

中药混合过程终点在线判定方法研究

林兆洲^{1, 2, 3, 4}, 杨婵^{3, 4}, 徐冰^{3, 4}, 史新元^{3, 4}, 张志强^{3, 5}, 付静^{3, 5}, 乔延江^{3, 4*}

- (1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010;
2. 北京市卫生局 临床药学研究所, 北京 100035;
3. 北京市科委 中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室, 北京 100029;
4. 北京中医药大学 中药信息工程研究中心, 北京 100029;
5. 北京康仁堂药业有限公司, 北京 101301)

[摘要] 混合过程是制剂生产过程的关键环节,它直接影响固体制剂质量的均一性和稳定性。随着《工业过程分析技术指南》的发布,在线分析技术在混合过程应用的研究报道越来越多,但对混合终点在线判断算法的研究尚处于起步阶段。该研究以移动块标准偏差法为原型,建立适于在线应用的混合终点判断方法——递增窗口移动块标准偏差,并将其用于中药配方颗粒混合过程终点的判断。通过在线学习调整窗口大小,将混合过程物料状态的变化实时体现在标准差的计算过程中。在3种不同中药饮片提取物和辅料糊精混合过程的应用中表明,与传统的移动块标准偏差法相比,基于递增窗口移动块标准偏差法计算得到的窗口尺寸变化可以更为清晰地反映混合过程物料状态变异,适于在线应用。

[关键词] 混合过程; 终点判断; 递增窗口; 移动块标准偏差; 在线学习

Online endpoint detection algorithm for blending process of Chinese materia medica

LIN Zhao-zhou^{1, 2, 3, 4}, YANG Chan^{3, 4}, XU Bing^{3, 4}, SHI Xin-yuan^{3, 4},
ZHANG Zhi-qiang^{3, 5}, FU Jing^{3, 5}, QIAO Yan-jiang^{3, 4*}

- (1. *Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China;*
2. *Institute of Clinical Pharmacy, Beijing Municipal Health Bureau, Beijing 100035, China;*
3. *Beijing Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China;*
4. *Research Center of Traditional Chinese Medicine Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing Municipal Sciences & Technology Commission, Beijing 100029, China;*
5. *Beijing Temages Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 101301, China)*

[Abstract] Blending process, which is an essential part of the pharmaceutical preparation, has a direct influence on the homogeneity and stability of solid dosage forms. With the official release of *Guidance for Industry PAT*, online process analysis techniques have been more and more reported in the applications in blending process, but the research on endpoint detection algorithm is still in the initial stage. By progressively increasing the window size of moving block standard deviation (MBSD), a novel endpoint detection algorithm was proposed to extend the plain MBSD from off-line scenario to online scenario and used to determine the endpoint in the blending

[收稿日期] 2017-01-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81603396); 中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室2015年度科技创新基地培育与发展专项(Z151100001615065)

[通信作者] * 乔延江, 教授, 博士生导师, Tel: (010)84738661, E-mail: yjqiao@263.net

[作者简介] 林兆洲, 研究方向为中药信息学, Tel: (010)83229447, E-mail: linzhaozhou@gmail.com

process of Chinese medicine dispensing granules. By online learning of window size tuning, the status changes of the materials in blending process were reflected in the calculation of standard deviation in a real-time manner. The proposed method was separately tested in the blending processes of dextrin and three other extracts of traditional Chinese medicine. All of the results have shown that as compared with traditional MBSD method, the window size changes according to the proposed MBSD method (progressively increasing the window size) could more clearly reflect the status changes of the materials in blending process, so it is suitable for online application.

[Key words] blending process; endpoint detection; increasing window size; moving block standard deviation; online learning

混合过程在制剂生产中占据重要地位,它是制备散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂等固体剂型的必要步骤,而药物混合的均匀度又是影响固体制剂质量均一性和稳定性的关键因素之一。因此,理解中药粉末混合过程变化特点和规律,并在此基础上对混合过程均匀度进行控制,是保障并提高中药固体制剂质量有效途径。FDA于2003年10月发布《混合均匀性取样和评价指南(草案)》^[1],对粉末混合过程均匀度评价方法进行规范。它规定在混合器中不同部位进行取样,然后采用液相色谱法、紫外光谱法等常规分析方法对每个样品中有效成分的含量进行测定,通过计算各样品间有效成分含量的相对标准偏差评价物料混合的均匀度。该方法在执行时需停机取样,离线分析,分析的时效性差。另外,取样操作会破坏取样局部的混合平衡状态,不利于部分区域的混合。

