

近红外在线检测丹红注射液醇沉过程中多指标成分的含量变化

张艳, 吴永江, 吴春艳, 刘博文, 刘雪松^{*}(浙江大学药学院, 杭州 310058)

摘要: 目的 运用近红外光谱分析技术(NIR)在线检测丹红注射液醇沉过程中多指标成分的含量变化, 包括丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B 和乙醇浓度。方法 以 HPLC 和气相色谱法分别测定 4 种指标成分和乙醇浓度的含量, 作为参考值, 并与 NIR 光谱数据关联, 运用偏最小二乘回归(PLSR)法建立 NIR 定量校正模型, 并将模型用于在线检测丹红注射液醇沉过程。结果 模型测量校正集样本的丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B 和乙醇浓度的相对分析误差(RPD)分别为 5.72%, 7.46%, 8.44%, 4.41% 和 5.50%, 相关系数(R^2)分别为 0.969 5, 0.982 0, 0.985 9, 0.948 4 和 0.967 0, 验证集相对偏差 RSEP 分别为 5.35%, 7.59%, 6.42%, 4.51% 和 2.30%。结论 NIR 光谱分析技术可作为一种丹红注射液大生产中醇沉过程的在线分析方法。

关键词: 近红外光谱; 丹红注射液; 在线检测; 醇沉过程

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)01-0067-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.017

Online Monitor Multi-component Content of Danhong Injection in the Alcohol Precipitation Process Using Near-infrared Spectroscopy

ZHANG Yan, WU Yongjiang, WU Chunyan, LIU Bowen, LIU Xuesong^{*}(College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To measure the changeable contents of multi-indicators in Danhong injection alcohol precipitation process, including danshensu, protocatechualdehyde, rosmarinic acid, salvianolic acid B and ethanol concentration by online near-infrared(NIR) spectroscopy analysis technique. **METHODS** HPLC and gas chromatography acquired the data of former four index components and ethanol concentration, respectively. Partial least squares regression (PLSR) was introduced to establish the multi-component models for online monitoring alcohol precipitation process of Danhong injection. **RESULTS** The residual predictive deviation(RPD) values of danshensu, protocatechualdehyde, rosmarinic acid, salvianolic acid B and ethanol concentration models were 5.72%, 7.46%, 8.44%, 4.41% and 5.50%, respectively; the values of correlation coefficient(R^2) were 0.969 5, 0.982 0, 0.985 9, 0.948 4 and 0.967 0, respectively; the relative standart error(RSEP) values of validation sets were 5.35%, 7.59%, 6.42%, 4.51% and 2.30%, respectively. **CONCLUSION** NIR can be used as an online analytical method in Danhong injection alcohol precipitation process.

KEY WORDS: near infrared spectroscopy; Danhong injection; online testing; alcohol precipitation process

丹红注射液是由丹参和红花 2 味药组成, 现代药理学研究表明, 其具有改善微循环、抗凝溶栓、抗氧化及保护血管内皮等作用^[1]。临床上主要用于治疗冠心病、心肌梗塞、动脉粥样硬化及脑血管疾病^[2]。

醇沉是中药注射剂传统的除杂工艺, 其主要目的是在保留有效成分的情况下去除水提药液中的多糖、蛋白质、鞣质等^[3-5]。然而由于杂质的迅速聚集常常导致有效成分损失^[6]。此外, 浸膏初始密度、乙醇浓度、加醇量及搅拌速度等对醇沉过程都有影响^[7-8]。

传统的醇沉过程主要依靠经验, 需要操作娴熟的工作人员。对醇沉过程的质控也较多采用离

线采样的方法, 通过薄层色谱^[9]或 HPLC^[10]检测醇沉液中有有效成分。该法的不足之处在于样品需经过一定预处理, 耗时耗力, 同时反馈结果具有明显的滞后性。黄红霞等^[11]采用实验室模拟的方法, 通过近红外(NIR)监测醇沉过程中原始药液密度、加入乙醇的体积等关键参数是否异常, 主要考察工艺变量对醇沉过程的影响, 忽略了过程中关键工艺控制指标——乙醇浓度的在线实时检测。

NIR 光谱位于中红外和可见光范围之间, 是由美国材料与试验协会(American Society for Testing and Materials, ASTM)定义为在 780~2526 nm 内的电磁波^[12], 主要包含分子内部含氢基团(C-H、O-H、N-H)振动的倍频与合频信息, 适用于绝大

作者简介: 张艳, 女, 硕士生 Tel: 13588482036
(0571)88208621 E-mail: liuxuesong@zju.edu.cn

E-mail: zywdxf@163.com

^{*}通信作者: 刘雪松, 男, 博士, 博导 Tel:

部分物质的快速检测。目前已逐渐受到中药制药领域的认可,在原药材快速检测^[13]、产品质量控制^[14]和生产过程监控中得到广泛应用^[15-16]。

本实验对丹红醇沉过程开展在线检测研究,采用偏最小二乘回归法(PLSR)建立醇沉过程丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B 及乙醇浓度的快速分析方法。所建模型用于醇沉工业生产过程在线监测,以快速获得各成分浓度变化信息。通过对生产环节开展在线监测,进一步理解醇沉过程,建立丹红醇沉过程在线检测的分析方法。

1 仪器与试剂

MATRIX-F 傅立叶变换近红外光谱仪(德国 Bruker Optic Co.),配有光程 2 mm、长度 2 m 的石英光纤透射式探头、流通池(德国 Solvias)以及 OPUS 数据处理软件;Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent)配有在线脱气机、四元梯度洗脱泵、柱温箱、DAD 检测器及 ChemStation 化学工作站;3 吨 1 次醇沉罐(上海远跃制药机械股份有限公司)。

