

• 药剂与工艺 •

基于中药粒子设计结合近红外光谱技术研究清润丸原料粉末的混合均匀性

万娜¹, 林环玉^{1,2}, 伍振峰^{1,3*}, 赵曼茜⁴, 滕传震⁴, 杨明^{1,3}, 郑琴^{1,3*}

1. 江西中医药大学 创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室, 江西 南昌 330004
2. 南昌大学第二附属医院, 江西 南昌 330006
3. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004
4. 成都康弘药业集团股份有限公司, 四川 成都 610036

摘要: 目的 以清润丸为模型药, 制备混合均匀的清润丸原料粉体, 并采用快速分析方法评价清润丸原料粉体的混合均匀性。方法 基于粒子设计技术制备清润丸的原料粉体, 以粒径为指标建立核壳粒子, 再通过近红外光谱技术, 以移动块标准偏差为指标分析清润丸原料粉体的混合均匀性。最后用高效液相色谱法进行验证。结果 按照粒子设计技术设计清润丸原料粉体。包括壳粒子(大黄等药材)和核粒子(黄芩等药材); 壳粒子在超微粉碎 12 min 粒径 $d_{0.9}$ (代表 90% 的粒子的粒径) 约为 5 μm , 核粒子在超微粉碎 6 min 粒径 $d_{0.9}$ 约为 130 μm , 核粒子与壳粒子之比大于 10:1, 符合粒子设计要求。近红外光谱技术显示壳粒子超微粉碎 12 min, 再将核粒子复合超微粉碎 6 min 时混合均匀。结论 基于粒子设计技术制备清润丸原料粉末, 并采用近红外光谱技术对粉末混合均匀性进行评价。该方法具有简便可行、实时快速、不破坏样品等优点。

关键词: 粒子设计; 近红外光谱; 混合均匀性; 定性分析; 定量分析

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)17-4425-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.17.009

Study on mixing uniformity of powder based on raw material powder of Qingrun Pill design technology and near infrared spectroscopy

WAN Na¹, LIN Huan-yu^{1,2}, WU Zhen-feng^{1,3}, ZHAO Man-qian⁴, TENG Chuan-zhen⁴, YANG Ming^{1,3}, ZHENG Qin^{1,3}

1. State Key Laboratory of Innovation Drug and Efficient Energy-Saving Pharmaceutical Equipment, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
2. The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China
3. Key Lab of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
4. Chengdu Kanghong Pharmaceutical Group Co., Ltd., Chengdu 610036, China

Abstract: Objective Using Qingrun Pill as model drug, the raw material powder of Qingrun Pill with uniform mixture was prepared. The rapid analysis method was used to evaluate the mixing uniformity of Qingrun Pill raw materials. **Methods** Based on the particle design technology, the raw material powder of Qingrun Pill was prepared, the core-shell particles were established with the particle size as the index, and the mixing uniformity of the raw material powder of Qingrun Pill was analyzed with the standard deviation of moving block as the index by near infrared spectroscopy. Finally, it was verified by HPLC. **Results** According to the particle design

收稿日期: 2020-04-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(81760716); 江西省“双一流”学科建设项目(JXSYLXK-ZHYAO009); 江西省“双一流”学科建设项目(JXSYLXK-ZHYAO010)

作者简介: 万娜, 女, 博士研究生, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。Tel: (0791)87118658 E-mail: wanna988@163.com

*通信作者 伍振峰, 男, 硕士生导师, 副教授, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。E-mail: zfwu527@163.com

郑琴, 女, 博士生导师, 教授, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。

Tel/Fax: (0791)87118658 E-mail: zhengqin912006@163.com

technology, the raw material powder of Qingrun Pill was designed. Shell particles: *Rheum officinale* and other materials; Nuclear particles: *Scutellaria baicalensis* and other materials; The particle size ($d_{0.9}$) of shell particles at ultrafine grinding for 12 min was about 5 μm , and that of nuclear particles at ultrafine grinding for 6 min was about 130 μm . The ratio of nuclear particles to shell particles was more than 10 : 1, which met the requirements of particle design. Near-infrared spectroscopy showed that shell particles were ultrafine comminuted for 12 min, and then the nuclear particles were mixed evenly for 6 min. **Conclusion** In this study, Qingrun Pill powder was prepared based on particle design technology, and the mixing uniformity of powder was evaluated by near infrared spectroscopy. This method is simple and feasible, real-time, and without destroying the sample.