近年来,随着《工业过程分析技术指南》^[2]的发布,越来越多的研究者开始尝试采用近红外光谱法^[3-8]、拉曼光谱法^[9-11]、化学成像^[12-15]等在线分析手段实现混合过程的在线监控。但对混合过程终点在线判断方法的研究仍处于初级阶段。目前常用的终点判断方法包括移动块标准偏差(moving block standard deviation, MBSD)^[16]、移动块相对标准偏差(moving block relative standard deviation, MBRSD)^[17]、移动窗 F 检验(moving window F test, MW- F test)^[18]与马氏距离^[19]、欧氏距离^[20]、软独立模式聚类^[21]等定性判别方法和基于偏最小二乘(partial least square, PLS)^[22-24]等定量方法建立的主要活性成分的定量模型等。其中通过比较相邻光谱模块内光谱的标准偏差来判定混合终点的MBSD法成为目前国内应用最广的定性终点判断方法之一,但MBSD法阈值的设置具有一定的“主观性”^[25]不利于在线判断混合终点,故本研究创新性的将混合过程的特点加入到算法中,以得到能客观、清晰反映

混合过程物料状态变化的新的终点判断方法—递增窗口移动块标准偏差(dynamic size moving block standard deviation, DMBSD)。在3种不同药用部位的中药提取物粉末与糊精的在线混合过程中的应用表明,该监测方法终点的判断不依赖于将来的数据,更适于混合过程的在线监测。

1 材料

AntarisTMTarget 在线近红外光谱仪(美国, Thermo Nicolet 公司), 75L HTD-350 型柱式料斗混合机(武汉恒大机械设备有限公司)及配套取样设备。

药粉(大蓟、葛根、苦杏仁)及辅料糊精均由北京康仁堂药业有限公司提供。其他试剂包括甲醇(色谱级,美国 Fisher 公司)、乙醇(分析级,北京化工厂)、纯净水等。

2 方法

2.1 提取物和辅料混合过程在线监控数据

分别将中药提取物粉末和适量的糊精加入 75 L 混合机中,填料系数控制在 60% ~ 70%,以 $14 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的转速进行混合,混合时长设定 1 h。将 AntarisTMTarget 在线近红外光谱仪的触发角度设为 170° ,其他参数维持默认设置。混合罐每旋转 1 圈记录一条光谱。光谱分辨率为 8 cm^{-1} ,光谱范围 $7\,500 \sim 5\,500 \text{ cm}^{-1}$ 。

2.2 混合过程物料状态监测算法

2.2.1 移动块标准偏差 以 n 条连续的光谱作为一个窗口(光谱数据块),计算窗口内光谱在波长点 i 处的吸光度的标准偏差 S_i ,然后计算每个波长点所得标准差的平均值 S ,作为表征物料状态的统计量。 S 和 S_i 的计算公式如下。

$$S_i = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n (A_{ij} - A_i)^2}{n-1}} \quad (1)$$

$$S = \frac{\sum_{i=1}^m S_i}{m} \quad (2)$$

其中, A_{ij} 是第 j 条光谱在波长点 i 处的吸光度,

A_i 为窗口内所有光谱在波长点 i 处吸光度的均值, m 为波长点数目。

当前窗口计算完毕后,窗口将沿时间轴向前移动一个采样间隔,即剔除最早进入窗口的一条光谱并选入一条新光谱,重新计算 S ,直到 S 降到阈值以下并趋于稳定时为止。但目前, MBSD 阈值设置具有一定“主观性”,阈值确定时参考了将来的信息,不利于在线应用。混合体系的波动亦使得在根据固定标准差判断混合终点时产生一定的延迟或提前。所以,本文根据混合过程的一般性特点对混合过程进行改进,以使之更加适合在线应用。

2.2.2 递增窗口移动块标准偏差 MBSD 算法未考虑混合前后光谱的差异,窗口的大小是固定的。在混合的初期窗口内光谱间差异较大,在 MBSD 曲线中 S 快速下降的同时伴随着其值的大幅波动。随着混合的进行,窗口内光谱间差异逐渐变小,这时如果仍旧保持窗口大小不变,那么 S 会受到偶然误差的影响而难于稳定。因此,本研究在窗口移动过程中,设置窗口大小的增长机制,将混合过程物料状态的变化实时体现在标准差的计算过程中,以提高在混合过程后半程 S 曲线的稳健性。

$$|S_t - S_{t-1}| \leq \varepsilon \quad (3)$$

若上式成立,则令窗口大小增加 1。这里 S_t 表示在当前窗口大小下加入采样时间 t 采集的光谱所得的标准差,为一较小的数,表示对光谱波动的容忍程度,可根据实际应用调整。 $| \cdot |$ 使得该方法可以允许在 S 中存在由偶然误差引起的小幅变异。

