分的粉体粒子较表面粉体粒子压缩硬实，有利于包衣材料粒子的黏附成膜^[26]。但随着包衣时间的延长，包衣膜的非均匀性分布将减小。Radtke 等^[27]的研究同样证实了包衣增重有差异，随着包衣时间的延长，这种差异性逐渐降低。衣膜厚度曲线与增重曲线相交说明在前 40 min 片剂衣膜厚度增加明显，而 40 min 后则包衣增重明显(图 2)。产生的原因可能为在包衣前期，薄膜衣易于直接黏附到片芯的表

面形成堆积而使厚度增加明显,随着包衣进行到中后期,更多的是包衣液固化粒子间的相互聚集填充,由于 PVP K_{29/32} 材料具有较高的成膜性和塑性,固化过程中,薄膜受药片滚动而压实变形,因此导致厚度增加不明显;同时,衣膜厚度和增重在 40 min 后均出现缓慢现象,表明受黏附力等影响,包衣液黏附到片芯表面减缓,同时药片间磨损等增加,部分包衣膜损耗加剧。

采用示踪剂的方式测定了衣膜厚度,通过加入具有荧光和紫外显色的罗丹明 B 为衣膜的示踪材料。假设示踪材料能够在包衣液中均匀地分散,因此通过检测示踪材料的性质能表征包衣膜的状态,测定衣膜分布结果为 300~1 000 μm 。有研究者采用将药片横切拍照横截面后,经软件测绘出存有颜色差异的截面宽度定义为薄膜衣的厚度,测定柴胡总皂苷肠溶片的衣膜厚度为 60~200 μm ^[28]。上述研究存有差异可能是使用的包衣材料及测定方法不同而引起的。在直接测定的方法中并未考虑到包衣材料在片芯表面的渗透,未能将该部分厚度计算;且片芯与包衣材料间颜色差异较小,片芯与衣膜界限较弱。如 Cahadi 等^[29]的研究采用微晶纤维素、淀粉和聚维酮为片芯,采用羟丙基甲纤维素和聚乙二醇为包衣材料包衣,形成的片芯和衣膜截面色差较小,区分度较低。本研究利用颜色示踪的方式,测定衣膜厚度是间接追踪示踪剂的位置进行测定的,因此能够直接指示包衣材料在片芯表面润湿、铺展和渗透行为。

4.2 包衣效果预测模型的构建

近红外光谱中图谱是由于 C-H、N-H 和 O-H 键振动的合频和各级倍频的吸收产生的^[18]。基于近红外光谱技术结合化学计量学方法构建了包衣效果的预测模型。通过对比分析发现,采用 MSC 进行预处理光谱曲线构建的包衣增重和包衣膜厚度模型准确度和预测能力高。而 Ortega-Zúñiga 等^[30]的研究表明在近红外光谱预测药物含量时采用 SNV 预处理方式模型精度更高。有效、高精度的模型构建仍需采用试错的方法筛选不同的预处理方法,优选出拟合结果精度高的模型。

在 Wahl 等^[31]的研究中,采用的 SNV 处理后优化的偏最小二乘回归建立模型的 $R^2=0.87$ 。但该研究仅预测了衣膜厚度 <100 μm ,且对衣膜厚度的估计是通过包衣增重和包衣材料密度估算得到,未考虑到包衣材料经雾化干燥后存有结构和状态

的改变,因此存有较大的偏差。该研究对近红外曲线的预处理采用的是 SNV 的方法,未能对不同预处理的方法进行优化筛选,本研究筛选不同预处理方法后,表明采用 MSC 预处理的方法能够有效降低图谱的噪声,提高模型的精度。

结合包衣增重和衣膜厚度的预测模型可实现对包衣工艺的精确控制,避免出现包衣增重过大、衣膜厚度过厚,导致出现如药物溶出或释放较缓等问题;或未达到理想增重和厚度等,引起如未能形成有效阻隔和未能达到控制释放等问题。但仍需注意的是,在包衣过程中存有衣膜的非均匀性分布,包衣增重和厚度需结合衣膜的物理特性等综合考虑,才能形成完美的包衣工艺和包衣效果。需进一步开展关于衣膜孔隙对包衣片产品特性的影响研究,并结合包衣工艺和处方实现差异化的包衣效果。

5 结论

薄膜包衣技术已成为改善片剂性能的关键技术手段,本研究采用近红外光谱和激光共聚焦成像技术研究了微晶纤维素片剂的薄膜包衣过程。近红外光谱和激光共聚焦成像可作为片剂薄膜包衣过程理解和质量控制的无损检测技术。薄膜衣在片芯表面是宏观连续分布,微观存有孔隙的结构,且为非均匀的分布状态。通过 MSC 滤噪预处理后构建的包衣增重和衣膜厚度的预测模型具有良好的预测精度和准确性。

REFERENCES

- [1] YUAN F, YANG Q L, YANG Y, et al. Electrostatic dry powder coating for pharmaceutical solid dosage forms[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2018, 53(20): 1709-1713.
- [2] CHRISTODOULOU C, SORENSEN E, GARCÍA-MUÑOZ S, et al. Mathematical modelling of water absorption and evaporation in a pharmaceutical tablet during film coating[J]. Chem Eng Sci, 2018, 175(16): 40-55.
- [3] CHA B, GALBRAITH S C, LIU H, et al. A thermodynamic balance model for liquid film drying kinetics of a tablet film coating and drying process[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2019, 20(5): 209.
- [4] LIN H, DONG Y, MARKL D, et al. Pharmaceutical film coating catalog for spectral domain optical coherence tomography[J]. J Pharm Sci, 2017, 106(10): 3171-3176.
- [5] PAN W J, XIAO X H, YUAN H L, et al. Review on study of key technologies in manufacture of Chinese materia medica[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2004, 35(4): 361-367.
- [6] FELTON L A, PORTER S C. An update on pharmaceutical film coating for drug delivery[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2013, 10(4): 421-435.