Key words: particle design technology; near-infrared spectroscopy; mixing uniformity; qualitative analysis; quantitative analysis

清润丸处方由熟大黄 (400 g)、黄芩 (80 g)、青果 (80 g)、甘草 (40 g)、冰片 (12 g)、薄荷脑 (12 g) 组成, 在丸剂生产过程中, 物料混合过程占据重要地位, 原料是否混合均匀严重影响终产品质量均一^[1]。而清润丸处方成分复杂, 药材粉体密度各异且处方比例悬殊, 富含纤维性成分, 在制备过程中极易出现粉末混合不均匀的问题, 为深入研究清润丸制备过程药物的混合均匀性, 进行过程控制分析^[2], 在清润丸药材粉碎混合工艺过程中引入粒子设计技术, 通过改变药材粉碎的加入顺序、利用设备的机械作用, 同时控制工艺过程的温度及时间等参数, 使药材在设备中自动形成分散均匀、性质稳定的中间体 (图 1)^[3]。此外, 传统评价方法是通过测定混合过程中指标成分含量的相对标准偏差作为混合均匀性的参考指标^[4]。但是这些常规分析方法耗时耗力, 属于事后检验, 在过程分析技术的推动下, 近红外光谱 (NIR) 技术因其具有实时快速、不破坏样品、不污染环境等特点, 在制药行业中得到了广泛应用^[5-7]。本研究采用 NIR 技术与化学计量学定性、定量分析清润丸原料粉末的混合均匀性, 以保证产品质量均匀。

1 仪器与试药

1.1 仪器

6202 高速粉碎机, 北京环亚天元机械技术有限

公司; WZJ6BI 振动式药物超微粉碎机, 济南倍力粉技术工程有限公司; Mastersize 2000 激光粒径测定仪, 英国 Malvern 公司; GZX-9240MBE 电热鼓风干燥箱, 上海博讯实业有限公司医疗设备厂; EL303 分析电子天平, 梅特勒-托利多仪器有限公司; HB43 卤素水分测定仪, 瑞士梅特勒公司; Antaris II 傅里叶变换近红外 (FT-NIR) 光谱仪, 美国 Thermo Fisher scientific 公司。Quanta 250 扫描电子显微镜, 美国 FEI 公司。

1.2 药材

熟大黄, 批号 180812, 购于苏州市天灵中药饮片有限公司, 经江西中医药大学杨明教授鉴定为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch 的干燥块根经炮制后的炮制品; 黄芩 (批号 1806005) 经鉴定为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根、青果 (批号 1806003) 经鉴定为橄榄科植物橄榄 *Canarium album* Raeusch 的干燥成熟果实, 均购于江西樟树天齐堂中药饮片有限公司。冰片 (批号 180828)、薄荷脑 (批号 180828) 均购于安徽安村中药开发有限公司。

2 方法与结果

2.1 样品制备

2.1.1 饮片前处理 将处方药材置于烘箱低温干燥, 使含水率小于 6%, 将熟大黄置于高速粉碎机

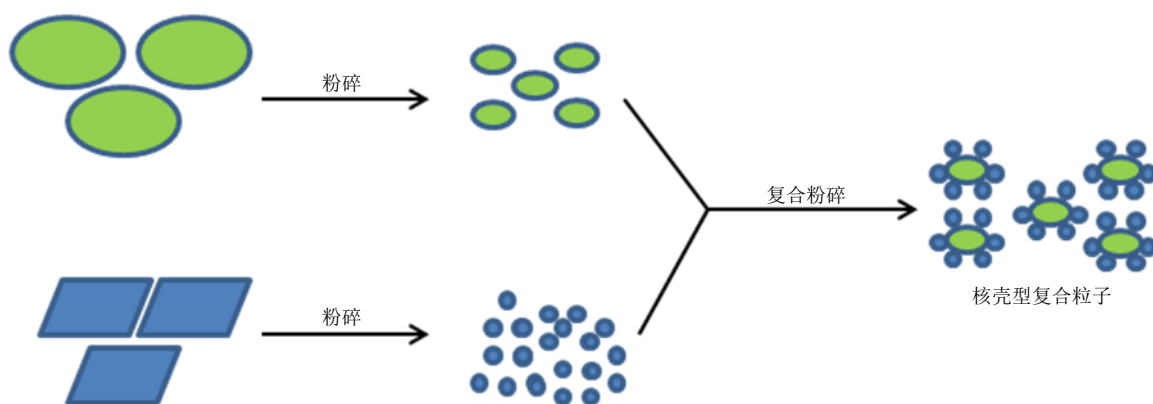


图 1 复合粒子制备过程示意图

Fig. 1 Diagram of preparation process of composite particles

粉碎过二号筛备用；将处方量的黄芩等药材混合粉碎过二号筛备用。将冰片、薄荷脑分别用高速粉碎机粉碎成细粉备用。

2.1.2 粒子设计样品 将处方用量的熟大黄、薄荷脑药材在 $-5\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下混合超微粉 18 min，每 3 分钟取样，进行粒径分布测定；将处方用量的黄芩、青果及冰片等药材在 $-5\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下混合超微粉 15 min，每 3 min 取样，进行粒径分布测定。

2.1.3 NIR 样品 将处方量的熟大黄等药材置于振动式药物超微粉碎机超微粉碎 12 min，再将处方量的黄芩等药材置于振动式药物超微粉碎机复合超微粉碎 7 min，温度设定为 $-5\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，每 30 秒取样 1 次，每次 10 g；将处方量的熟大黄等药材置于振动式药物超微粉碎机超微粉碎 12 min，再将处方量的黄芩等药材置于振动式药物超微粉碎机复合超微粉碎 6 min，温度设定为 $-5\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，复合粉碎后不同位置取样，每个位置取样 10 g。