该算法的实现过程简述如下:①设初始窗口大小为 3,当采样点数目满足要求时,计算该窗口内样品的标准差;②随着混合的进行,将窗口前移,重新计算新窗口内样品的标准差;③通过公式(3)对窗口大小是否合适进行判断,若满足该条件则将窗口大小增加 1,否则将窗口前移;重复②③直至混合完成。

因为随着混合的进行,达到同等变异水平所需要的采样点的数量应逐渐增加。所以,通过记录窗口大小随时间的变化曲线,可实现对混合过程物料状态的检测。同时,随着窗口内采样点数量的增加,标准差受偶然因素的影响也会降低。

2.3 数据分析软件

用 Thermo Scientific RESULT 软件采集光谱数

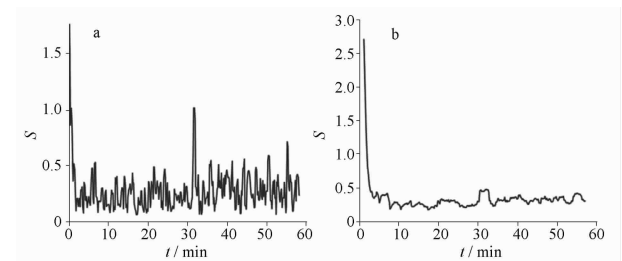
据, MBSD 及 DMBSD 算法均在 MATLAB (MATHWORK, USA) 软件自行编程实现。

3 结果与讨论

为了简化数据分析过程,降低额外分析步骤对过程状态监测算法性能的影响,本研究所涉及的计算均不采用数据预处理方法。

3.1 大蓟-糊精混合过程在线监测

将 MBSD 的窗口大小设为 3,所得平均标准差随时间变化见图 1(a)。从图中可以看出,在混合开始的一段时间内,该体系的标准偏差值随时间急剧减小,然后围绕 0.23×10^{-3} 上下浮动,浮动范围较大且难以收敛到较小的范围内。这表明窗口较小时,标准差易受随机因素的影响。混合进行到 31.8 min 时, S 有较大偏离。选取 31.8 min 前后 10 条光谱见图 2,从图中可以看出,在混合进行到 31.8 min 时,近红外光谱发生整体的偏离。这可能由于混合体系中局部不均匀物料被采样窗口捕获所致。



a. MBSD 窗口大小设为 3; b. MBSD 窗口大小设为 15 (图 4,6 同)。图 1 不同窗口尺度下标准偏差随时间的变化

Fig. 1 The profile of standard deviation along time with different window/block size

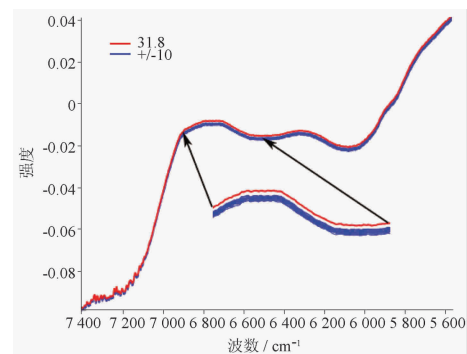


图 2 31.8 min (红) 及前后 10 个采样间隔 (蓝) 的近红外光谱

Fig. 2 The NIR spectra at 31.8 min and spectra around within 10 sampling interval

增大 MBSD 的窗口大小为 15 时,所得标准差随时间变化见图 1(b)。随着窗口大小的增加,MBSD 对微小变化的敏感性下降,而仍旧保持了对光谱中严重偏离的检出能力。但正因为窗口的增加,突变光谱的影响范围变大。

从图 1(a)和图 1(b)中 2 种窗口尺度下标准偏差图可以看出,难以通过对 S 设置阈值实现混合终点的判断。在混合 10 min 后,标准差随时间变化趋于稳定,但终点的判断缺乏客观的证据和指标。

