

文章编号: 0253-2239(2009)02-0541-07

近红外光谱法在中药生产过程 分析中的应用

聂黎行¹ 王钢力¹ 李志猛² 林瑞超¹

(¹ 中国药品生物制品检定所, 北京 100050; ² 北京同仁堂股份有限公司, 北京 100051)

摘要 应用近红外光谱结合不同化学计量学方法对同仁乌鸡白凤丸原料、辅料、半成品、制剂进行定性和定量分析。建立原料药材的近红外标准光谱库, 利用质量控制(QC)比较检索方法鉴别未知样品。采用主成分分析-马氏距离法鉴别乌鸡。建立半成品标准光谱库, 用相似度匹配算法筛查阴性(缺味)半成品。采用偏最小二乘法对主要原辅料、半成品和制剂进行了定量分析。采用近红外混合过程分析仪结合移动块标准偏差法在线判断同仁乌鸡白凤丸半成品混合终点。所建立的定性分析模型能够对样品做出准确的分类; 定量分析方法结果准确可靠。方法准确、可靠、快速、简便、环保, 可通过在线或旁线方式用于工业现场的原位检测。

关键词 光谱学; 近红外; 过程分析; 原位检测; 混合终点; 同仁乌鸡白凤丸

中图分类号 TH744 文献标识码 A doi: 10.3788/AOS20092902.0541

Application of Near Infrared Spectroscopy in Process Analysis of TCM Manufacturing

Nie Lixing¹ Wang Gangli¹ Li Zhimeng² Lin Ruichao¹

(¹ National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050, China;)
² Beijing Tongrentang Co., Ltd., Beijing 100051, China

Abstract Qualitative and quantitative methods for analysis of raw materials of Tongren Wuji Baifeng Wan were developed by near infrared spectroscopy (NIRS) in combination with several chemometrics methods. Standard NIR spectral libraries of raw materials were constructed, based on which the unknown materials were verified by quality control (QC) comparison search. Discriminant analysis based on principle component analysis (PCA) and Mahalanobis distance was used in identification of pullus cum Osse Nigko. The spectra of semi-products were used as the standard database for negative semi-product screening by similarity match. Calibration models for assay of main raw materials, excipients, semi-product and finished product were built by partial least squares (PLS) regression, respectively. A revolutionary miniature NIR blend analyzer was used for on-line endpoint prediction in blending process of semi-product based on moving window standard deviation. It is proved that the qualitative methods can distinguish samples accurately while the quantitative methods were precise and reliable. The proposed methods are fast, simple and environmental-friendly, and can be applied to at-spot detection in industrial field by at-line or on-line control.

Key words spectroscopy; near infrared; process analysis; at-spot detection; blending endpoint; Tongren Wuji Baifeng Pill

1 引言

过程分析技术(Process analytical technology, PAT)是从工业过程中得到定性或定量的信息来控制或优化实际过程的技术。其核心任务是发展过程

分析和控制方法, 作为实时在线的检测手段, 及时解决制药过程的自动化和质量控制问题。近红外光谱技术作为最适合在线检测的过程分析技术之一, 具有快速、原位、非接触、非破坏性、多通道多组分同

收稿日期: 2008-05-13; 收到修改稿日期: 2008-07-11

基金项目: 北京市科技计划项目(D0205004040721)。

作者简介: 聂黎行(1982-), 女, 硕士, 主要从事中药分析方面的研究。E-mail: nielixing@163.com

时测定、检测对象状态多样性等优点,可应用于原料进货时的质量评价、原料投放前的质量分析,混合、干燥、压片、包衣等过程在线检测及终产品原位非破坏分析等中药生产环节,对于发展中药生产过程分析和过程质量控制技术,提高中药制药行业的技术水平具有重要意义。

