

近红外光谱快速测定复方丹参滴丸的包衣厚度

柯博克¹, 刘雪松¹, 陈勇¹, 李文², 瞿海斌^{1*}, 程翼宇¹

(1. 浙江大学 中药科学与工程学系, 浙江 杭州 310027; 2. 天津天士力制药股份有限公司, 天津 300142)

摘要:目的 应用近红外光谱分析技术结合化学计量学方法建立制药过程中复方丹参滴丸包衣厚度的快速、无损检测的新方法。方法 用近红外光谱仪扫描复方丹参滴丸包衣生产过程中的样品, 对所得近红外漫反射光谱的预处理方法、有效谱段范围选择进行了讨论, 并用偏最小二乘回归法(PLSR)建立测定滴丸包衣厚度的近红外光谱定量分析校正模型。结果 对待测样本包衣厚度预测结果表明, 所建校正模型预测相关系数 R 为 0.974, 校正误差均方根(RMSEC)为 0.228, 预测误差均方根(RMSEP)为 0.338, 效果比较理想。结论 本实验所建方法快速、无损且准确可靠, 可推广应用于中药生产药品包衣过程的在线检测。

关键词: 复方丹参滴丸; 包衣厚度; 近红外光谱法; PLSR

中图分类号: R284.2; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)05-0685-04

Film coating thickness of Compound Danshen Dropping Pills by NIRS fast detecting

KE Bo-ke¹, LIU Xue-song¹, CHEN Yong¹, LI Wen², QU Hai-bin¹, CHENG Yi-yu¹

(1. Department of Chinese Medical Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China;

2. Tianjin Tasly Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300142, China)

Abstract: **Objective** Near-infrared spectroscopy (NIRS) and chemometrics were used to develop a nondestructive method for fast detection of Compound Danshen Dropping Pills' film coating thickness in pharmaceutical process. **Methods** Film coating thickness of Compound Danshen Dropping Pills was scanned by NIRS instrument, the pretreatment methods and wavenumber selection of NIRS were discussed in detail. Partial least squares regress (PLSR) was utilized to build the quantitative calibration model. **Results** The film coating average thickness of samples for detecting was predicted through this model. Correlation coefficients (R), root mean square error of calibration (RMSEC), and root mean square error of prediction (RMSEP) obtained by PLSR model were 0.974, 0.228, and 0.338, respectively. **Conclusion** The proposed method has the advantages of quickness, nondestructiveness and precision, which could be applied to the on-line monitor of Chinese materia medica pills' film coating process.

Key words: Compound Danshen Dropping Pills; film coating thickness; near-infrared spectroscopy (NIRS); partial least squares regress (PLSR)

薄膜包衣过程是中药片剂、丸剂、颗粒剂制备过程中的关键环节。与包糖衣相比, 薄膜包衣耗时短、效率高, 且无需底衣层, 片剂质量无明显增加。另外, 合适的薄膜包衣厚度可控制膜的渗透性, 使所包药物在体内扩散释放, 达到定时、定位给药的目的, 因此在薄膜包衣过程中, 包衣厚度是其质量控制的重要指标, 直接影响到药品质量的好坏。目前, 药品包衣厚度的检测主要通过增重法、厚度变化法^[1]和高效液相色谱法^[2]进行, 也有通过包衣液的使用量来估算。而上述方法或者凭借经验, 或者耗时, 难以直接用于包衣过程中药品包衣厚度的在线检测, 因此迫切需要发展中药药品包衣厚度的快速测定方法。

近红外光谱分析(near-infrared spectroscopy, NIRS)是近年来用于制药行业的快速分析新技术, 可直接对固体药品进行快速、无损检测, 无需使用有机溶剂, 样品制备简单。同时由于近红外光谱信号可通过光纤进行远程传输, 故适合于药品制造过程的在线分析及监测。目前 NIRS 已经用于中药材质量评价^[3]、中药材活性成分定量分析^[4]以及中药提取液纯化过程的快速分析^[5]。已有文献报道了 NIRS 技术用于药品片剂包衣过程检测^[1,6~8]。本实验以复方丹参滴丸为研究对象, 利用 NIRS 结合化学计量学建立制药过程中复方丹参滴丸包衣厚度快速、无损的测定方法。

