

近红外光谱技术快速测定白芍药材烘干过程中水分

魏惠珍¹, 方少敏², 饶毅^{1*}, 周海滨³, 刘安⁴, 田紫平⁵

1. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006

2. 江西中医学院, 江西 南昌 330004

3. 宁波立华制药有限公司, 浙江 宁波 315204

4. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

5. 贵州益佰制药股份有限公司, 贵州 贵阳 550008

摘要: 目的 利用近红外光谱(NIRS)技术对白芍药材烘干过程中的水分进行快速测定。方法 通过使白芍药材获得一定含水量后,放入烘箱进行烘干,于不同时间点取样,采集所取样品的NIRS,同时以烘干法测定样品中的水分,运用偏最小二乘法建立NIRS与水分值之间的多元校正模型。结果 水分定量校正模型的决定系数为99.93%,对验证集进行预测,预测值与真实值的相关系数达0.9997,利用所建模型对一批未知样品进行测试,结果满意。结论 该方法分析时间较短,预测结果准确,为中药制药烘干过程的在线监测提供了实验依据。

关键词: 近红外光谱法; 白芍; 烘干过程; 水分; 偏最小二乘法

中图分类号: R286.02 文献标志码: B 文章编号: 0253-2670(2011)10-1994-04

Rapid determination of moisture content in drying process of *Paeoniae Radix Alba* by NIRS

WEI Hui-zhen¹, FANG Shao-min², RAO Yi¹, ZHOU Hai-bin³, LIU An⁴, TIAN Zi-ping⁵

1. The National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

3. Ningbo Liwah Pharmaceutical Co., Ltd., Ningbo 315204, China

4. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

5. Guizhou Ebuy Pharmaceutical Co., Ltd., Guiyang 550008, China

Key words: near-infrared spectroscopy (NIRS); *Paeoniae Radix Alba*; drying process; moisture; partial least square

含水分的量是中药材质量控制的一个重要指标,在中药生产过程中,药材水分的量太高,必然会造成成药质量不稳定,使其在以后储存过程中引起药物霉变,从而给安全用药带来隐患。因此在中药制药过程中,常需对原药材进行干燥处理,并进行水分测定。传统的水分测定方法一般操作过程繁琐、费时,要求苛刻,难以应用于制药过程中。近年来近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)技术发展迅速,已在农业、烟草、石油化工、食品和药物等领域得到广泛应用,具有分析速度快、操

作方便、无污染、无破坏性、一般不需前处理,并特别适合于过程分析等特点^[1-3]。白芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根,具有养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛的功效^[4-5],是一种常用的中药材。本实验以白芍为研究对象,利用NIRS技术对其烘干过程进行全程分析,拟将其发展形成一种可以用于中药烘干过程中的水分定量监测方法。

1 仪器与材料

Bruker MPA型傅里叶变换近红外光谱仪(德国布鲁克光学仪器公司),随机附带Opus光谱采集和

收稿日期: 2011-01-28

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09313-030)

作者简介: 魏惠珍(1965—),女,江西南昌人,副教授、硕士生导师,主要从事中药复方质量控制研究工作。

Tel: (0791)7119651 13870939636 E-mail: weihuihen101@126.com

*通讯作者 饶毅 Tel: (0791)7119609 E-mail: raoyi99@126.com

处理软件; DZF—6050 型真空干燥箱 (上海新苗医疗器械制造有限公司); 白芍药材由浙江宁波立华制药有限公司提供, 经江西中医学院付小梅博士鉴定为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根。

2 方法与结果

2.1 样品制备

白芍药材用粉碎机粉碎, 过 4 号筛。将过筛白芍粉末于潮湿的环境中平铺开, 放置 2 d 后平均装入 4 个大烧杯中。以其中 1 组作为验证集, 其他 3 组作为校正集用于建模。于不同时间依次放入烘箱中, 前 9 h 以 60 °C 烘干, 后 4 h 以 105 °C 烘干, 在烘干的过程中每隔 1 h 取样一次, 每次 5 g 至漫反射石英样品瓶中, 用塞子立即盖好, 并用封口膜封住, 确保样品中水分的稳定。经此处理后, 共得 50 份不同含水量的白芍样品, 在经光谱采集后所有样品的水分定量参考值利用烘干法测得, 得水分质量分数为 1.39%~19.33%。