近红外光谱技术因其独特优势被广泛应用于石化、农业、制药等领域^[1~3]。近年来,该技术在中药质量控制领域的应用日益增多^[4~5],但多停留在实验室研究。本文以同仁乌鸡白凤丸为对象,探讨了近红外光谱技术在其原料、辅料、半成品、制剂的定性和定量分析方面的应用,建立了快速准确的旁线或在线检测方法,为药材—半成品—制剂全程质量控制模式提供了新的思路。

2 原理和方法

同仁乌鸡白凤丸是北京同仁堂制药厂独家生产的国家保密品种,由乌鸡、地黄、白芍、等多味中药组成,功能补气养血,调经止带。本品制法沿用古方,将乌鸡等部分药材经黄酒蒸制后加未蒸制药材粉碎过筛混匀得半成品,再加炼蜜制成丸。本文从原辅料、半成品和成品三个环节入手,结合不同的化学计量学方法,建立了多个快速定性和定量检测模型,对同仁乌鸡白凤丸的生产过程进行全面监控。所用到的化学计量学方法如下^[6~7]:

2.1 定性分析算法

化学计量学中定性分析的基本思想是根据已知样品集特征,选定适合的判别准则,建立定性分析模型,最后用于预测未知样品。

相似度匹配方法对标准光谱进行 Gram-Schmidt 分析,得到的正交模型代表了所有标准光谱中全部数据点提供的光谱信息。在对样品进行分析时,使用 Gram-Schmidt 模型将样品光谱中该模型包含的所有光谱信息去除得到样品的残差光谱。最后,将样品光谱同其残差光谱相比较得到“相似度”。相似度范围为 0~100,其值越高,说明未知样品与标准样品的光谱越相似。

质量控制(QC)比较检索方法将未知样品光谱的某一波段或多个波段的信息用于与标准品光谱相比较,来判别未知样品与哪一类别标准品最相似。采集类别已知样品的光谱,建立标准光谱库,预测未知样品类别时,QC 比较检索技术测定每一类别中与未知样品光谱最匹配的一条光谱,并指出未知材料与选定的标准品之间的匹配程度,匹配度越

高,说明未知样品与该标准品所在类别越相似。QC 比较检索适用于差别较大的样品的分类,常用于原料入库检查。

主成分分析—马式距离法首先通过主成分分析将多波长下的光谱数据压缩到有限的几个因子空间内,对矩阵进行主成分分析得到在主成分下的得分矩阵和载荷矩阵,得分矩阵反映了样本与样本之间的关系,再通过得分矩阵计算马式距离,类与类的分离效果用马式距离来衡量。当用本方法分析一个未知样品时,软件对标准光谱进行主成分分析,用标准光谱主成分分析的结果来确定未知样品的得分值,得分图用来计算样品到每个类别的马式距离,距离越接近于零,该样品与标准光谱越相似。实际分析过程中,当标准光谱不止一类,未知样品被判为与之马式距离最短的那一类。

2.2 定量分析算法

常用的定量分析算法有:多元线性回归、最小二乘回归、主成分回归、偏最小二乘回归、人工神经网络法等。偏最小二乘回归把模型式的方法和认识性的方法有机结合起来,通过对变量系统中信息进行综合筛选,从中选取若干个对系统具有最佳解释能力的新综合变量进行回归建模。采用最小二乘法(PLS)法建立定量校正模型时,为充分提高光谱信号的有效信息利用率,同时避免出现“过拟合”现象,需要对主因子的阶数进行合理选择。可采用内部交叉验证法,考察主因子数对交叉验证均方差(RMSECV)的影响,RMSECV 越小,表示模型的预测能力越强,这样可以将其取得最小值时的主因子数用于建模。

2.3 移动块标准偏差法(Moving window standard deviation ,MBSD)

半成品混合终点的判断采用移动块标准偏差算法。选择 5 条连续采集的近红外光谱组成一个块,计算块中 5 条光谱峰面积的标准偏差。将块后移一个时间点,即剔除原 5 条光谱中时间最早的光谱,补充一条新的光谱,重新计算标准偏差,以此类推。观察偏差随混合时间的变化,当偏差低于设定的阈值时,可视为混合均匀。

