

近红外光谱法用于六味地黄丸粉末混合过程的质量控制研究

徐晓杰¹, 宋丽丽^{2*}, 朱新科², 范丙义², 郭辉², 相秉仁¹ (1. 中国药科大学分析测试中心, 南京 210009; 2. 河大制药厂, 河北 开封 475001)

摘要: **目的** 利用近红外光谱法对六味地黄丸生产粉末混合过程进行质量控制研究。 **方法** 利用偏最小二乘、主成分分析-BP 神经网络、小波变换-BP 神经网络对模拟样品数据进行处理。 **结果** 三种方法所得预示集回收率分别为: 99.25%、100.0%、102.0%、100.2%、104.6%、99.55%, RSD 分别为 5.77%、4.79%、6.69%、7.61%、9.92%、6.62%。 **结论** 近红外光谱法基本可以满足药品生产过程中粉末混合均匀度测定的要求。

关键词: 近红外光谱法; 小波变换; 粉末混合

中图分类号: R917.799.2 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2006)07-0644-03

Study on the quality control of Liuweidihuangwan powder blending process by NIR

XU Xiao-jie¹, SONG Li-li², ZHU Xin-ke², FAN Bing-yi², GUO-Hui², XIANG Bing-ren¹ (1. Center for instrument analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. The Pharmaceutical Factory of Henan University, Kaifeng 475001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Study the blending homogeneity of Liuweidihuangwan. **METHODS** Using NIR with PLS, PCA-BPANN and WT-BPANN. **RESULTS** The predication recovery are: 99.25%, 100.0%, 102.0%, 100.2%, 104.6%, 99.55%, and the RSD are 5.77%, 4.79%, 6.69%, 7.61%, 9.92%, 6.62% respectively. **CONCLUSION** NIR for assuring blending homogeneity is proved to be a valuable technique.

KEY WORDS: NIR; wavelettransform; the blending homogeneity

近红外(near infrared, NIR)光谱分析是近年来迅速发展和推广应用的一种分析技术, 广泛应用于农业、烟草、石油化工以及医药等各个领域。NIR 光谱分析的最大特点是对样品无破坏性; 操作简便, 分析迅速; 测量信号又可以远距离传输和分析, 特别是与计算机技术和光导纤维技术相结合, 采用 NIR 透射、散射、漫反射等光学检测方法, 直接对样品进行分析。

中成药组方、成分复杂, 生产要求混合均匀, 否则不仅影响产品外观, 更重要的是对安全用药与疗效的影响, 甚至造成不良后果。有些药品疗效不够稳定, 除了组方及疾病因素外, 与产品在生产过程中混合不均不无关系。药物混合均匀度是中药生产过程质量控制的关键环节之一^[1-7]。本文利用近红外光谱法对六味地黄丸粉末混合均匀度进行检测, 从而探索中药生产过程中质量控制的有效途径, 结果较为满意。

1 实验部分

1.1 仪器与样品

仪器: Bruker MPA 近红外光谱仪(带旋转积分球、光纤), 仪器参数: 旋转积分球, 波数 12000 ~ 4000cm⁻¹, 间隔 4cm⁻¹, 每次测量为 64 次。

样品与试剂: 牡丹皮、山茱萸、山药、熟地黄、茯苓、泽泻、淀粉由河大制药厂提供。

处理方法: 模拟浓缩丸处方工艺, 分别取各味药材适量, 其中山茱萸、山药粉碎成 100 目细粉, 牡丹皮提取丹皮酚, 药渣同其余 3 味药材分别制浸膏粉备用。

1.2 实验方法

● 训练集样本的制备: 采用正交实验设计(L₂₅, 5⁶), 按处方 70% ~ 130% 配制的六味地黄丸混合粉末样本, 得 25 个训练集样本, 混合均匀待测。