2.2 光谱采集

用近红外光谱仪对上述所得 50 份样品进行扫描, 每份样品扫描 5 次 (每扫描完 1 次, 用力震荡样品瓶, 再进行下一次扫描), 求得平均光谱用于建模, 得 50 张近红外图谱。测样方式: 积分球漫反射, 扫描范围: 12 500~3 600 cm^{-1} , 分辨率: 8 cm^{-1} , 扫描次数: 64 次, 环境温度: 19.2~19.8 °C, 湿度: 46%。所得样品光谱图见图 1。

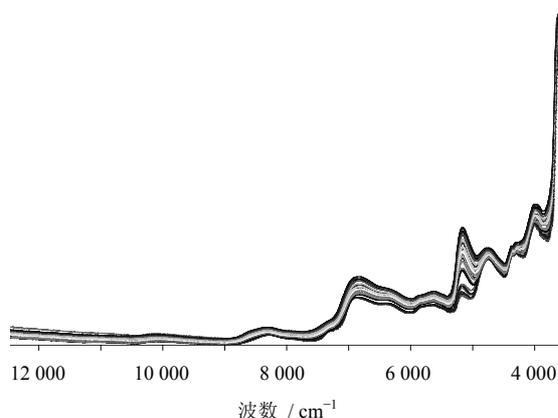


图 1 白芍不同含水量样品的近红外光谱图
Fig. 1 NIRS of *Paeoniae Radix Alba* samples with different water content

2.3 定量模型的建立与预测

2.3.1 光谱区间的选择 纯水在近红外区域内有两个特征吸收峰, 6 900 cm^{-1} 处是水分子 OH 伸缩振动的一级倍频所在, 其二级倍频在 10 417 cm^{-1} 处,

不在近红外区, 但其合频吸收带位于 5 180 cm^{-1} 处, 光谱特征极为明显^[6]。同时, 6 900 cm^{-1} 的红外辐射水的吸收率较小, 适宜于高水值测量。当水分值在 0~40% 时, 可选用 5 180 cm^{-1} 作为测量波长^[7-8]。图 1 也显示出了样品在 5 180 cm^{-1} 处具有明显的峰强度变化, 特征吸收谱线位置不随含水量不同而发生漂移。由图 2 可以看出, 水分在 5 180 cm^{-1} 处的吸收峰强度随着水分质量分数从 19.33% 至 1.39% 而降低。

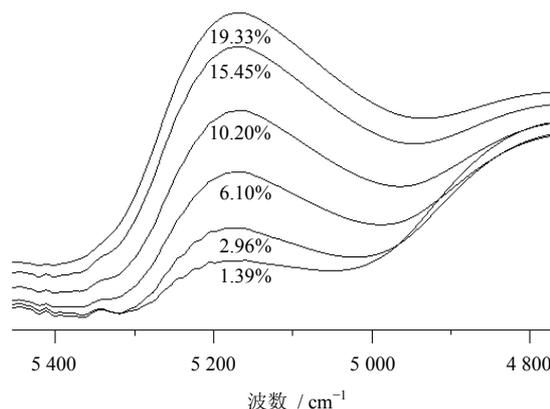


图 2 白芍不同含水量样品局部放大光谱图

Fig. 2 Partial enlargement NIRS of *Paeoniae Radix Alba* samples with different water content

由于中药成分复杂, 光谱重叠严重, 为了尽量减小过多的冗余信息, 根据水分的特征吸收峰对光谱区间进行选择, 可有效提高模型的精度, 但选用波段的范围可根据分析对象的不同进行调整。本实验比较研究了不同波段建模的效果。采用相同的建模方法, 对采用全波段 (12 500~3 600 cm^{-1})、不包括水分特征吸收峰的波段 (12 500.1~7 637.1、5 943.8~5 477.1、4 350.8~3 600.7 cm^{-1})、包括水分两个特征吸收峰的波段 (7 764.3~6 013.2、5 453.9~4 246.7 cm^{-1}) 和本实验选用的波段 (5 450.1~4 246.7 cm^{-1}) 得到的模型进行比较, 内部交叉验证均方根误差 (root mean square error of cross validation, RMSECV) 分别为 0.341、0.5、0.195、0.168。