收稿日期: 2005-09-23

基金项目: 国家“十五”重大科技攻关计划资助项目(2001BA701A45); 浙江省科技厅重大科技计划项目(021103549)

* 通讯作者 瞿海斌 Tel: (0571) 87952509

1 仪器与材料

Antaris 傅里叶变换近红外光谱仪(美国 Thermo Nicolet 公司);积分球漫反射检测器附件;石英样品瓶;该仪器配有软件包,Result 软件用于光谱的采集,TQ Analyst 软件用于光谱的处理和计算;BS 200S—WEI 电子天平(Sartorius)。复方丹参滴丸包衣样品由天津天士力制药股份有限公司提供,共 6 批次、54 组样品,其中每批样品中包含 1 组素丸(未包衣)样品作为对照。

2 方法与结果

2.1 样品质量测定:每组样品准确取样 100 颗,在电子天平上称质量。将包衣过程不同时间点取样所得样品的质量和同批次素丸相比较,计算出增重比率=(样品质量-素丸质量)/素丸质量(包衣过程前后滴丸增重不超过 6%,所以直径变化<2%,可认为增重比率和包衣的厚度成正比),结果见表 1。

表 1 包衣过程中样品平均增重比率
Table 1 Samples' mass increase ratio of film coating process

批次	平均增重比率/%								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	3.43	3.78	4.43	4.86	5.38	5.86	5.97		
2	2.87	3.32	3.87	4.26	4.83	5.33	5.86	5.93	6.24
3	3.21	3.66	4.42	4.93	5.25	5.52	5.78	5.96	
4	2.81	3.32	3.85	4.27	4.79	5.29	5.67	5.92	
5	2.78	3.35	3.90	4.38	4.82	5.36	5.67	5.99	
6	2.80	3.26	3.85	4.36	4.79	5.33	5.63	5.88	

2.2 近红外光谱采集:将待测丹参滴丸样品放入冰箱至温度恒定后,装入样品杯,利用积分球漫反射采样系统采集 NIR 光谱。光谱采集条件:以仪器内置背景为参比,波数范围 10 000~4 000 cm⁻¹,扫描次数 32 次,分辨率 8.0 cm⁻¹。每个样品采集 3 张光谱,每扫描一张光谱转动石英杯 120°左右,取其平均光谱用于数据处理。样品的原始 NIR 光谱见图 1。

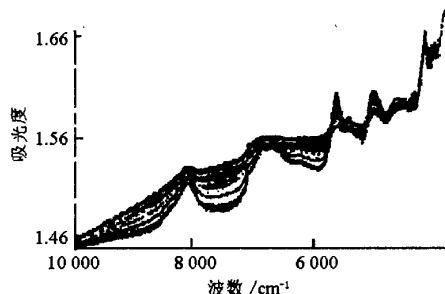


图 1 样品的原始 NIR 漫反射光谱

Fig. 1 Original NIR diffuse reflectance spectra

2.3 数据处理

2.3.1 校正模型评价参数:去掉 6 组素丸样品后共

计 6 批 48 个复方丹参滴丸样品,随机选取其中 4 批 31 个样品作为校正集,剩余 2 批 17 个样品作为预测集。光谱经预处理后用 PLSR 建立复方丹参滴丸包衣平均厚度与 NIR 光谱之间的定量校正模型,以模型相关系数(*R*)、校正均方差(RMSEC)、预测均方差(RMSEP)为指标优化建模参数。计算公式见式(1)和(2)。

$$RMSEC = \sqrt{\frac{\sum (\hat{T}_i - T_i)^2}{n}} \quad (1)$$

$$RMSEP = \sqrt{\frac{\sum (\hat{T}_i - T_i)^2}{m}} \quad (2)$$

其中 *T_i* 是实际值, $\hat{T}_i$ 是预测值,*n* 是校正集样品数,*m* 是预测集样品数

2.3.2 光谱预处理方法:在近红外光谱的采集过程中,环境的变化会引起光谱的基线偏移,随机噪声和样品背景干扰都会对校正结果产生影响;另外,由于需要对谱图信息进行优化,选出最有效的光谱区域,提高运算效率,所以在对 NIR 光谱进行分析之前,一般要对光谱数据进行预处理。本实验将各种光谱预处理方法排列组合后再用 PLSR 建模,结果见表 2。