随着混合的进行,DMBSD 窗口大小随时间变化趋势,见图 3。在混合初期,窗口的大小随着混合的进行缓慢增长。到 20 min 后,窗口的增速开始提高。到 28 min 以后,增速急剧提高。随着混合的进行,达到相同变异所需的采样点应有所增加,关于混合过程的这一认知与上述结果相一致。考虑实际操作的可行性和保障混合的质量,本研究将窗口大小的阈值设为 40,即约 3 min。在图 3 中,窗口大小为 40 所对应的混合时间为 28 min。从 28 min 后窗口大小迅速增长。3 min 阈值的可推广价值,通过以下载体进一步分析。

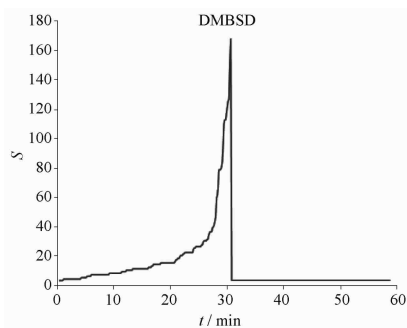


图 3 大蓟-糊精混合过程样本窗口大小随时间变化

Fig. 3 The plot of window size on the blending process of extracts of *Cirsium japonicum* and dextrin

3.2 葛根-糊精混合过程在线监测

葛根与大蓟的药用部位不同,当把 MBSD 的窗口大小设为 3 时,其标准偏差随混合的进行变化见图 4(a)。在 5 min 前, S 随着时间震荡下降。而在混合进行到 5.85 min 时, S 有一个突然的提高。在 14~18 min,有小幅波动,但在 18 min 后又出现较大幅度的浮动。因窗口较小, S 受偶然因素影响较大,难以给出判定混合过程终点的 S 阈值。

将窗口大小增加到 15, S 随时间的变化

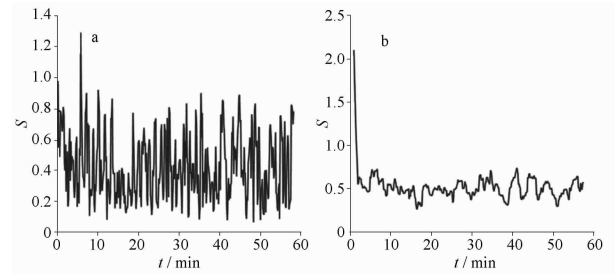


图 4 葛根混合过程不同窗口尺度下标准偏差随时间的变化

Fig. 4 The profile of standard deviation with different window/block size on the data of *Pueraria lobata*

见图 4(b)。从图中可以看出,5 min 前,混合体系的变化迅速降低到一个较低的水平,然后又小幅上升,随着混合的进行, S 呈现出持续震荡的状态。从该图为混合过程选出一个混合终点也比较困难。

用 DMBSD 对混合过程在线近红外数据进行分析的结果见图 5。与图 3 大蓟的混合过程相似,窗口的大小随着混合的进行,先有一个缓慢上升的阶段,然后一段时间内上升速度加快,最后迅速提高到较高水平。窗口大小在 24 min 时达到 40,此时混合过程的窗口大小将要进入快速增加的阶段。这一结果如大蓟混合过程相似。所以,窗口大小 40 可以作为应用 DMBSD 判断混合过程终点的阈值。

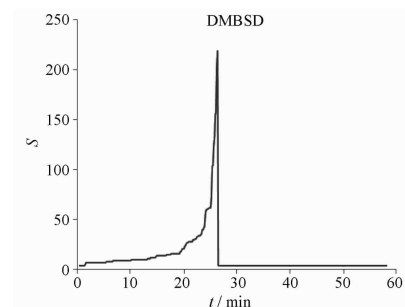


图 5 葛根混合过程样本窗口大小随时间变化

Fig. 5 The plot of window size on the blending process of extracts of *Pueraria lobata* and dextrin

此外,从上述 2 个研究载体的结果可看出,混合过程经历相似的窗口增长趋势,随着混合的进行,标准差达到相同的变异水平所需要的采样点的数目皆呈增加的趋势,这与对混合过程的直观理解相一致。

3.3 苦杏仁-糊精混合过程在线监控

苦杏仁作为种子类药材,其油性较大,与前述2种中药饮片提取物的物料性质有明显的差别。将MBSD窗口大小设为3,随混合的进行标准差变化见图6(a)。该混合体系整体呈震荡平衡的趋势,没有出现前2个载体混合时出现的速降阶段。这一结果似乎表明,苦杏仁-糊精混合体系较前2个载体更易于混合。因小窗口MBSD易受随意扰动的影响,将窗口大小重设为15,标准差随时间变化见图6(b)。

