

近红外光谱技术监测腰痛宁胶囊生产过程中混合均匀度的研究

李云霞^{1,2}, 郭艳玲^{1,2}, 刘 玺^{1,2}

1. 承德颈复康药业集团有限公司, 河北 承德 067000

2. 河北省中药新辅料工程技术研究中心, 河北 承德 067000

摘要: **目的** 采用近红外光谱技术检测腰痛宁胶囊粉末的混合均匀度, 确定混合终点。**方法** 使用近红外光谱仪采集腰痛宁胶囊药粉混合过程图谱, 通过计算机分析软件, 进行药粉混合均匀度的趋势分析, 同时采集不同混合时间的样品, 以土的宁、马钱子碱的含量变化为指标, 监控生产过程中不同混合时间、取样点中样品的成分变化情况, 以验证确认混合终点。**结果** 经过大量的试验数据的统计、分析、验证, 腰痛宁胶囊药粉在混合 0.5 h 已接近均匀, 1 h 时已经混合均匀并稳定, 与近红外的光谱趋势相一致。**结论** 此方法简便、可靠, 可以用于腰痛宁胶囊生产中混合均匀度的趋势分析, 确定混合终点。

关键词: 腰痛宁胶囊; 近红外光谱技术; 混合均匀度; 在线检测

中图分类号: R286.02

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2012)04-0374-04

Monitoring of powder mixture uniformity of Yaotongning Capsule in manufacturing process by near-infrared spectroscopy

LI Yun-xia^{1,2}, GUO Yan-ling^{1,2}, LIU Xi^{1,2}

1. Chengde Jingfukang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Chengde 067000, China

2. Hebei Provincial Engineering Technology Research Center for New Pharmaceutical Excipients in Traditional Chinese Medicine, Chengde 067000, China

Abstract: Objective To detect mixture uniformity of Yaotongning Capsule by near-infrared (NIR) spectroscopy and to make sure the mixing end. **Methods** NIR spectra of Yaotongning Capsule powder in the mixing process were collected. Through computer analysis software, trend of powder mixing uniformity was analyzed. Samples collected at different mixing time were used to monitor the component change and confirm the mixing end with the changes of strychnine and brucine as indexes. **Results** Through extensive statistics, analysis, and validation, Yaotongning Capsule powder mixed for 0.5 h was close to uniform, and 1 h was homogeneous and stable, which was consistent with the trend of NIR spectroscopy. **Conclusion** This method is simple and reliable, and could be used for the trend analysis in Yaotongning Capsule manufacturing process and determination of the mixing end.

Key words: Yaotongning Capsule; near-infrared spectroscopy; mixing uniformity; detection on line

自 20 世纪 90 年代, 随着计算机技术的迅速发展, 近红外光谱在工业领域中的应用全面展开, 有关近红外光谱的研究及应用成为发展最快、最引人注目的一门独立的分析技术^[1]。利用近红外光谱技术分析样品具有方便、快速、高效、准确和成本较低、不破坏样品、不消耗化学试剂、不污染环境等优点, 因此该技术受到越来越多人的青睐, 使近红外光谱在在线分析领域也得到了很好的应用, 如在烟草^[2]、农产品^[3]领域取得良好的社会效益和经济

效益。近红外光谱技术应用于中药工业化生产领域已有报道, 但还为数不多^[4]。承德颈复康药业集团有限公司在腰痛宁胶囊生产过程中采用美国 Brimrose 公司近红外光谱仪对药粉混合均匀度进行在线检测。由于腰痛宁胶囊处方药材中含有土的宁、马钱子碱、麻黄碱等成分, 含量控制要求非常严格, 因此在生产过程中是否混合均匀直接影响到最终产品的安全性, 直接关系到服用者的安全。以往腰痛宁胶囊内容物的混合过程主要是依靠传统经验, 需

收稿日期: 2012-02-09

作者简介: 李云霞 (1960—), 女, 正高级工程师, 工程硕士, 承德颈复康药业集团有限公司副总经理, 长期从事中药生产工艺技术及质量控制工作。Tel: (0314)2292066 Fax: (0314)2292128 E-mail: cdjfk-lyx@163.com

用近 5 h 的混合才可以认为混合均匀, 因此无法实现科学有效的控制, 既浪费人力, 还严重地磨损了混合设备, 同时浪费了宝贵的能源。本研究采用近红外光谱技术对腰痛宁胶囊内容物粉末的混合过程进行全程监控, 经完善的系统验证, 取得了满意的效果, 实现了科学的控制。