2.3.2 光谱预处理方法的选择 本课题组比较研究了软件中的光谱预处理方法, 包括未处理、消除常数偏移量、多元散射校正、一阶导、二阶导, 不同预处理方法对模型效果的影响见表 1。通过比较可知, 采用不同的光谱预处理方法得到的 RMSECV 明显不同。多元散射校正可以有效消除颗粒分布不均匀及颗粒大小不同所产生的散射影响, 本实验经

表 1 不同光谱预处理方法的建模结果
Table 1 Results of pretreatment methods by different spectra

光谱预处理方法	R^2	RMSECV
无光谱预处理	0.998 1	0.276
多元散射校正	0.999 3	0.168
消除常数偏移量	0.998 5	0.250
一阶导数	0.998 2	0.269
二阶导数	0.997 5	0.317

过比较得知原始光谱经多元散射校正后, 可以达到较准确的定量效果。

2.3.3 模型的建立 光谱数据经预处理后, 用校正样品集进行内部交叉验证, 采用偏最小二乘法 (partial least square, PLS) 建立白芍烘干过程中水分的定量校正模型, 得到最终优化的模型结果为: 在波长 $5\ 450.1\sim 4\ 246.7\ \text{cm}^{-1}$, 原始光谱经多元散射校正, 进行内部交叉验证, 选定主成分数为 7, 建立水分的 PLS 定量校正模型, 结果见图 3。其相关系数 R^2 为 0.999 3, RMSECV 为 0.168, 表明样品光谱与其中水分质量分数之间存在良好的相关性。

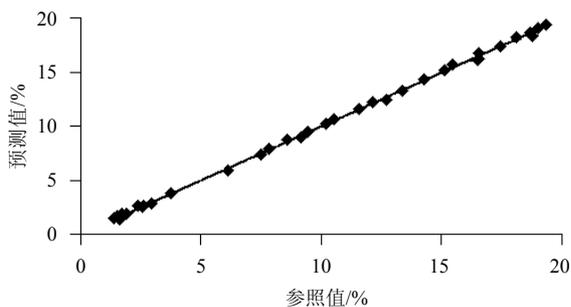


图 3 预测值与参照值之间的相关图

Fig. 3 Correlation graph between NIR predicted and reference values

2.3.4 精密度试验 取 C-9 号预测样品, 重复扫描 10 次近红外光谱, 将所得光谱代入建立的水分定量分析模型计算, 以考察方法的精密度, 结果水分质量分数的 RSD 值为 0.3%。

2.3.5 重现性试验 由同一操作者在 1 d 内的相同操作环境中, 按前述方法对 C-9 号样品扫描近红外光谱, 测定 5 次, 分别求取平均光谱, 用所建校正模型对其进行计算, 结果水分质量分数的 RSD 为 2.99%, 与常规方法相比, 重现性基本相当。

2.3.6 模型的预测 采用上述所建模型来对验证集样品进行预测, 结果见表 2。其 r 为 0.999 7, 预测

RMSECV 为 0.14。

2.3.7 不同批次样品对模型结果的影响 为考察所建模型的适用性能, 时隔两周后对不同批次的样品进行测试, 直接对其进行烘干, 于烘干过程中不同时间点取样。照建模方法与条件采集样品的光谱, 用所建模型测定其中的水分, 利用所建的近红外模型得到的测试结果与参考方法测定值的相关图见图 4, 其中 RMSECV 为 0.23, r 为 0.997 7。

表 2 NIR 预测结果

Table 2 Results of prediction sets by NIR

样品号	烘干法测得值/	NIR 测得值/	偏差/	相对偏差/
	%	%		
C-1	18.61	18.64	0.03	0.17
C-2	17.77	17.58	-0.19	-1.06
C-3	15.61	15.86	0.25	1.61
C-4	14.35	14.40	0.05	0.34
C-5	11.60	11.62	0.02	0.14
C-6	10.45	10.43	-0.02	-0.22
C-7	9.40	9.50	0.10	1.01
C-8	8.16	8.06	-0.10	-1.17
C-9	5.61	5.77	0.16	2.91
C-10	2.92	2.76	-0.16	-5.55
C-11	2.10	2.34	0.24	11.24
C-12	1.72	1.78	0.06	3.56