- [7] HAN T Y, FU T T, FEI W L, et al. Film coating process of Xianqu Tablets based on concept of quality by design[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2018, 49(11): 2564-2570.
- [8] KETTERHAGEN W R. Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM[J]. Int J Pharm, 2011, 409(1/2): 137-149.
- [9] MACCHI E, FELTON L A. Influence of relative humidity during coating on polymer deposition and film formation[J]. Int J Pharm, 2016, 510(1): 116-124.
- [10] LIN H, DONG Y, SHEN Y, et al. Quantifying pharmaceutical film coating with optical coherence tomography and terahertz pulsed imaging: An evaluation[J]. J Pharm Sci, 2015, 104(10): 3377-3385.
- [11] BIAN Y, TONG Z, WEI X, et al. Rapid evaluation of the quality of Rhododendri Daurici Folium by AOTF-NIR[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(6): 694-697.
- [12] LOU K, LIANG W, ZHANG H, et al. Rapid identification of different geographical origin of Peucedani Radix by near-infrared spectroscopy[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(8): 958-962.
- [13] WU Z S, SUI C L, XU B, et al. Multivariate detection limits of on-line NIR model for extraction process of chlorogenic acid from *Lonicera japonica*[J]. J Pharm Biomed Anal, 2013(77): 16-20.
- [14] WEN W J, LUO X J, ZHANG Y, et al. Study on correlation between film thickness and dispersion uniformity of kang gong-yan dispersible tablet by near infrared spectroscopy[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2019, 28(9): 1048-1056.
- [15] ABREU-VILLELA R, SCHÖNENBERGER M, CARABALLO I, et al. Early stages of drug crystallization from amorphous solid dispersion via fractal analysis based on chemical imaging[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018(133): 122-130.
- [16] DENNISON T J, SMITH J, HOFMANN M P, et al. Design of experiments to study the impact of process parameters on droplet size and development of non-invasive imaging techniques in tablet coating[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0157267.
- [17] SAMPAIO P S, SOARES A, CASTANHO A, et al. Optimization of rice amylose determination by NIR-spectroscopy using PLS chemometrics algorithms[J]. Food Chem, 2018(242): 196-204.
- [18] VIEGAS T R, MATA A L M L, DUARTE M M L, et al. Determination of quality attributes in wax jambu fruit using NIRS and PLS[J]. Food Chem, 2016(190): 1-4.
- [19] CHEN H, LIN Z, TAN C. Classification of different animal fibers by near infrared spectroscopy and chemometric models[J]. Microchem J, 2019(144): 489-494.
- [20] BADARÓ A T, MORIMITSU F L, FERREIRA A R, et al. Identification of fiber added to semolina by near infrared (NIR) spectral techniques[J]. Food Chem, 2019(289): 195-203.
- [21] MING L S, LI Z, WU F, et al. Recent progress of particle design engineering based on surface free energy[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2017, 52(14): 1201-1207.
- [22] MING L S, LI Z, WU F, et al. Research on compaction behavior of pharmaceutical powders based on surface free energy[J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2017, 52(7): 1170-1177.
- [23] MING L, LI Z, WU F, et al. A two-step approach for fluidized bed granulation in pharmaceutical processing: Assessing different models for design and control[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0180209.
- [24] ALI R, WALTHER M, BODMEIER R. Cellulose acetate butyrate: Ammonio methacrylate copolymer blends as a novel coating in osmotic tablets[J]. AAPS PharmSciTech, 2018, 19(1): 148-154.
- [25] XIONG Y K, FENG Y, XIAO F Y, et al. Study on moisture sorption mechanism of traditional Chinese medicine from the view of thermodynamics and dynamics[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2011, 26(5): 1189-1193.
- [26] FURUKAWA R, CHEN Y, HORIGUCHI A, et al. Numerical evaluation of the capping tendency of microcrystalline cellulose tablets during a diametrical compression test[J]. Int J Pharm, 2015, 493(1/2): 182-191.
- [27] RADTKE J, WIEDEY R, KLEINEBUDDER P. Effect of coating time on inter- and intra-tablet coating uniformity[J]. Eur J Pharm Sci, 2019(137): 104970.
- [28] QIU S J, HE Y, ZHANG G S, et al. Fast determination of coating thickness of the total saponin of Radix Bupleuri enteric coated tablets by NIRS[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2013, 48(24): 2128-2133.
- [29] 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.
- [30] ORTEGA-ZÚÑIGA C, LA ROSA C P, ROMÁN-OSPINO A D, et al. Development of near infrared spectroscopic calibration models for in-line determination of low drug concentration, bulk density, and relative specific void volume within a feed frame[J]. J Pharm Biomed Anal, 2019(164): 211-222.
- [31] WAHL P R, PETER A, WOLFGANG M, et al. How to measure coating thickness of tablets: Method comparison of optical coherence tomography, near-infrared spectroscopy and weight-, height- and diameter gain[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2019(142): 344-352.

收稿日期: 2020-07-19
(本文责编: 沈倩)