将处方量的熟大黄、薄荷脑等药材置于振动式药物超微粉碎机超微粉碎 12 min，温度设定为 $-5\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，作为 M 类药材；将处方量的黄芩、青果及冰片等药材置于振动式药物超微粉碎机复合超微粉碎 6 min，温度设定为 $-5\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，作为 N 类药材。将 M、N 2 类药材按表 1 排列所示按质量比设计制备 11 组混合样品进行 NIR 光谱采集。

2.2 粒径测定

取实验方法“2.1.1”项下的样品 1 g 左右，真空干燥至样品含水率 $<6\%$ ，采用 Mastersize 2000 激光粒径测定仪测定各组样品的粒径，设置采样信

号强度 0.5~6；分散进样控制：空气压力 200 kPa，进样速度 50%^[8-9]。

2.3 光谱扫描与数据处理

采用 Antaris II 傅里叶变换近红外 (FT-NIR) 光谱仪，以空气作为背景，采用近红外积分球模式^[10]，运用 5 cm 石英样品杯承载样品，测样方式选择积分球漫反射，分辨率 8 cm^{-1} ，扫描数 32 次，扫描范围 $12\,000\sim 4\,000\text{ cm}^{-1}$ ，温度为 $20\sim 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。每个样品平行测定 3 次，取平均光谱^[11]。采用 Result-Integration 工作流程设计软件及 Result-Operation 操作软件采集样品的原始光谱信息，应用 TQ Analyst 光谱分析软件对光谱进行分析。

2.3.1 移动块标准偏差 (MBSD) 计算^[12] 设 n 条连续的光谱作为 1 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 X_i ，然后计算每个波长点所得标准偏差的平均值 X ，作为表征物料状态的统计量^[13]。 X_i 和 X 的计算公式如下。

$$X_i = \left[\sum_{j=1}^n (A_{ij} - A_i)^2 / (n-1) \right]^{1/2} \quad (1)$$

$$X = \sum_{i=1}^m S_i / m \quad (2)$$

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

2.3.2 光谱预处理 采用 TQ Analyst 软件进行光谱预处理。在定量分析中选择偏最小二乘法 (PLS)。较多分析选用 PLS；对于光程类型的选择，由于本研究的样品为粉末，粉末样品因为颗粒大小、均匀性等影响因素，光程无法恒定，多选用多元散射校正 (MSC) 或标准正态变量变换 (SNV)^[14-15]；采用 K-S (Kennard-Stone) 分类法，样品集划分为校正集和验证集，用于近红外光谱分析选样本；光谱处理一般有一阶导数、二阶导数和 S-G (Savitzky-Golay) 平滑处理^[16-17]；在有效的光谱范围选择，可删去一些无关信息，保留有效信息从而进行进一步分析。

2.3.3 模型建立与验证 通过对原始光谱进行各种光谱预处理，并筛选光谱范围，最终建立最优的定量分析模型。模型建立的结果通过一些参数值进行表征，一般有相关系数 (R)、校正集均方差 (RMSEC)、预测均方差 (RMSEP)、交叉验证均方差 (RMSECV) 等参数值^[18-19]。模型建立后，可通过 TQ 诊断菜单的交叉验证项，计算并得到 RMSECV 和对应的 R 。或者将需要验证的样品，按

表 1 混合样品配比

Table 1 Mixed sample ratio

序号	投药量/g		占比/%	
	M	N	M	N
1	0	10	0	100
2	1	9	10	90
3	2	8	20	80
4	3	7	30	70
5	4	6	40	60
6	5	5	50	50
7	6	4	60	40
8	7	3	70	30
9	8	2	80	20
10	9	1	90	10
11	10	0	100	0

同样方法采集光谱图,再将光谱图导入模型进行计算,得出预测值与实际值,其误差越小则代表模型建立越成功。

2.4 验证实验

通过对粒子设计的样品同步取样,采用高效液相色谱法,分别测定样品中大黄(核粒子)和黄芩(壳粒子)中的指标成分含量,以此来验证 NIR 方法评价的准确性。

2.4.1 HPLC 法测定大黄中的指标成分含量^[20-21]

(1) 色谱条件: 色谱柱为 Phenomenex Gemini[®] C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以甲醇-0.1%磷酸水溶液为流动相, 梯度洗脱: 0~18 min, 65%甲醇; 18~20 min, 65%~70%甲醇; 20~28 min, 70%甲醇; 28~30 min, 70%~80%甲醇; 30~40 min, 80%甲醇; 40~42 min, 80%~85%甲醇; 42~50 min, 85%甲醇; 后运行 10 min; 检测波长 254 nm; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 25 ℃; 进样体积 10 μL。