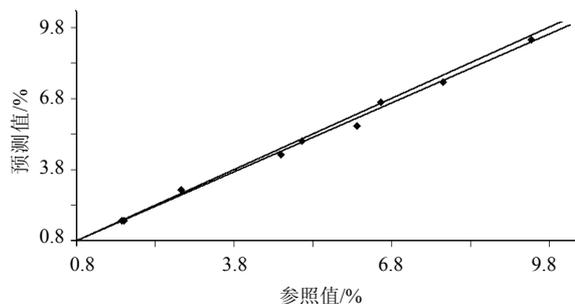


图 4 不同批次样品预测值与参照值之间的相关图

Fig. 4 Correlation graph between NIR predicted and reference values of different batches of samples

从分析结果可以看出, 相对于同一批次的验证集样本而言, 不同批次白芍样本的预测结果的相关系数有所下降, 预测误差也有一定程度的提高, 但总的来说, 模型的预测能力仍然保持在较高水平, 预测结果还是令人满意的。如果在此基础上, 继续加大建模样品数量, 增大建模用样品的代表性, 进一步优化模型, 提高预测能力, 该方法完全可以满

足企业生产制药过程中水分测定的需要。

3 讨论

为了消除水分随环境变化引起的误差,本实验将样品装入近红外光谱仪随机附带的统一规格的漫反射样品瓶中,并用盖子严格密封,以稳定白芍药材粉末中的水分。在样品的装样过程中,为避免样品的装样厚度、装填的紧密性和颗粒均匀性等对实验结果造成影响,本实验对白芍药材进行了粉碎过筛处理,保证颗粒均匀性,每次装样都对粉末样品进行一定程度的压实处理,使样品瓶中样品粉末的高度尽量一致。在样品采集光谱过程中,每扫完一次图谱都将样品瓶进行震荡再进行下一次扫描,求平均光谱用于建模,从而使所采集的近红外光谱能充分反映样品中水分信息,获得准确的定量校正模型。如果为了获得更为广泛适用的水分定量模型,只需在模型中加入新的样品,在原有模型的基础上再次优化、进一步完善模型即可,而无需重新用烘干法测定所有建模样品的水分值。

由于水分子在近红外区有一些特征性很强的合频吸收带,而其他各种分子的倍频与合频吸收相对较弱,这使得NIRS能够较为方便地测定中药中水分的量。本实验采用NIR漫反射光谱法对白芍药材烘干过程中的水分进行定量分析,选择水的合频吸

收区($5\ 450.1\sim 4\ 246.7\ \text{cm}^{-1}$)作为实验光谱区间,采用多元散射校正预处理方法消除颗粒分布不均匀造成的影响,取得了满意的结果。研究表明,NIR作为一种快速、简便、无污染的分析方法,可用于中药干燥过程中水分的快速测定,可进一步发展为中药干燥过程的在线检测方法。

参考文献

- [1] 陆婉珍. 现代近红外光谱分析技术 [M]. 第2版. 北京: 中国石化出版社, 2006.
- [2] 张爱军, 戴宁, 赵国磊. 丹参产业化提取中近红外在线检测技术的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 238-240.
- [3] 董晓强, 魏惠珍, 饶毅, 等. 近红外光谱法快速测定六味地黄丸中马钱苷 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1543-1546.
- [4] He X Y, Han L, Huang X S. A new phenolic glucoside from *Paeonia lactiflora* [J]. *Chin Herb Med*, 2011, 3(2): 84-86.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [6] 李文龙, 徐金钟, 刘绍勇, 等. 近红外漫反射光谱法测定5种中药提取物中水分含量的研究 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(10): 1602-1606.
- [7] 冯军勤, 周誉昌, 吕华, 等. 运用近红外漫反射光谱技术检测中药水分含量 [J]. 大众科技, 2006(2): 46-47.
- [8] 郑建荣, 何震凯. 近红外技术监测流化喷雾制粒水份的研究 [J]. 计算机与应用化学, 2004, 21(4): 562-564.