3 实验部分

3.1 仪器和试剂

Antaris 傅里叶变换近红外光谱仪(带积分球漫反射、积分球透反射、透射和光纤附件),Antaris TM Target 微型近红外分析仪,Result 操作系统,

TQ Analyst 分析软件, Waters 2695 液相色谱系统, Waters 2487 双波长检测器, ACQUITY 超高液相色谱系统, 岛津 GC 2010 气相色谱仪(带 FID 检测器), 日立 L-8500 氨基酸自动分析仪, METTLER AE240 电子天平, FW100 型高速万能粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司), KQ-250DE 型医用数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

色谱纯甲醇、乙腈(Merck 公司), 色谱纯正丙醇(TEDIA 公司), 分析纯甲醇、乙醇、盐酸、甲酸、磷酸、无水乙醇、酒石酸钾钠、氢氧化钠、硫酸铜(北京化学试剂公司), 氨基酸分析仪用缓冲液和显色剂(和光纯药工业株式会社), 水为去离子水。

芍药苷、丹酚酸 B、人参皂苷 R_{g1}、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rb₁、葡萄糖对照品由中国药品生物制品检定所提供, 氨基酸对照品购于味之素公司, 同仁乌鸡(同仁堂制药厂乌鸡养殖基地生产), 人参、白芍、丹参、香附、当归、牡蛎、鹿角、桑螵蛸、甘草、青蒿、天冬、熟地黄、地黄、川芎、黄芪、银柴胡、芡实、山药、黄酒(半干型)各 100 份, 炼蜜 64 批, 同仁乌鸡白凤丸半成品(原粉)95 批, 按相同工艺生产的各缺一味原料药材的阴性(缺味)半成品 19 份(同仁乌鸡白凤丸由 19 味药材组成), 未包衣的同仁乌鸡白凤丸素丸 50 批, 同仁乌鸡白凤丸 98 批, 由北京同仁堂股份有限公司北京同仁堂制药厂提供。市售乌鸡(北京田兴元肉类制品厂生产)购于超市。

3.2 近红外光谱法在同仁乌鸡白凤丸原料质量控制中的应用

原料检验是过程质量分析和控制的源头。中药生产中的原料主要有原料药材、辅料等。由于地理位置、气候条件、生长环境等因素差异, 不同产地的同一类药材在活性成分的含量和种类上往往相差较大。另外, 在药材市场上还有假冒伪劣药品存在。现行的原料药材质量控制模式是从车间随机抽样到实验室, 使用生药鉴定和化学方法等手段进行检测, 然后将分析报告送回车间。这种模式建立在主观经验或者复杂繁琐的实验操作上, 耗时长, 不能对原料进行全部测试。NIR 技术的应用使得原料检验工作可以直接在仓库、卸货现场或投放生产前进行, 分析时间只需几十秒钟, 可对每一批原料进行检验, 保证后续生产环节的顺利进行, 降低厂家的风险。

实验采用近红外光谱法建立同仁乌鸡白凤丸原料药材的标准光谱库, 利用 QC 比较检索方法对未

知样品进行鉴别。采用主成分分析-马式距离法对君药乌鸡进行定性判别分析, 对白芍、丹参、人参等主要原料药材和辅料黄酒、炼蜜进行定量分析, 为 PAT 在该成药生产过程前端的应用提供了实验基础。

3.2.1 同仁乌鸡白凤丸原料药材近红外标准光谱库的建立

除鹿角直接置于积分球上方采集光谱外, 其余原料药材均予以碎段, 装满容积约为 25 mL 的可旋转样品杯, 积分球附件采集漫反射光谱。以仪器内置背景为参比, 分辨率 8 cm⁻¹, 波数范围 4000~10000 cm⁻¹, 扫描次数 64 次。从每种药材中随机选取 90 份样品用于建立标准光谱库, 采用多重散射校正(MSC)对原始近红外光谱进行预处理, 以减小实验过程中样品颗粒尺寸、均匀性等因素对近红外光谱的影响。将 18 种药材余下的 10 份样品的光谱输入标准光谱库进行 QC 比较检索, 得到预测类别。结果所有样品的预测类别均与实际类别一致。说明近红外光谱结合 QC 比较检索方法可用于中药原料药材的入库定性检查。