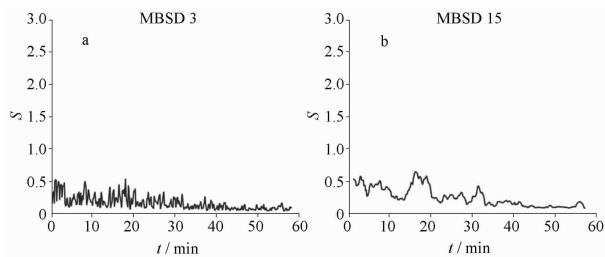


图6 苦杏仁混合过程不同窗口尺度下标准偏差随时间的变化

Fig. 6 The profile of standard deviation with different window/block size on the data of Armeniaca Semen Amarae

与图6(a)相比,图6(b)中标准差的变异能够较为清晰地反映出体系状态随混合过程的变化。在混合进行到13.4 min,标准差达到局部最小,然后迅速增加。这表明采样窗口内物料的状态变化较大,混合体系并未在13.4 min时达到均匀状态。随着混合继续进行,在22.1~30 min,物料状态达到较为稳定的状态,然后光谱的标准差迅速增加,但增长的幅度有限。在33.1 min后,物料变化维持在较小范围内。这表明该混合体系应达到较为平稳的状态。所以综合上述结果,苦杏仁-糊精混合过程并不比前2个混合体系更易达到混合的平衡状态。

基于DMBSD对该混合体系数据进行分析,所得窗口大小的变化见图7。在10.5 min前,窗口大小维持在3,这意味着,在这段时间内,采样窗口内光谱信息所反映的物料状态变化较大。随后窗口大小缓慢上升,到30.4 min时,窗口的增速提升,34.3 min后窗口大小急剧增加。苦杏仁-糊精混合过程DMBSD窗口的变化趋势与大蓟和葛根各混合体系的变化趋势相一致。在混合进行到35 min后,窗口的大小超过40,且处于窗口大小变化曲线的快速增长阶段。该混合体系所得的结论进一步证明了前述

2个载体混合过程所得结论的合理性——依DMBSD所得窗口大小变化曲线能更为直观、明确的反应物料状态的变化。因DMBSD仅依赖局部信息,所以可直接用于混合过程状态的在线监控。

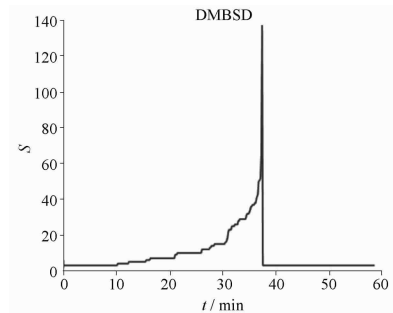


图7 苦杏仁-糊精混合过程样本窗口大小随时间变化

Fig. 7 The plot of window size on the blending process of extracts of Armeniaca Semen Amarae and dextrin

4 结论

本研究以物料混合过程在线监控经典方法MBSD为方法原型,根据混合过程的演进特点,建立了新的监测方法DMBSD,并将其用于中药提取物粉末-与糊精混合过程在线监测数据的终点判断。结果表明,达到相同变异水平所跨越时间窗口的大小随着混合的进行不断增加。此外,在3个不同载体中,窗口尺度变化曲线均呈现出规律的三段式变化趋势,且将其中窗口大小快速增长阶段的起点作为混合终点与以3 min混合窗口作为判断混合过程终点所得结论基本一致。综合上述结果,可认为基于DMBSD窗口大小变化曲线可对混合过程终点在线进行判断。当然,其合理性和普适性尚需更多的载体予以确认,也需要结合HPLC的结果进行佐证,这将在以后的研究中进行。

[参考文献]

- [1] FDA. Guidance for industry powder blends and finished dosage units—stratified in-process dosage unit sampling and assessment [EB/OL]. [2017-01-08]. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/03d-0493-gdl0001.pdf>.
- [2] FDA. Guidance for Industry PAT—A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance [EB/OL]. [2017-01-08]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070305.pdf>.
- [3] Scheibelhofer O, Balak N, Wahl P R, et al. Monitoring blending of pharmaceutical powders with multipoint NIR spectroscopy [J].