1 仪器

Luminar 4030 自由空间式 AOTF 近红外光谱仪(美国 Brimrose 公司), 主要部件包括光学部分、控制部分、旋转测量支架、电源适配器、笔记本电脑。仪器所用检测器为 InGaAs, Snap! 光谱采集处理软件、The Unscrambler 化学计量学分析软件。实验参数设置为: 光谱波长范围 1 300~2 000 nm, 波长增量 2, 扫描 100 次光谱平均, 扫描延迟 350 ms。Agilent 1200 高效液相色谱仪, 梅特勒 AE240 电子分析天平。

2 方法与结果

利用美国 Brimrose 公司的 Luminar 4030 自由空间式 AOTF 近红外光谱仪, 将其应用到中药固体制剂的在线检测, 在调试过程中遇到了一些困难。但经过不断的调试, 最终确定了一套合理的技术参数, 能准确地反映腰痛宁药粉的混合情况, 并跟踪混合过程中近红外光谱的监测情况, 最终找到了在混合过程中近红外光谱的变化趋势, 即在混合 0.5~1 h 时的药粉已经显示混合均匀(原来 20 年生产中均为传统经验混合 5 h)。

为了验证仪器检测的结论, 进行了相关的验证和大量的检验。包括不同的混合时间、不同的取样点及同批药粉、颗粒、成品之间的测定数据验证, 按照《中国药典》2010 版一部腰痛宁胶囊中士的宁、马钱子碱的测定方法进行测定, 以验证近红外在线检测的可靠性。

2.1 以活性成分为指标的混匀时间的选择

在腰痛宁胶囊药粉混合过程中, 1~5 h 分别取样, 并对样品中士的宁和马钱子碱进行测定分析。因腰痛宁胶囊为每粒装 0.3 g 药粉, 所以以下含量计算单位均为 mg/粒。

2.1.1 混合时间的初选 对同一批腰痛宁药粉(批号 071102)混合 20~300 min, 5 min 取样一次, 共采集了 57 次, 进行士的宁、马钱子碱的测定, 结果见图 1。结果显示, 57 份样品中士的宁平均质量分数为 1.263 mg/粒, RSD 为 1.26%, 马钱子碱平均质量分数为 0.868 mg/粒, RSD 为 2.05%。57 份样品

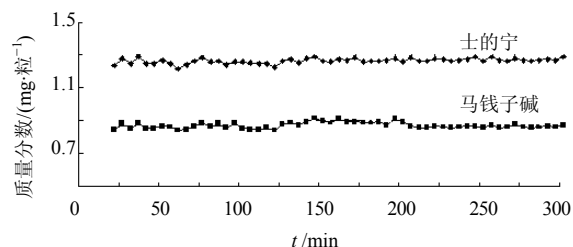


图 1 同一批药粉在不同混合时间的活性成分变化

Fig. 1 Content changes of active components at different mixing time in same batch of powder sample

中各指标无明显规律性变化。

2.1.2 混合时间的选择 取腰痛宁胶囊药粉(批号 080210), 分别取混合 1、2、3、4、5 h 的样品, 以士的宁和马钱子碱为考察对象, 考察腰痛宁胶囊药粉混合情况。结果见图 2。从检测数据可见, 混合 1~5 h 时士的宁和马钱子碱的质量分数变化不大, RSD 值分别为 3.0%、2.82%。结果表明, 腰痛宁胶囊药粉在混合 1 h 以后, 士的宁和马钱子碱的质量分数无明显变化, 药粉基本已经混合均匀。

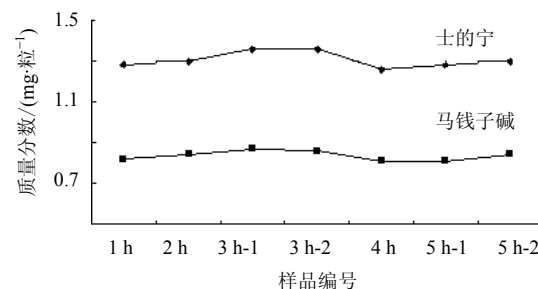


图 2 混匀时间的优选

Fig. 2 Optimization of mixing time

2.2 近红外在线检测与以活性成分为指标的混匀时间比较

近红外在线检测图谱显示, 在混合 30 min 后样品趋于均匀, 同时以上试验数据表明, 腰痛宁胶囊药粉混合 1 h 已经混合均匀。为了进一步确证腰痛宁胶囊药粉混匀的确切时间, 实验考察了 5 批腰痛宁胶囊药粉混合 0.5 h 和混合 1 h 后的有效成分变化情况。在取样过程中, 对每个时间点分别选取了不同的几个取样点, 也是以士的宁和马钱子碱质量分数为指标进行考察。结果见图 3。结果表明, 在混合 30 min 后样品趋于均匀, 1 h 的数据显示混合均匀并稳定, 与近红外图谱中显示的情况基本一致。