表 2 不同光谱预处理方法对 PLSR 模型的结果

Table 2 Effect of various pretreatment methods on PLSR model

光谱预处理方法	<i>R</i>	RMSEC	RMSEP
原始光谱	0.944	0.333	0.423
MSC	0.780	132	132
MSC+S-G	0.780	132	132
MSC+一阶微分	0.980	0.198	0.434
MSC+二阶微分	0.879	0.480	1.16
MSC+S-G+二阶微分	0.974	0.228	0.338
MSC+S-G+二阶微分	0.924	0.385	0.832
SNV	0.967	0.256	0.355
SNV+S-G	0.962	0.276	0.350
SNV+一阶微分	0.901	0.437	0.321
SNV+二阶微分	0.901	0.437	0.321
SNV+S-G+一阶微分	0.901	0.437	0.321
SNV+S-G+二阶微分	0.901	0.437	0.321
SNV+Norris+一阶微分	0.980	0.200	0.369
SNV+Norris+二阶微分	0.870	0.497	0.454
SNV+Norris+一阶微分	0.901	0.437	0.321
SNV+Norris+二阶微分	0.901	0.437	0.321

用到的预处理方法有多元散射校正(multiplicative scatter correction, MSC)、标准正交变换(standard normal variate, SNV)、一阶微分(first derivative)、二阶微分(second derivative)、S-G 平滑和 Norris 导数平滑滤波等。表 2 的结果显示,采用 MSC、S-G 和一阶微分对光谱进行预处理时所建模型综合性能最佳,这与 MSC 可以消除固

体的散射效应, S-G 平滑可以降低高频随机噪声以及一阶导数光谱可以消除基线漂移有关。

2.3.3 光谱波段范围选择: 表 3 为采用 3 个不同波段的光谱数据建立的校正模型的 R 、RMSEC、RESEP 和主因子数的对比。序号 1 为全波段, 序号 2 为去除噪声较大部分后的波段, 序号 3 为吸收比较明显的 2 个波段。序号 1 的 R 太小, 序号 2 的 R 和 RMSEC 都非常好, 但预测性能不佳, 且用了 7 个主因子数, 是一种明显的过拟合现象。序号 3 的 RMSEP 是最小的, 预测性能最好, 故序号 3 为较优的光谱范围。复方丹参滴丸包衣材料的主要成分为纤维素, 纤维素中的羟基在 $6\,900\sim6\,000\text{ cm}^{-1}$, $4\,900\sim4\,500\text{ cm}^{-1}$ 这两个谱段有较强的吸收, 所以这两个谱段很可能是检测包衣厚度的特征谱段。

表 3 光谱波段选取对 PLSR 模型的影响

Table 3 Effect of wavelength ranges on PLSR model

序号	光谱范围/ cm^{-1}	R	RMSEC	RMSEP	主因子数
1	10 000~4 000	0.929	0.372	0.356	2
2	8 769~7 242, 7 030~4 432	0.999	0.007 82	0.472	7
3	6 900~6 000, 4 900~4 500	0.974	0.228	0.338	2

2.3.4 PLSR 主因子数的选择和交叉验证结果: 采用 PLSR 法建立定量校正模型时, 为避免出现“过拟合”现象, 需要对主因子数进行合理选择。本实验采用留一交叉验证法, 考察了主因子数对内部交叉验证均方差(RMSECV)的影响。PLSR 主因子数优化选择结果和校正集样品交叉验证结果见图 2。最佳主因子数为 2, 此时 RMSECV 为 0.445。