预示集样本的制备: 采用正交实验设计(L₁₈, 3⁶), 按处方 80% ~ 120% 配制的六味地黄丸混合粉末样本, 得 18 个预示集样本。

2 数据处理

采用偏最小二乘法、主成分分析-BP 神经网络和小波变换-BP 神经网络对数据进行处理。

偏最小二乘法: 取各样本在 4600cm⁻¹ ~ 7500cm⁻¹ 范围内的波长点处的光谱数据进行处理, 交互证实法确定主成分数为 5。

主成分分析-BP 神经网络法: 取各样本 4000 cm⁻¹ ~ 8914 cm⁻¹ 范围内的波长点处的光谱数据进行处理, 主成分数为 8, 学习速率 αβ 均为 0.5, 网络隐含层节点数为 6, 学习终止阈值为 0.001, 经过 400000 次网络训练, 全局误差为 0.005355。

基金项目: 河南省科技攻关项目(0424420042)

* 通讯作者

表 1 六味地黄丸混合粉末样本训练集模拟回收率(R)结果

Tab 1 Result of recovery rate of training set in the imitated samples of Liuwei Dihuangwan powder

	PLS				PCA-BP		WT-BP	
	Ture1	Ture2	R1	R2	R1	R2	R1	R2
X1	0.0672	0.0896	95.98	98.71	83.01	100.9	98.99	108.2
X2	0.0672	0.1152	99.67	100.8	99.56	101.7	98.83	99.36
X3	0.0672	0.128	99.51	97.71	101.3	97.46	103.4	96.69
X4	0.0672	0.1408	101.6	104.4	101.0	100.2	98.75	105.6
X5	0.0672	0.1664	97.38	111.0	96.08	98.76	104.1	98.74
X6	0.0864	0.0896	103.3	102.8	102.1	101.6	99.47	97.81
X7	0.0864	0.1152	97.79	97.13	100.0	97.63	101.9	101.3
X8	0.0864	0.128	102.0	102.2	97.03	99.60	102.9	103.2
X9	0.0864	0.1408	102.9	102.0	101.4	98.68	93.29	94.42
X10	0.0864	0.1664	98.92	99.44	97.76	98.98	113.9	101.1
X11	0.096	0.0896	96.68	101.1	95.08	100.3	85.20	99.40
X12	0.096	0.1152	100.3	100.9	101.0	92.18	100.7	100.5
X13	0.096	0.128	95.61	96.55	98.86	102.5	97.91	98.82
X14	0.096	0.1408	100.5	96.39	102.3	100.8	107.8	98.93
X15	0.096	0.1664	95.07	100.8	101.4	99.70	99.30	101.1
X16	0.1056	0.0896	97.96	102.6	99.76	85.86	100.6	99.82
X17	0.1056	0.1152	116.6	101.5	104.6	107.3	102.1	92.66
X18	0.1056	0.128	97.86	93.99	98.36	100.4	99.78	109.5
X19	0.1056	0.1408	104.3	103.3	104.1	95.79	100.7	105.8
X20	0.1056	0.1664	98.98	101.7	97.03	101.7	100.9	99.97
X21	0.1248	0.0896	99.71	96.73	98.29	99.11	99.44	100.0
X22	0.1248	0.1152	102.9	103.0	103.0	106.1	94.87	87.39
X23	0.1248	0.128	99.15	104.3	100.2	99.51	98.41	106.6
X24	0.1248	0.1408	97.43	96.93	110.3	102.2	100.1	101.1
X25	0.1248	0.1664	98.14	99.29	100.3	99.72	88.35	101.2
Mean			100.0	100.6	99.75	99.54	99.67	100.4
RSD			4.26	3.51	4.69	4.11	5.56	4.75

表 2 六味地黄丸混合粉末预示样本的模拟回收率(R)结果

Tab 2 Result of recovery rate of prediction set in the imitated samples of Liuwei Dihuangwan powder