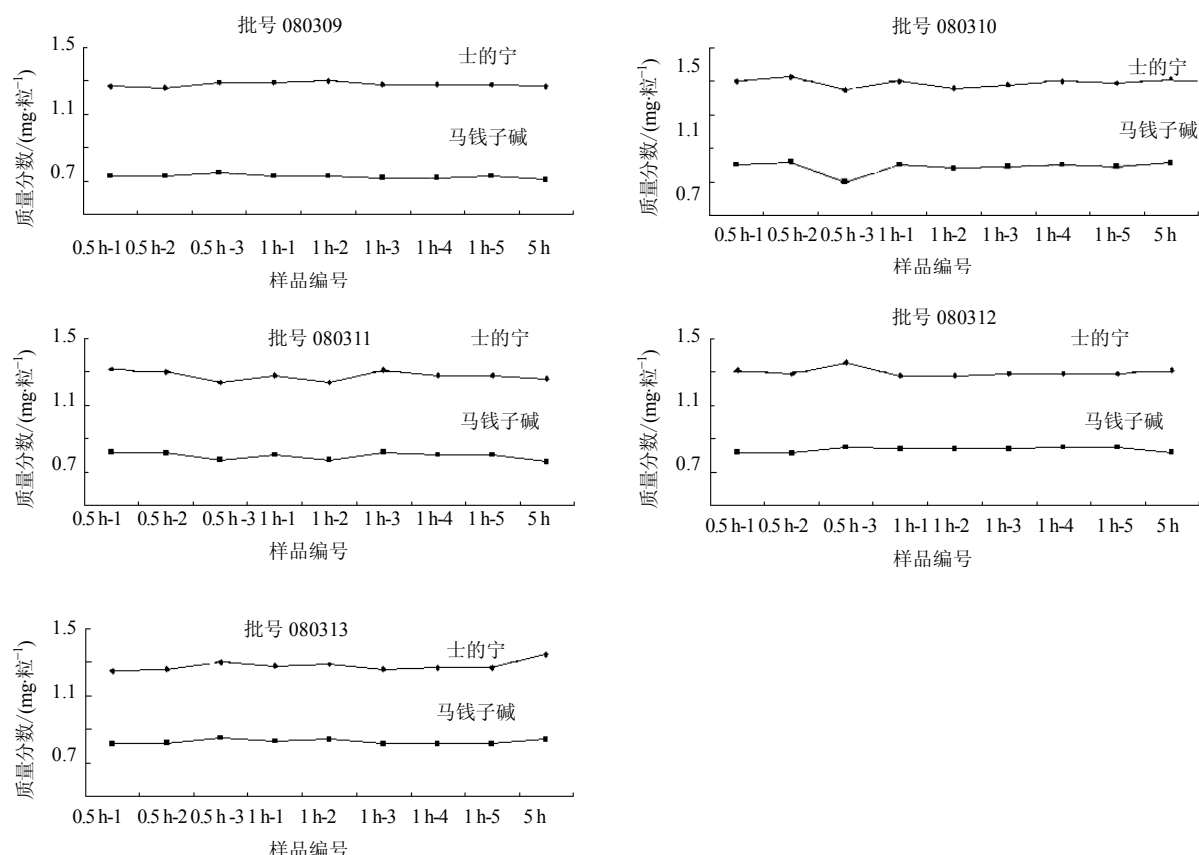


图 3 不同批次腰痛宁胶囊粉末不同混合时间的结果

Fig. 3 Results of Yaotongning Capsule powder with different batches at different mixing time

2.3 药粉及制成的颗粒混匀情况比较

为了验证混合 1 h 的混合效果, 继续考察了混合时间为 1 h 的药粉及制成颗粒后的含量变化情况, 保证混合效果, 并保证产品质量均一。每批腰痛宁

胶囊药粉取样 3 份、颗粒取样 5 份, 进行测定并分析, 见表 1。经过 3 批的进一步验证, 腰痛宁胶囊药粉、颗粒的检测数据显示药粉混合 1 h 后制得颗粒均匀, 达到混合均匀的效果。

表 1 腰痛宁胶囊药粉与颗粒的数据对比

Table 1 Data comparison of Yaotongning powder and granule

批 号	药 粉				颗 粒			
	士的宁/ (mg·粒 ⁻¹)	RSD/%	马钱子碱/ (mg·粒 ⁻¹)	RSD/%	士的宁/ (mg·粒 ⁻¹)	RSD/%	马钱子碱/ (mg·粒 ⁻¹)	RSD/%
80327	1.33	1.15	0.81	1.23	1.31	1.48	0.86	1.55
80328	1.32	0.76	0.72	2.11	1.31	1.11	0.76	1.32
80329	1.27	0.00	0.74	1.35	1.25	1.07	0.77	0.57