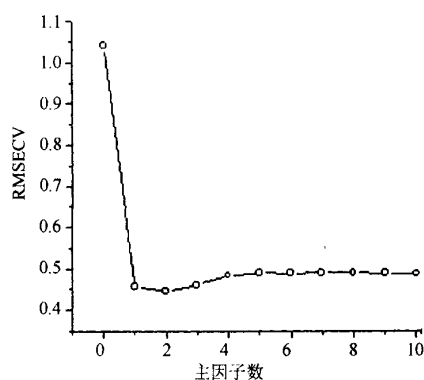


图 2 最佳主因子数和交叉验证结果

Fig. 2 Optimal PLSR factors and results obtained by cross-validation

2.3.5 样品结果分析: 在波长为 $6\,900\sim6\,000\text{ cm}^{-1}$ 和 $4\,900\sim4\,500\text{ cm}^{-1}$ 的区间, 经 MSC、S-G 平滑和一阶导数光谱预处理后, 使用 PLSR 建立了最优的校正模型, 其中使用的主因子数为 2。将建立的定量校正模型对预测集中的滴丸包衣平均厚度进行

预测, 结果见图 3。校正模型的 R 达到了 0.974, RMSEC 为 0.228, RMSEP 则为 0.338。滴丸的 NIR 光谱预测值能够准确地逼近实际值, 并均匀分布于预测值的两边。

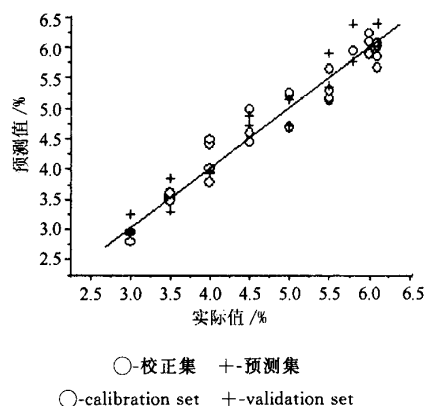


图 3 预测集样品 NIRS 预测值和包衣平均厚度相关图

Fig. 3 Correlation between NIRS predicted and film coating average thickness

3 讨论

本实验针对中药制药过程中药品包衣厚度检测缺乏快速方法的问题开展研究, 提出了用近红外漫反射光谱法测定中药药品包衣厚度的新方法。该方法具有快速、无损和准确的优点, 不需复杂的样品前处理, 且可直接用于药品包衣平均厚度的测定。对复方丹参滴丸生产过程中包衣平均厚度的测定结果表明, 本实验所建方法预测结果与实际包衣平均厚度吻合较好, 可以用于测定复方丹参滴丸工业生产过程中的滴丸包衣平均厚度, 并可望推广用于其他中药药品的包衣过程在线检测。

References:

- [1] Han S M, Faulkner P G. Determination of SB 216469-S during tablet production using near-infrared reflectance spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1996, 14: 1681-1689.
- [2] MacLaren D D, Hollenbeck R G. High performance liquid chromatographic method for the determination of the amount of hydroxypropyl methylcellulose applied to tablets during an aqueous film coating operation [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1987, 13 (12): 2179-2197.
- [3] Yang H L, Liu X S, Qu H B. Fast quality assessment of *Radix Ginseng Rubra* by near-infrared spectroscopy [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36 (6): 912-915.
- [4] Liu X S, Qu H B, Cheng Y Y. Determination of active components in a natural herb with near infrared spectroscopy based on artificial neural networks [J]. *Chem Res Chin Univ* (高等学校化学研究), 2005, 21 (1): 36-43.
- [5] Yang Z B, Luan L J. Rapid determination of purifying process of *Fructus Aurantii* extracts by NIR transmission spectroscopy [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2005, 40 (8): 615-618.
- [6] Andersson M, Josefson M, Langkilde F W. Monitoring of a

- film coating process for tablets using near infrared reflectance spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1999, 20: 27-37.
- [7] Kirsch J D, Drennen J K. Near-Infrared spectroscopic monitoring of the film coating process [J]. *Pharm Res*, 1996, 13 (2): 234-237.
- [8] Kirsch J D, Drennen J K. Determination of film-coated tablet parameters by near-infrared spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1995, 13: 1273-1281.