3.2.2 近红外光谱法鉴别同仁乌鸡

乌鸡是同仁乌鸡白凤丸的君药, 中药用药讲究药材地道, 选料上乘, 同仁堂制药厂为控制乌鸡质量, 在乌鸡原产地江西泰和建立了养殖基地, 并采取多种措施确保其品种不退化和变异。实验采用近红外光谱法结合判别分析算法, 建立了一种新的乌鸡质量整体评价方法。

乌鸡化冻, 取右腿, 去皮, 在大腿内外侧距膝 4~9 cm 范围内选取黑色较深且肉质均匀部位, 采用光纤探头接触式采集光谱, 以内外侧两张光谱代表一只乌鸡样品。以仪器内置背景为参比, 光谱分辨率为 8 cm⁻¹, 检测波数范围 4000~10000 cm⁻¹, 扫描次数 64 次。以内外侧两张光谱代表一份样品, 随机选取同仁乌鸡白凤丸和乌鸡白凤丸样品各 5 份(10 张光谱)组成验证集, 其余样品组成校正集。只有当一份样品的内外侧两张光谱都得到正确归类时, 方可认为该样品归类正确; 如两侧光谱均未得到正确归类, 或有一侧未得到正确归类, 则该样品归类错误。实验中比较研究了不同预处理方法处理后的光谱在不同波数范围内选用不同的主成分数建立的判别分析模型的分析结果, 在波数范围为 6000~8000 cm⁻¹ 的区间, 经 MSC 处理, 主成分数为 10 时建立模型效果最佳, 误判数为 0。模型分类结果见图 1, 由图 1 可直观地看出, 样品明显聚为两类。

用此模型对验证集样品进行判别,均获得了正确的分类。

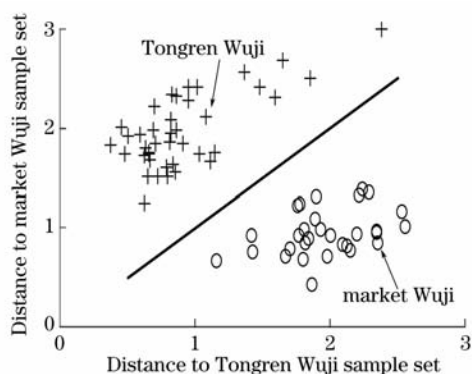


图1 同仁乌鸡与市售乌鸡的鉴别

Fig. 1 Discriminant analysis between Tongren Wuji and market Wuji

3.2.3 近红外技术快速分析同仁乌鸡白凤丸主要原辅料的指标成分

人参、白芍、丹参药材粉碎后过65目筛,取适量装满内径约1.5 cm,高约5 cm的玻璃样品杯,垫实,积分球漫反射附件采集漫反射光谱。以仪器内置背景为参比,波数范围 $3800\sim 12000\text{ cm}^{-1}$,扫描次数80次,分辨率 8 cm^{-1} 。

取黄酒,摇匀,置光程为1 mm的石英比色皿中,利用透射附件采集样品的透射光谱。以空气为参比,波数范围 $3800\sim 12000\text{ cm}^{-1}$,扫描次数64次,分辨率 8 cm^{-1} 。

取炼蜜约10 g于塑料封口袋内,封口。将封口袋置于积分球窗口,采用光程为0.5 mm的透反射附件采集透反射光谱。以仪器内置背景为参比,光谱范围 $3800\sim 10000\text{ cm}^{-1}$,扫描次数80次,分辨率 8 cm^{-1} 。实验采用新型积分球透反射附件采集炼蜜光谱,可严格控制光程,将样品置于塑料封口袋内采样,无需清洗容器,兼具透射法和传统透反射法的优势,结果准确可靠,操作简便快捷。