(2) 供试品溶液制备: 取本品约 1 g 研细, 精密称定, 置 250 mL 圆底烧瓶中, 精密加入甲醇 25 mL, 称定质量, 置 70 ℃ 水浴上加热回流 1 h, 放冷, 再称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 3 mL, 置 250 mL 圆底烧瓶中, 挥去甲醇, 加 8% 盐酸溶液 10 mL, 超声处理 2 min, 放冷, 再加氯仿 10 mL, 置 70 ℃ 水浴中加热回流 1 h, 放冷, 移至分液漏斗中, 用少量氯仿洗涤, 洗液并入分液漏斗中, 分取氯仿层, 酸液加氯仿振摇提取 3 次, 每次 10 mL, 合并氯仿液, 挥干, 残渣加甲醇适量使溶解, 并转移至 10 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 用微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

(3) 对照品溶液制备: 精密称取芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚各 10.0 mg, 加入甲醇分别配制成质量浓度分别为 0.400、0.400、0.400、0.067、0.020 mg/mL 的溶液, 混匀, 即得芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚对照品母液。再分别精密量取 0.3、0.5、0.5、3.2、5.2 mL 芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚对照品母液用甲醇稀释至 10 mL, 即得芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚混合对照品溶液, 其质量浓度分别为 120.0、200.0、200.0、213.3、104.0 μg/mL。

2.4.2 HPLC 法测定黄芩中的指标成分含量^[22]

(1) 色谱条件: 色谱柱为 Phenomenex Gemini[®]

C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以甲醇-0.2%磷酸水溶液 (47:53) 为流动相, 等度洗脱; 检测波长 280 nm; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 25 ℃; 进样体积 10 μL。

(2) 黄芩苷对照品母液制备: 精密称取黄芩苷对照品 10.0 mg, 加入甲醇配制成质量浓度为 0.2 mg/mL 的溶液, 摇匀, 即得黄芩苷对照品母液。

(3) 供试品溶液制备: 取本品约 1 g, 精密称定, 加 70% 乙醇 40 mL, 加热回流 3 h, 放冷, 滤过, 滤液置 100 mL 量瓶中, 用少量 70% 乙醇分次洗涤容器和残渣, 洗液滤入同一量瓶中, 加 70% 乙醇至刻度, 摇匀。精密量取 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 即得供试品溶液。

2.5 结果

2.5.1 粒子设计 按“2.1.2”项下实验进行粒子分布测定, 结果如图 2 所示, 图 2-a 所示熟大黄等药材在低温下混合超微粉, 其粒径 $d_{0.9}$ (代表 90% 的粒子的粒径) 随时间延长逐渐减小, 在 10 min 之后粒径小于 10 μm, 符合易粉碎药材粒径要求; 图 2-b 所示黄芩等药材在低温下混合超微粉, 其粒径 $d_{0.9}$ 随时间延长逐渐减小, 粒径最小在 120 μm 左右, 后随粉碎时间延长, 其粒径在 120 μm 上下小幅度

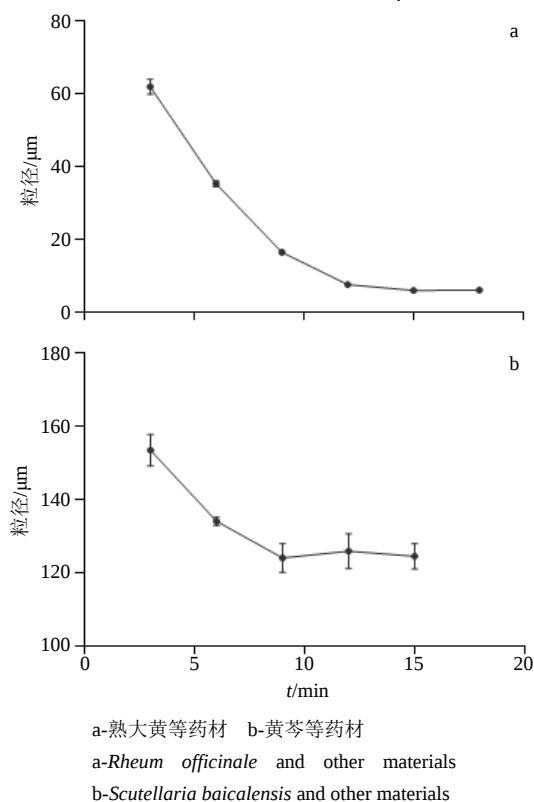


图2 药材超微粉随时间变化

Fig. 2 Change of particle size with time

波动,较粉碎到一定程度的熟大黄等药材的粒径相比,本实验将熟大黄等药材粉碎粒径达到 10 μm ,若熟大黄等药材粉碎后最小粒径是 20、30 μm ,则黄芩等药材粒径需达到 200、300 μm 才符合粒子设计的要求,在丸剂制备过程,药材需要粉碎成细粉,而细粉粒径小于 200 μm 。因此,需要将药材分类粉碎成不同粒径。原粉和粒子设计后样品的电镜扫描图见图 3。