阶梯生物催化协同提取盾叶薯蓣中薯蓣皂苷元的研究

张裕卿, 王东青, 李滨县, 梁江华

(天津大学化工学院, 天津 300072)

摘要:目的 利用阶梯生物催化协同提高提取盾叶薯蓣中薯蓣皂苷元的收率和质量。方法 通过正交试验对阶梯生物催化协同提取薯蓣皂苷元工艺进行研究, 确定该工艺最佳条件; 用红外光谱和 HPLC 谱对皂苷元产品进行定性和定量测定; 以产品的收率和熔点为考察标准, 比较阶梯生物催化法与直接酸水解法、自然发酵法以及酶解法的优劣。结果 利用阶梯生物催化法, 当纤维素酶和果胶酶复合酶制剂、淀粉酶以及糖化酶按顺序依次加入时, 能够将植物中 98% 的薯蓣皂苷元提取出来, 其产品的红外谱图与对照品谱图相吻合, 经 HPLC 谱测定薯蓣皂苷元质量分数 95% 以上。结论 利用阶梯生物催化协同提取薯蓣皂苷元与其他 3 种工艺相比, 能耗降低, 皂苷元收率和质量均提高。

关键词: 盾叶薯蓣; 薯蓣皂苷元; 阶梯生物催化; 正交试验

中图分类号: R284.2; R286.02

文献标识码: B

文章编号: 0253-2670(2006)05-0688-04

Extraction of diosgenin from *Dioscorea zingiberensis* through stepwise biocatalysis

ZHANG Yu-qing, WANG Dong-qing, LI Bin-xian, LIANG Jiang-hua

(School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: **Objective** To enhance the yield and product quality of diosgenin extract, the method of stepwise biocatalysis was used. **Methods** The optimum conditions of stepwise biocatalysis were obtained through orthogonal tests. In qualitative and quantitative analysis of diosgenin extracted through stepwise biocatalysis, IR spectrum and HPLC chromatogram were used. The yield and melting point of diosgenin were taken as investigated standard index to compare this method with others, such as acid hydrolysis, spontaneous fermentation, and enzymatic hydrolysis. **Results** When cellulase and pectinase compound, amylase and diastatic enzyme were added in order in the method of stepwise biocatalysis, 98% diosgenin from plants was extracted. IR spectrum of the product was in accordance with that of reference substance and the purity of it is more than 95% according to its HPLC chromatogram. **Conclusion** Compared with other three methods, it can improve the yield and quality with less energy consumption by stepwise biocatalysis.

Key words: *Dioscorea zingiberensis* C. H. Wrigt; diosgenin; stepwise biocatalysis; orthogonal test

薯蓣皂苷元(diosgenin), 工业上称为薯蓣皂素, 是薯蓣中的重要活性成分, 它是合成甾体激素药物重要的医药中间体, 其经裂解、氧化和消除反应后生成的醋酸孕甾双烯醇酮再经过改造后可得到数千种甾体药物, 被医药界称为“药用黄金”。薯蓣皂苷元由薯蓣根茎为原料制备得到, 常用的方法有直接酸水解法、自然发酵法、酶解法等。直接酸水解法只能提取出药材中 45% 的薯蓣皂苷元成分, 并且药材中的

其他有效成分被大量废弃造成资源的严重浪费和环境的污染^[1]。自然发酵法是先将药材发酵一段时间后再进行酸水解, 该法自然发酵时间较长(48~72 h), 能耗大, 并且发酵过程复杂, 可控性差, 薯蓣皂苷元收率较低, 仅能提取出植物中 65% 的薯蓣皂苷元^[2]。近年来, 国内外一些研究者采用纤维素酶等单一的酶制剂对薯蓣原料进行酶处理后结合酸水解进行研究, 结果能够使药材中 70% 的薯蓣皂苷元成分

收稿日期: 2005-09-20

基金项目: 中国博士后科学基金(413395-0306); 天津市科技攻关计划(033180811); 天津大学青年教师基金资助项目(411716)

作者简介: 张裕卿, 男, 生物化工专业博士后, 副教授, 研究生导师, 曾获得 2004 年国家科学技术发明二等奖, 发表论文 20 余篇。

Tel: (022) 81838383 27890470 E-mail: zhangyuqing@tju.edu.cn