- AAPS Pharm Sci Tech, 2013,14 (1): 234.
- [4] Vanarase A U, Alcalà M, Roza J I J, et al. Real-time monitoring of drug concentration in a continuous powder mixing process using NIR spectroscopy[J]. Chem Eng Sci, 2010,65 (21): 5728.
- [5] Sulub Y, Konigsberger M, Cheney J, Blend uniformity end-point determination using near-infrared spectroscopy and multivariate calibration [J]. J Pharmaceut Biomed, 2011,55 (3): 429.
- [6] 金叶,杨凯,陈木洲,等. 微型近红外仪用于众生丸粉末混合过程的在线监测研究 [J]. 中国中药杂志, 2011,36 (21): 2963.
- [7] Sašić S, Blackwood D, Liu A, et al. Detailed analysis of the on-line near-infrared spectra of pharmaceutical blend in a rotary tablet press feed frame [J]. J Pharmaceut Biomed, 2015,103: 73.
- [8] Colón Y M, Florian M A, Acevedo D, et al. Near infrared method development for a continuous manufacturing blending process [J]. J Pharm Innov, 2014,9 (4): 291.
- [9] De B T, Burggraeve A, Fonteyne M, et al. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes [J]. Int J Pharm, 2011,417 (1/2): 32.
- [10] De Beer T R, Baeyens W R, Ouyang J, et al. Raman spectroscopy as a process analytical technology tool for the understanding and the quantitative in-line monitoring of the homogenization process of a pharmaceutical suspension [J]. Analyst, 2006,131 (10): 1137.
- [11] De Beer T R, Bodson C, Dejaegher B, et al. Raman spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process [J]. J Pharmaceut Biomed, 2008,48 (3): 772.
- [12] Firkala T, Farkas A, Vajna B, et al. Investigation of drug distribution in tablets using surface enhanced Raman chemical imaging [J]. J Pharmaceut Biomed, 2013,76 (6): 145.
- [13] Carneiro R L, Poppi R J. Homogeneity study of ointment dosage forms by infrared imaging spectroscopy [J]. J Pharmaceut Biomed, 2012,58 (1): 42.
- [14] Wu Z, Tao O, Dai X, et al. Monitoring of a pharmaceutical blending process using near infrared chemical imaging [J]. Vib Spectrosc, 2012,63 (6): 371.
- [15] Osorio J G, Stuessy G, Kemeny G J, et al. Characterization of pharmaceutical powder blends using in situ near-infrared chemical imaging [J]. Chem Eng Sci, 2014,108 (17): 244.
- [16] Momose W, Imai K, Yokota S, et al. Process analytical technology applied for end-point detection of pharmaceutical blending by combining two calibration-free methods: simultaneously monitoring specific near-infrared peak intensity and moving block standard deviation [J]. Powder Technol, 2011,210 (2): 122.
- [17] Moes J J, Ruijken M M, Gout E, et al. Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements [J]. Int J Pharm, 2008,357 (1/2): 108.
- [18] 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.
- [19] 陈红英,李琼娅,陈佳乐,等. 近红外光谱技术用于正天丸混合过程终点的判断 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016(12): 13.
- [20] Hausman D S, Cambron R T, Sakr A. Application of Raman spectroscopy for on-line monitoring of low dose blend uniformity [J]. Int J Pharm, 2005,298 (1): 80.
- [21] El-Hagrasly A S, Iii J K D. A process analytical technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part III: quantitative near-infrared calibration for prediction of blend homogeneity and characterization of powder mixing kinetics [J]. J Pharm Sci US, 2006,95 (2): 422.
- [22] Porfire A, Rus L, Vonica A L, et al. High-throughput NIR-chemometric methods for determination of drug content and pharmaceutical properties of indapamide powder blends for tableting [J]. J Pharmaceut Biomed, 2012,70 (11): 301.
- [23] Scheibelhofer O, Balak N, Koller D M, et al. Spatially resolved monitoring of powder mixing processes via multiple NIR-probes [J]. Powder Technol, 2013,243 (7): 161.
- [24] Karande A D, Heng P W, Liew C V. In-line quantification of micronized drug and excipients in tablets by near infrared (NIR) spectroscopy: real time monitoring of tableting process [J]. Int J Pharm, 2010,396 (1/2): 63.
- [25] Puchert T, Holzhauer C V, Menezes J C, et al. A new PAT/QbD approach for the determination of blend homogeneity: combination of on-line NIRS analysis with PC scores distance analysis (PC-SDA)[J]. Eur J Pharm Biophar, 2011, 78(1): 173.

[责任编辑 孔晶晶]