综上,粒子设计应将处方量的熟大黄等药材置于振动式药物超微粉碎机超微粉碎 12 min,再将处方量的黄芩等药材置于振动式药物超微粉碎机复合超微粉碎 6 min,温度设定为 $-5\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。测定的粒径结果如表 2 所示,可知熟大黄粉碎 12 min 时粒径值远小于黄芩等粉碎 6 min,且两者粒径比值远大于 10:1,符合核壳设计要求。由样品电镜扫描图可知,粒子设计的粉体相较原工艺制法,其样品混合更加均匀,原工艺制法与粒子设计粒径值相比较,且原工艺制法误差相较粒子设计法较高,反映粒子设计粉体各部分粒径相对均匀。

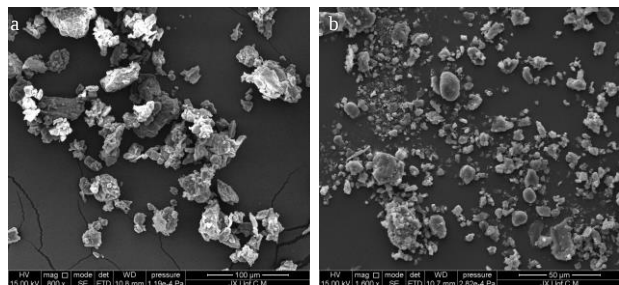


图 3 原粉 (a) 和粒子设计粉 (b) 样品电镜扫描图
Fig. 3 Scanning electron microscope images of original powder (a) and particle design powder (b)

表 2 不同粉碎方式样品粒径对比 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 2 Comparison of particle size by different pulverization methods ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

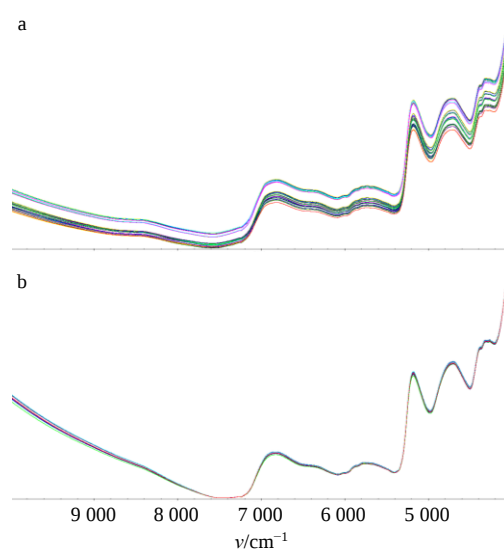
不同粉碎方式样品	平均粒径 ($d_{0.9}$)/ μm
原工艺制法	152.608 ± 2.680
熟大黄等粉碎 12 min	4.996 ± 0.120
黄芩等粉碎 6 min	134.042 ± 1.160
粒子设计法	4.940 ± 0.160

2.5.2 NIR 定性评价粉末的混合均匀性

(1) 原始光谱图:粉末样品每 30 s 取样,采集的原始光谱图如图 4-a 所示,每 30 秒取样所采集的光谱图差异较大,随粉碎取样次数增加,每张光谱图保持一定距离相互接近,表明随粉碎取样次数增加,光谱信息越来越一致,即样品随粉碎时间延长

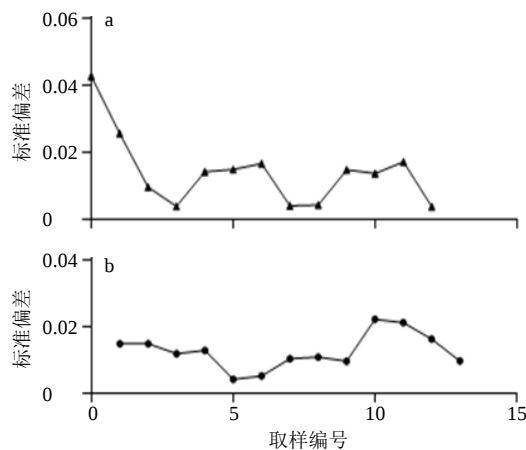
会逐渐混合均匀。粉末样品 6 min 后不同位置取样,采集的原始光谱图如图 4-b 所示,6 min 不同位置取样原始光谱图几乎重叠在一起,代表光谱信息一致,即粉碎 6 min 不同位置样品均匀分布。