参照《中国药典(2005版)》(一部)人参、白芍、丹参、蜂蜜及附录IX M项下方法,分别采用高效液相色谱法、气相色谱法和滴定法测定了人参、白芍、丹参、黄酒、炼蜜中指标成分的含量。

随机将样品分为校正集和验证集,应用偏小二乘法分别把各指标成分与其对应的校正集样品光谱进行统计拟合建立模型,以RMSECV为评价指标,比较了不同谱区范围结合多种预处理方法对模型的影响,确立了各指标成分NIR校正模型的最优建模参数,见表1。为了检验以上建立的近红外模型的预测精度,对验证集样品相应化学成分进行了预测,并与参比方法测得的含量进行比较。各成分预测均方差分别为0.025%(人参皂苷 $R_{g_1} + R_e$)、0.026%(人参皂苷 R_{b_1})、0.12%(芍药苷)、0.13%(丹酚酸B)、0.1%(乙醇)、1.19%(还原糖)。各模型的预测范围、相关系数(R)、校正均方差(RMSEC)、验证均方差(RMSEP)等评价指标见表2。

表1 各校正模型的建模参数

Table 1 Parameters of calibration models

Analyte	Wavelength range/ cm^{-1}	Preprocess methods	PLS factor
Ginsenoside $R_{g_1} + R_e$ in radix ginseng	3800~7000	MSC, norris filter, 1 st derivative	11
Ginsenoside R_{b_1} in radix ginseng	3800~6000	MSC, norris filter, 1 st derivative	13
Paeonin in radix paeoniae alba	5400~6000	MSC, norris filter, 2 nd derivative	5
Salvianolic acid B in radix and rhizoma salviae miltiorrhizae	3800~7000	MSC, norris filter, 2 nd derivative	11
Ethanol in Chinese wine	8000~10000	MSC, S-G filter, 1 st derivative	7
Reducing sugar in processed honey	3800~10000	MSC, norris filter, 1 st derivative	8

表2 各校正模型的评价指标

Table 2 Statistics of calibration models

Analyte	Prediction range/%	R	RMSEC/%	RMSEP/%
Ginsenoside $R_{g_1} + R_e$ in radix ginseng	0.2390~0.6290	0.9660	0.016	0.043
Ginsenoside R_{b_1} in radix ginseng	0.2140~0.6040	0.9740	0.016	0.045
Paeonin in radix paeoniae alba	1.020~2.880	0.9695	0.102	0.162
Salvianolic acid B in radix and Rhizoma salviae miltiorrhizae	2.330~3.980	0.9551	0.09	0.24
Ethanol in Chinese wine	11.90~19.80	0.9603	0.1	0.3
Reducing sugar in processed honey	67.59~95.26	0.9593	1.00	1.19

3.3 近红外混合过程分析仪在线判断同仁乌鸡白凤丸半成品混合终点

混合过程是固体制剂生产的重要环节,对于保证制剂活性成分分布均匀、质量长期稳定具有重要意义。混合不充分将导致药品质量不均一,而混合过久则浪费能源。传统的混合过程检测方法是人工收集样品,送往实验室进行 HPLC 或其他均匀性测试,需要消耗较长的时间和较高的费用,不能实时反映混合过程的变化趋势并及时有效地反馈至混合过程。实验采用无线控制的微型近红外分析仪建立了一种新型中药原粉混合过程检测方法。将仪器安装于混合罐检测半成品混合均一性检测并判断终