	PLS				PCA-BP		WT-BP	
	Ture1	Ture2	R1	R2	R1	R2	R1	R2
Y1	0.0768	0.1025	109.7	106.9	99.94	115.8	103.5	98.47
Y2	0.0767	0.1280	104.9	99.44	108.5	96.54	104.4	90.68
Y3	0.0768	0.1534	107.9	98.02	104.3	101.4	99.64	100.6
Y4	0.0959	0.1024	96.29	96.52	115.9	101.6	110.5	99.35
Y5	0.0959	0.1279	100.4	100.5	100.6	99.97	127.9	96.34
Y6	0.0960	0.1536	93.33	88.26	96.27	106.1	99.35	97.81
Y7	0.1152	0.1030	86.60	101.3	95.41	99.37	90.31	103.5
Y8	0.1151	0.1281	88.75	104.3	95.87	98.03	95.94	87.58
Y9	0.1149	0.1531	100.7	94.66	100.3	100.8	95.60	100.3
Y10	0.0768	0.1023	100.4	100.3	96.61	101.9	113.9	102.6
Y11	0.0769	0.1280	98.44	98.44	93.00	102.5	116.5	102.1
Y12	0.0766	0.1536	100.9	101.6	99.98	101.7	101.8	100.6
Y13	0.0961	0.1023	101.1	101.6	99.90	100.9	117.7	101.9
Y14	0.0961	0.1279	101.9	103.2	106.4	103.6	107.8	87.31
Y15	0.0960	0.1537	97.29	101.5	103.4	97.30	97.21	103.2
Y16	0.1151	0.1024	99.17	109.9	118.7	74.70	101.5	98.70
Y17	0.1153	0.1279	98.16	98.38	98.93	98.57	111.6	104.8
Y18	0.1151	0.1535	100.5	95.70	102.2	101.9	87.09	116.0
Mean			99.25	100.0	102.0	100.2	104.6	99.55
RSD			5.77	4.79	6.69	7.61	9.92	6.62

小波变换-BP 神经网络法:对原始光谱数据进行小波变换,采用 db4 小波,经 6 尺度分解,得 33 个低频系数,作为网

络输入层。网络隐含层节点数为 6,学习速率 $\alpha\beta$ 均为 0.5,学习终止阈值为 0.001,网络经 600000 次训练,全局误差为

0.013574。

3 结果与讨论

本实验通过对六味地黄丸模拟混合样品中各成分的测定,考察了近红外光谱法用于六味地黄丸粉末混合过程混合均匀度测定的可行性。六味地黄丸混合粉末模拟样品中,标准化-PLS、PCA-BP、WT-BP 数据处理方法所得预示集回收率分别为:99.25%、100.0%、102.0%、100.2%、104.6%、99.55%,RSD 分别为 5.77%、4.79%、6.69%、7.61%、9.92%、6.62%。偏最小二乘数据处理结果最好,基本可以满足药品生产过程中粉末混合均匀度测定的要求。

总之,通过样本量的加大以及设计浓度范围的扩大,近红外光谱法可以很好的用于六味地黄丸中药粉末混合过程的质量控制,为中药生产的现代化、粉末混合过程的实时在线质量控制提供了一个很好的方法。

参考文献

- [1] O. berntsson, L-G. Danielsson, S. Folestad. Estimation of effective sample size when analysing powders with diffuse reflectance near-infrared spectrometry[J]. *Analytica Chimica Acta*, 1998, 364:243-251.
- [2] O. berntsson, L-G. Danielsson. Quantitative determination of

content in binary powder mixtures using diffuse reflectance near infrared spectrometry and multivariate analysis[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2000, 419:45-54.

- [3] Hailey PA., Doherty P., Tapsell P., *et al.* Automated system for the on-line monitoring of powder blending processes using near-infrared spectroscopy[J]. Part I. System development and control. 1996, 14:551-559.
- [4] Sekulic SS., Wakeman J., Doherty P., *et al.* Automated system for the on-line monitoring of powder blending processes using near-infrared spectroscopy. Part II. Qualitative approaches to blend evaluation[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1998, 17/8:1285-1309.
- [5] Wargo DJ, Drennen JK. Near-infrared spectroscopic characterization of pharmaceutical powder blends. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1996, 14/11:1415-1423.
- [6] 屈凌波, 相秉仁, 陈国广, 等. 近红外反射光谱分析在抗生素片剂质量控制中的应用[J]. 第 8 届中国化学会计算机化学分会会议论文集, 2001 年, 黄山.
- [7] Walczak B, Massart DL. Noise suppression and signal compression using the wavelet packet transform[J]. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 1997(36):81 - 94.

收稿日期:2005-01-12