(2) 移动块标准偏差:设定以 3 条连续的光谱作为 1 个窗口(光谱数据块),经计算可知复合超微粉碎 7 min,每 30 秒取样测得光谱数据得移动块标准偏差值如下图 5-a 所示,随取样次数(图示横坐标取样编号)增加,其标准偏差值逐渐减小,然后在一定范围小幅度波动,表明随粉碎混合时间延长样品逐渐混合均匀。复合超微粉碎 6 min 后不同位



a-不同时间 b-不同部位
a-different time b-different positions

图 4 样品原始光谱图
Fig. 4 Original spectroscopy of samples



a-不同时间 b-不同部位
a-different time b-different positions

图 5 移动块标准偏差
Fig. 5 Standard deviation of moving block

置取样测得光谱数据得移动块标准偏差值如下图 5-b 所示, 其标准偏差在 0~0.02 上下波动, 表明粉碎混合 6 min 后不同部位样品混合均匀。

2.5.3 NIR 技术定量评价粉末的混合均匀性

(1) 原始光谱图: 通过采用 Antaris II 傅里叶变换近红外 (FT-NIR) 光谱仪, 所采集的原始光谱图如图 6-a 所示, 图中显示不同混合样品光谱图具有差异, 如图 6-b 所示, 1、6、11 号样品光谱图明显不同, 但无法具体显示 M、N 2 类药材混合的样品信息, 因此需要对原始光谱进行预处理, 借助 TQ Analyst 软件进行分析。

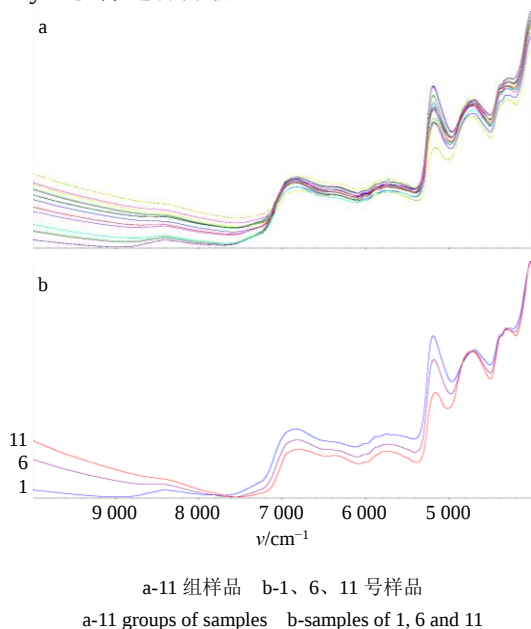


图 6 原始光谱图

Fig. 6 Original spectroscopy

(2) 光谱预处理: 通过光谱预处理, 选用常用的 PLS 分析模型, 不同的处理方式所得参数结果如下表 3 所示。表中显示的主要参数值有 RMSEC、RMSEP、RMSECV 和各自的 r 值。上述参数值作为评价指标, 来综合优选模型建立结果。

经过上述不同处理方式, 综合比较 RMSEC、RMSEP、RMSECV 和各自的 r 值, 要求 RMSEC、RMSEP、RMSECV 值越接近 0 越好, 而 r 值越接近 1 则越好。优选出最佳预处理结果为 MSC。光谱范围的选择可根据 TQ Analyst 软件推荐波段, 通过 Suggest 向导可自动选择光谱范围, 分为 3 个区间, 其结果为 4 736.31~4 180.92、5 939.68~5 692.83、7 220.18~7 081.33。

(3) 模型建立与验证: 对原始光谱经过 MSC 预处理和光谱范围的选择后, 图 7-a 为建模后的数据结果图, 其中显示已划分校正集和验证集, 一般按照校正集与验证集数量按 2:1 分布, 建模结果显示线性较好, 校正集与验证集均落在一条直线上, 显示模型建立成功; 当模型建立后, 进行交叉验证, 结果见图 7-b, 所得到的 RMSECV 是 0.070 6, r 值为 0.999 7, 模型验证结果显示模型建立可行。

2.5.4 HPLC 法验证混合均匀性结果

(1) 混合物中芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚测定结果: 取“2.5.2 (1)”项下混合粉末在 6 min 后不同位置取样样品, 按“2.4.1”项下方法分别测定 13 个样品的含量结果, 结果见表 4。由结果可知, 复合超微粉碎混合 6 min 后不同位置取样测得的 5 种主要化学成分含量基本

表 3 不同预处理建模结果

Table 3 Different pretreatment modeling results

预处理	RMSEC	r_{RMSEC}	RMSEP	r_{RMSEP}	RMSECV	r_{RMSECV}
无处理	0.209 0	0.997 5	0.303 0	0.995 8	0.363 0	0.992 7
MSC	0.020 5	1.000 0	0.044 5	0.999 9	0.070 6	0.999 7
SNV	0.027 2	1.000 0	0.056 0	0.999 9	0.118 0	0.999 2
SG 平滑	0.209 0	0.997 5	0.304 0	0.995 8	0.364 0	0.992 6
1 st D	0.051 4	0.999 9	0.072 8	0.999 8	0.157 0	0.998 7
1 st D+SG 平滑	0.045 1	0.999 9	0.079 6	0.999 7	0.147 0	0.998 9
2 st D	0.120 0	0.999 2	0.127 0	0.999 3	0.180 0	0.998 4
2 st D+SG 平滑	0.082 1	0.999 7	0.080 6	0.997 4	0.154 0	0.998 8
1 st D+SG 平滑+MSC	0.080 6	0.999 6	0.818 0	0.999 7	0.316 0	0.996 1
1 st D+SG 平滑+SNV	0.057 9	0.999 8	0.087 4	0.999 8	0.262 0	0.997 2
2 st D+SG 平滑+MSC	0.093 7	0.999 5	0.124 0	0.999 5	0.264 0	0.996 7
2 st D+SG 平滑+SNV	0.079 2	0.999 6	0.086 6	0.999 8	0.192 0	0.998 1