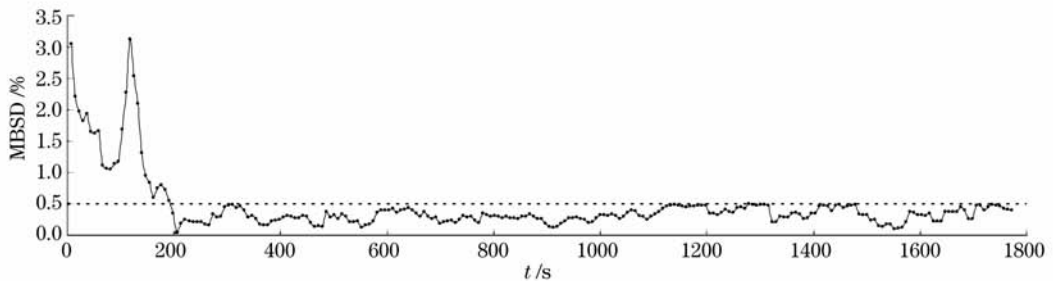


图2 移动块标准偏差随时间的变化图

Fig.2 Scatter plots of MBSD versus time

3.4 近红外光谱法在同仁乌鸡白凤丸半成品质量控制中的应用

药品的生产是一个连续的过程,一旦发现成品不合格,会造成很大的浪费,所以单靠成品的质量检验远远不够,需要对生产全过程加以控制。半成品的质量控制是中成药生产全程质控的第二个重要环节。传统的经验控制缺乏科学性,现代理化检测则难以实时反馈结果。另一方面,对大处方的中成药而言,每一味药材对疗效都起到不可或缺的作用,少投、多投或错投均会严重影响产品质量,而常规检验仅针对个别成分,不能发现与该化学成分无关的质量特征。实验以同仁乌鸡白凤丸半成品为对象,探讨了近红外光谱技术控制中成药半成品(原粉)质量的方法。

3.4.1 相似度匹配定性分析

取合格半成品与 19 种阴性(缺味)半成品样品适量装满内径约 1.5 cm,高约 5 cm 的玻璃样品杯,垫实,积分球漫反射附件采集漫反射光谱。以仪器内置背景为参比,波数范围 $3800\sim 12000\text{ cm}^{-1}$,扫描次数 80 次,分辨率 8 cm^{-1} 。

合格半成品与缺味半成品的光谱极其相似,难以用肉眼加以区别。这是因为样品含有大量相同的

点,无需建立分析模型。

取粉碎过筛后的同仁乌鸡白凤丸半成品粉末 285 kg 倾倒入混合罐中,近红外分析仪置于罐顶部,当罐顶转动到垂直位置时自动触发采集光谱。以内置背景为参比,光谱范围: $5550\sim 7400\text{ cm}^{-1}$,分辨率: 4 cm^{-1} ,采集次数:2 次。以移动块标准偏差法(MBSD)计算连续 5 条光谱峰面积的标准偏差,观察偏差随混合时间的变化,见图 2。由图 2 可见,200 s 后,光谱偏差开始低于 0.5% 并趋向稳定。实验设置阈值为 0.5%,为避免偶然因素造成偏差小于阈值。选用连续四个采样时间点的偏差小于阈值时,判断为混合终点。

成分,这些成分的吸收峰掩盖了化学成分的差异,需要采用数学方法对特征信息进行提取以达到鉴别的目的。实验采用相似度匹配算法进行定性分析,以 75 份同仁乌鸡白凤丸半成品作为标准样品组成标准光谱库,建立了相似度匹配模型,将其用于计算其余 20 份半成品及 19 份阴性(缺味)半成品的相似度。为充分利用光谱信息,选择全谱范围($3800\sim 12000\text{ cm}^{-1}$)进行建模。为减小实验过程中样品颗粒尺寸、均匀性等因素对近红外光谱的影响,采用多重散射校正技术对原始近红外光谱进行处理,再通过二阶微分消除光谱基线漂移。