2.4 IR 的结果与测定结果的直接相关性

选取 5 批腰痛宁胶囊药粉进行 IR 的预测值测定, 预测结果与测定结果进行比较分析, 每批 0.5 h 取样不少于 2 个, 1 h 取样不少于 2 个进行检测。见表 2。从数据可见, 0.5 h 已经显示混合均匀的趋势,

1 h 的数据显示混合均匀并稳定, 并且 IR 的预测值结果与测定结果接近, 说明 IR 在生产过程中能够快速预测并指导生产。

经过大量的试验数据的统计可以看出, 腰痛宁药粉在混合 0.5 h 已接近均匀, 1 h 时已经混合均

表 2 腰痛宁药粉 IR 的结果与测定结果的对比 (n=2)
Table 2 Comparison between IR results and determination of Yaotongning powder (n=2)

批号	编号	土的宁/(mg·粒 ⁻¹)		马钱子碱/(mg·粒 ⁻¹)	
		预测均值	实测值	预测均值	实测均值
80320	0.5 h	1.28	1.28	0.84	0.84
	1 h	1.24	1.24	0.83	0.82
80321	0.5 h	1.28	1.28	0.86	0.87
	1 h	1.26	1.26	0.86	0.88
80322	0.5 h	1.28	1.28	0.87	0.88
	1 h	1.28	1.30	0.88	0.92
80323	0.5 h	1.31	1.29	0.74	0.73
	1 h	1.30	1.34	0.74	0.76
80324	0.5 h	1.29	1.29	0.72	0.73
	1 h	1.32	1.34	0.74	0.76

匀并稳定,也与近红外的光谱趋势相一致,并且 IR 的预测值结果与含量测定结果接近,说明 IR 在生产过程中能够快速预测并指导生产。最终将混合时间调整为“混合时间不得少于 1 h;近红外的在线监测光谱趋势图稳定并平稳 0.5 h 以上,同时满足以上两个条件混合完成”。腰痛宁混合过程图见图 4(前边混合不匀,后边已经均匀)。

3 讨论

近红外光谱仪接收的是经样品漫反射的红外光线,样品的细度对光谱的测量结果有很大影响,所以试验中一定要保证样品细度的一致性。

近红外光谱仪在腰痛宁胶囊生产过程中的成功应用,并且 IR 的预测值结果与含量测定结果接近,将原来 20 年生产经验“混合 5 h”调整为“混合时

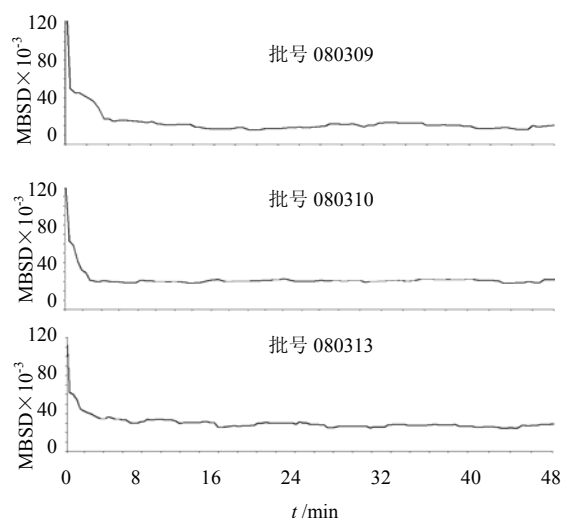


图 4 腰痛宁移动块标准偏差的混合趋势
Fig. 4 Moving block standard deviation mixing trend of Yaotongning

间不得少于 1 h;近红外的在线监测光谱趋势图稳定并平稳 0.5 h 以上,同时满足以上两个条件混合完成”。说明 IR 在生产过程中能够快速预测并指导生产,即用科学的方法指导生产过程不仅实用,而且节能,降低制造费用。

参考文献

- [1] 徐广通,袁洪福,陆婉珍.现代近红外光谱分析技术应用进展[J].光谱学与光谱分析,2000,20(4):134-142.
- [2] 王东丹,李天飞,吴玉萍,等.近红外光谱分析技术在烟草化学分析上的应用研究[J].云南大学学报,2001,23(2):135-137.
- [3] 张银桥,赵博,王辉,等.农产品近红外光谱分析系统综述[J].农机化研究,2010,5:224-227.
- [4] 张金巍,张延莹,刘岩,等.近红外光谱法在线质量监控白芍工业化提取[J].中草药,2011,42(12):2459-2461.