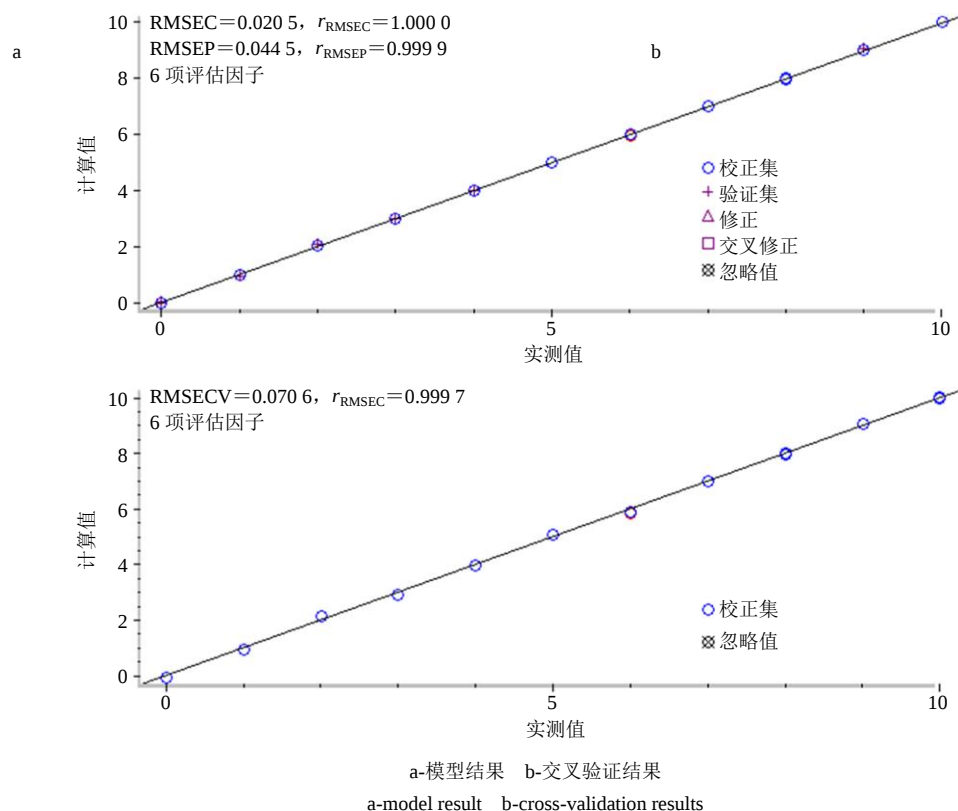


图 7 模型建立图

Fig. 7 Model establishment

表 4 不同部位取样的含量测定结果

Table 4 Content determination results of samples from different parts

化学成分	平均质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	RSD/%
芦荟大黄素	5.3	0.92
大黄酸	9.9	1.32
大黄素	8.9	1.06
大黄酚	13.5	0.99
大黄素甲醚	6.4	0.77

一致, 芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚含量 RSD 分别为 0.92%、1.32%、1.06%、0.99%、0.77%。表明 6 min 后不同部位样品混合均匀, 与近红外分析的结果一致。

(2) 混合物中黄芩苷含量测定结果: 取“2.5.2 (1)”项下混合粉末在 6 min 后不同位置取样品, 按“2.4.2”项下含量测定方法分别测定 13 个样品中黄芩苷含量, 结果 13 个样品中黄芩苷的平均质量分数为 62.63 mg/g, RSD 为 1.05%。提示复合超微粉碎混合 6 min 后不同位置取样测得的黄芩苷含量基本一致, RSD 为 1.05%, 表明 6 min 后样品混合均匀, 与近红外分析的结果一致。

3 讨论

粒子设计是通过改变药材的粉碎顺序, 利用药物理化性质不同, 不同药物粉体相互分散、包裹形成特定“核-壳”结构, 从而改善药物粉体的混合均匀性。从材料学及粉体学角度来看, 分散体系中某些大粒子对小粒子有“净化作用”, 使小粒子紧密吸附在大粒子表面, 通常当粒径比例超过 10:1 时, 大粒子会被完全包覆^[3], 本研究的结果也进一步证实了通过设计一定的粒径比和加入顺序, 可以形成特定的“核-壳”结构, 从而有利于中药粉体的混合均匀。

采用 NIR 定性分析粉末样品的混合均匀性, 本实验通过分析不同时间点取样采集的光谱信息和同一时间点不同位置取样采集的光谱信息进行数据处理, 计算移动块标准偏差, 反映所采集的相邻光谱之间的距离等信息, 距离值越近, 代表光谱信息越一致^[23]。通过计算移动块标准偏差, 可知复合粉碎 7 min 时, 每 30 秒取样的光谱信息可知标准偏差随取样次数增加先减小后在 0~0.02 上下小幅度波动, 可反映随粉碎时间增加, 粉末样品混合越均匀。复合粉碎 6 min 时不同位置取样采集的光谱信息, 其