将未参与建库的半成品和阴性(缺味)半成品的近红外光谱输入建立的模型,计算其与标准样品的相似度。合格半成品相似度范围为 99.12%~99.75%,阴性(缺味)半成品相似度范围为 93.87%~98.75%,其中缺乌鸡样品相似度最低,这是因为乌鸡是同仁乌鸡白凤丸的君药,用量在处方中所占比例最大,从而造成缺乌鸡半成品与正常半成品相差最大。结果表明该方法能反映同仁乌鸡白凤丸半成品的整体质量特征,并准确鉴别不合格半成品,少投一味药即可及时检出。将阈值设定为 99.00%,一旦未知样品光谱相似度超过此值,该样品被认定为合格半

成品。

3.4.2 PLS 定量分析

实验将采集的光谱结合偏最小二乘回归法建立了半成品中芍药苷和水分含量的 NIR 校正模型。

采用超高效液相色谱仪测定芍药苷含量。含水量采用干燥失重法测定。

以 RMSECV 为评价指标,比较了不同波数范围和光谱预处理方法对模型的影响,确立了两个

表 3 校正模型参数和评价指标

Table 3 Parameters and Statistics of calibration models

Analyte	Paemonin	Water content
Preprocess methods	MSC	MSC, Norris filter, 1 st derivative
Spectra range/cm ⁻¹	5000~6000 + 8000~10000	4000~7000
PLS Factor	11	7
Prediction range/%	0.0406~0.1040	0~18.40
R	0.9657	0.9921
RMSEC/%	0.0032	0.37
RMSEP/%	0.0046	0.38

3.5 近红外光谱法在同仁乌鸡白凤丸素丸质量控制中的应用

乌鸡白凤丸在包衣前采用可循环式微波螺旋干燥,如样品含水量过高可再次进行干燥。为及时发现水分不合格样品,实验建立了素丸含水量快速测定模型。参照 3.6 项下方法采集光谱、测定参比值,最终选取 3800~7000 cm⁻¹ 范围内光谱,经 MSC, Norris 平滑和二阶微分后,在主成份为 6 时建立 PLS 模型, R、RMSEC、RMSEP 分别为 0.92062、0.264%、0.323%。

3.6 近红外光谱法在同仁乌鸡白凤丸制剂质量控制中的应用

成品检验是药品在进入市场前必须经过的质量控制程序,它直接关系到用药安全。目前乌鸡白凤丸类药品的检测方法主要为高效液相色谱法和薄层扫描法,需要进行复杂的样品预处理,分析时间也较长,只能进行随机抽样检查,不适用于工业现场的快速原位分析。实验采用偏最小二乘回归算法建

表 4 校正模型参数和评价指标

Table 4 Parameters and Statistics of calibration models

Analyte	Total amino acids	Paemonin	Water content
Preprocess methods	MSC, Norris filter, 1 st derivative	MSC, Norris filter, 2 nd derivative	MSC, Norris filter, 2 nd derivative
Spectra range/cm ⁻¹	5000~9000	5260~8000	4500~10000
PLS Factor	10	6	5
Prediction range/%	8.76~10.92	0.0260~0.0930	1.66~19.49
R	0.9614	0.9651	0.9910
RMSEC/%	0.089	0.0030	0.245
RMSEP/%	0.264	0.0044	0.386

NIR 定量模型各自的参数。建模参数经优化后,用偏最小二乘回归法分别建立了同仁乌鸡白凤丸半成品芍药苷和水分含量的 NIR 校正模型。经内部交叉验证,预测值与实测值之间具有良好相关性。为检验所建模型的预测精度,随机选出 10 份样品不参与建模,组成验证集,对其相应化学成分值进行了预测,各模型预测均方差分别为 0.0046% 和 0.38%。各模型的建模参数和评价指标见表 3。

立了同仁乌鸡白凤丸中总氨基酸、芍药苷和水分含量的定量分析模型。

取水蜜丸装满容积约为 25 mL 的可旋转样品杯,积分球漫反射附件采集样品的近红外光谱。以仪器内置背景为参比,波数范围 3800~10000 cm⁻¹,扫描次数 50 次,分辨率 8 cm⁻¹。

采用干燥失重法测定含水量。氨基酸自动分析仪测定样品中 23 种氨基酸含量,加和得总氨基酸含量,采用高效液相法测定芍药苷含量。

优化参数后,采用偏最小二乘回归法分别建立同仁乌鸡白凤丸中总氨基酸、芍药苷和水分含量的 NIR 校正模型。经内部交叉验证,预测值与实测值之间有较好的相关性。各模型的建模参数和评价指标见表 4。为了检验以上建立的近红外模型的预测精度,随机选出 10 份样品不参与建模,组成验证集,对其相应化学成分进行了预测,各模型预测均方差分别为 0.199%、0.00436%、0.386%。

4 结 论

近红外光谱法在同仁乌鸡白凤丸质量控制中的应用。建立了原料、辅料、半成品、制剂的快速定性和定量分析方法, 可对未知样品准确分类, 并进一步对其相关化学值进行预测。所建方法均可通过旁线或在线方法操作, 快速简便可靠, 为药材—半成品—中成药制剂全程质量控制模式提供了新的思路, 对中药成方制剂的质量控制研究起到了示范作用。

参 考 文 献

- 1 Liu Yande, Chen Xingmiao, Ouyang Aiguo. Non-destructive measurement of soluble solid content in gannan navel oranges by visible/near-infrared spectroscopy [J]. *Acta Optica Sinica*, 2008, **28**(3): 478~481
刘燕德, 陈兴苗, 欧阳爱国. 可见/近红外光谱法无损检测赣南脐橙可溶性固形物[J]. *光学学报*, 2008, **28**(3): 478~481
- 2 Hao Jiewen, Zhang Haidong, Liu Muhua. Preprocessing methods of near-infrared spectra for simplifying prediction model of sugar content of apples [J]. *Acta Optica Sinica*, 2006, **26**(1): 136~140
赵杰文, 张海东, 刘木华. 简化苹果糖度预测模型的近红外光谱预处理方法[J]. *光学学报*, 2006, **26**(1): 136~140
- 3 Liu Fei, He Yong, Wang Li. Methods for the prediction of sugar content of rice wine using visible-near infrared spectroscopy [J]. *Acta Optica Sinica*, 2007, **27**(11): 2054~2058
刘飞, 何勇, 王莉. 黄酒糖度预测的可见近红外光谱方法研究[J]. *光学学报*, 2007, **27**(11): 2054~2058
- 4 Jiang Xue, Zhang Jingshuo, Qiu Min *et al.*. Optimized extraction for steroidal saponins and its on-line quality control with near infrared spectroscopy [J]. *Chin. J Anal Chem*, 2006, **34**(S): S171~S174
蒋雪, 张经硕, 邱敏等. 重楼皂甙提取工艺优化与近红外光谱在线质量控制[J]. *分析化学*, 2006, **34**(S): S171~S174
- 5 Liu Xuesong, Shi Chaosheng, Cheng Yiyu *et al.*. A fast method for identifying the quality of Chinese medicine injections based on self-organizing maps neural network [J]. *Chin. J Anal Chem*, 2007, **35**(10): 1483~1486
刘雪松, 施朝晟, 程翼宇等. 基于自组织映射神经网络的中药注射液质量快速鉴别方法[J]. *分析化学*, 2007, **35**(10): 1483~1486
- 6 Lu Wanzhen, Yuan Hongfu, Xu Guangtong *et al.*. Modern analysis technique of NIRS, Beijing: Chinese Petrol-Chemical Press, 2000
陆婉珍, 袁洪福, 徐广通等. 现代近红外光谱分析技术[M]. 北京: 中国石化出版社, 2000
- 7 McCarthy W J. TQ Analyst User's Guide. Thermo Nicolet Corp, Madison, WI. 2000
- 8 M. Blanco, R. G. Bano, Bertran E. Monitoring powder blending in pharmaceutical processes by use of near infrared spectroscopy [J]. *Talanta*, 2002, **56**: 203~212