标准偏差在 0~0.02 上下小幅度波动,通过经典的高效液相色谱法对不同部位的样品进行了含量测定,结果也进一步证明 6 min 后不同位置取样的粉末样品趋于混合均匀。

采用 NIR 定量模型分析粉末样品的混合均匀性,首先配制不同比例的样品,使得最终需要验证粉末混合均匀的样品在所配置样品的范围之内,并要求配制不同比例的样品充分混合均匀之后再采集光谱。再通过 TQ Analyst 软件设置比较不同预处理方式,得出不同参数值进行综合评价,最终选择 MSC 作为最佳预处理方式。当模型建立并验证可靠后,将需要测量的粉末样品混合后采集光谱图,因为 M 与 N 质量已知,当采集的光谱图导入模型中可预测出 M 与 N 的质量,当误差极小,即可认为该样品混合均匀。

以 NIR 分析技术进行混合过程中的终点监测有着广泛的应用价值,能够克服传统分析方法耗时、繁琐、破坏等缺点,本研究通过与传统经典的 HPLC 法进行了对比,证明了 NIR 分析技术快速、无损、简单,特别适合于过程监测,新技术和方法的应用有利于保障传统中药丸剂的品质。

参考文献

- [1] 林兆洲,杨婵,徐冰,等. 中药混合过程终点在线判定方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1089-1094.
- [2] 王馨,徐冰,徐翔,等. 中药质量源于设计方法的应用: 过程分析技术 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 527-534.
- [3] 杨明,韩丽,杨胜,等. 基于传统丸、散剂特点的中药粒子设计技术研究 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 9-14.
- [4] 薛忠,徐冰,张志强,等. 药物粉末混合过程在线监控技术研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(2): 91-95.
- [5] 周昭露. 近红外光谱在中药质量控制中的应用研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2017.
- [6] 杜晨朝,赵安邦,吴志生,等. 近红外光谱结合不同变量筛选方法用于金银花提取过程中绿原酸量的在线监测 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3317-3321.
- [7] 李洋,吴志生,史新元,等. 中试规模 and 不同提取时段的黄芩配方颗粒质量参数在线 NIR 监测研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(19): 3753-3756.
- [8] 熊茜,王小平,张定堃,等. 基于粒子设计原理的中药制丸粉末中间体均一性优化与评价: 以小金丸为例 [J]. 药学学报, 2017, 52(10): 1611-1620.
- [9] 林俊芝. 红景天提取物的制剂前评价研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [10] 郭念欣,蔡佳良,黄洁燕,等. 陈皮中橙皮苷的近红外光谱定量模型的建立 [J]. 中国药房, 2013, 24(31): 2932-2934.
- [11] 张晓冬,陈龙,白玉,等. 近红外光谱结合主成分分析和聚类分析鉴别炉甘石生品、伪品和炮制品 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 1-8.
- [12] 刘倩. 中药粉末混合过程分析和中试放大效应研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [13] 龚益飞,刘雪松,章顺楠,等. 近红外光谱法在线判断滴丸料液混合终点 [J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(7): 509-511.
- [14] 褚小立,袁洪福,陆婉珍. 近红外分析中光谱预处理及波长选择方法进展与应用 [J]. 化学进展, 2004, 16(4): 528-542.
- [15] 贾文坤. 基于多源信息融合的龙井茶产地鉴别研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [16] 郑咏梅,张铁强,张军,等. 平滑、导数、基线校正对近红外光谱 PLS 定量分析的影响研究 [J]. 光谱学与光谱分析, 2004, 24(12): 1546-1548.
- [17] 王敏. 红外光谱对混纺纤维的定性和定量方法研究 [D]. 杭州: 浙江理工大学, 2014.
- [18] 耿响,陈斌,叶静,等. 不同积分宽度平滑数据处理对近红外分析建模的影响 [J]. 现代科学仪器, 2009(4): 66-68.
- [19] 付秋娟,杜咏梅,张怀宝,等. 近红外漫反射技术测定烤烟烟叶中的茄尼醇 [J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(1): 84-88.
- [20] 彭懿,倪昌荣,姜誉弘,等. 熏洗剂特征图谱和含量测定方法的研究 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38(8): 1376-1387.
- [21] 乔立业,方李,曹燕丽,等. 高效液相色谱法测定新保肾片中芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚的含量 [J]. 药学实践杂志, 2015, 33(5): 438-440.
- [22] 汪文来,郜志宏,于智敏,等. HPLC 测定芩麦颗粒中黄芩苷的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 116-117.
- [23] 金叶,杨凯,陈木洲,等. 微型近红外仪用于众生产丸粉末混合过程的在线监测研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2963-2966.