丹红浓缩液(菏泽步长制药有限公司,相对密度为 1.27~1.28);丹参素、迷迭香酸(成都曼斯特生物科技有限公司,批号分别是 11031401,20283-92-5);原儿茶醛、丹酚酸 B 对照品(中国药品生物制品检定所,批号分别是 110810-2005061 和 11562-200807),所有对照品的纯度均>98%;色谱纯甲醇(德国 Merck);甲酸(分析纯);超纯水(美国 Millipore)。

2 方法

2.1 安装 NIR 在线检测装置

醇沉过程 NIR 在线检测装置见图 1,系统主要由泵(动力循环装置,带变频器用于调节流速)、双联过滤器(过滤精度 100 目,滤除沉淀,同时也起到缓冲、降低流速作用)、手阀(调节经过流通池的醇沉液流速)和取样阀等组成。醇沉开始时,启动泵,醇沉液经上清液出口泵入双联过滤器,滤除杂质后到达流通池,通过两侧探头实时采集醇沉液 NIR 光谱,同时打开取样口,收集样品用于液相分析。

2.2 样品收集和 NIR 光谱采集

醇沉开始时,由于醇沉罐侧管路未直接接触醇沉药液,无法形成循环。此外,加醇量通过流量计控制,并通过 DCS 控制可视化界面中显示。结果显示,当高浓度乙醇加入 13 min 后,醇沉液

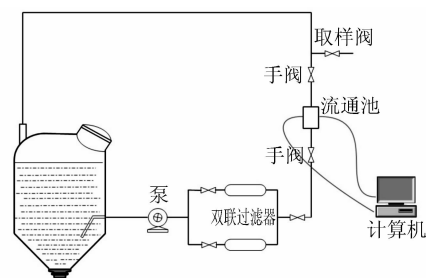


图 1 丹红注射液醇沉过程示意图

Fig. 1 Schematic of alcohol precipitation process of Danhong injection

基本浸没侧管。为此,选择高浓度加入乙醇 13 min 作为初始节点。泵启动后,首先将变频器频率调到最大,待整个管路循环后,持续 1 min,缓慢将频率降低至 31.00~33.00 Hz,随后开始样品和光谱的采集,醇沉结束后关闭离心泵。

采用透射法采集 NIR 光谱,光谱范围为 4 000~12 000 cm^{-1} ,扫描次数为 32 次,分辨率为 8 cm^{-1} ,以空气为参比。每隔 30 s 在线采集通过流通池的醇沉液 NIR 光谱;每隔 2 min 从取样口收集样品。共进行 5 批实验,得到 127 张样品光谱。

2.3 液相色谱分析

色谱条件:Agilent Eclipse-C₁₈ 分析柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇(A)-0.5%甲酸水溶液(B),梯度洗脱程序为:0~20 min, 9%~39% A; 20~36 min, 39%~47% A; 36~39 min, 47%~90% A; 39~45 min, 90% A。检测波长:0~13 min, 280 nm; 13~21 min, 403 nm; 21~45 min, 280 nm;流速为 1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$;柱温为 35 $^{\circ}\text{C}$;进样量为 5 μL 。

醇沉液样本于 1 500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 高速离心机中离心 10 min,再稀释成不同倍数,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液用于液相分析。

2.4 气相色谱分析

采用气相色谱法测定乙醇浓度,按中国药典 2010 年版^[17]乙醇含量测定项下测定,通过内标法(正丙醇为内标物质)计算乙醇浓度。

2.5 数据处理方法与模型性能评价指标

选择合适的波段,经过适当光谱预处理,采用 PLSR 建立丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B 和乙醇浓度的 NIR 定量校正模型。以决定系数(R^2)、校正集预测误差均方根(RMSEC)、校正集相对偏差(RSEC)、交互验证均方根误差(RMSECV)、验证集预测误差均方根(RMSEP)、验证集相对偏差(RSEP)为指标优化建模参数,考察

模型性能。另外,利用校正集的相对分析误差(RPD)值对定量模型的预测精度做进一步验证。

3 结果

3.1 HPLC 方法学考察

3.1.1 标准曲线与线性范围 精密吸取丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B 对照品溶液,逐级稀释,依次得到不同浓度的 6~8 个样品,按“2.3”项下色谱条件进样分析。以峰面积为纵坐标、对照品浓度为横坐标,绘制标准曲线,各对照品的线性回归方程见表 1。

表 1 4 种指标性成分的回归方程、相关系数和线性范围
Tab. 1 The regression equation, correlation coefficient and linear range of four index components

指标成分	回归方程	R^2	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
丹参素	$Y=3.241x-1.152$	1.000 0	9.84~147.6
原儿茶醛	$Y=22.697x-2.542$	1.000 0	1.13~22.68
迷迭香酸	$Y=8.554x-1.459$	1.000 0	4.83~57.98
丹酚酸 B	$Y=5.984x-64.335$	0.999 8	52.80~105 6

3.1.2 仪器精密度 取同一批样品溶液,按“2.3”项下色谱条件连续进样 6 次,计算色谱图中丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸与丹酚酸 B 峰面积的相对标准偏差(RSD)分别为 0.20%, 0.42%, 0.46%, 0.19%, 表明仪器的精密度良好。

3.1.3 重复性 平行制备 6 份供试品溶液(批号: 101150),按“2.3”项下色谱条件进样分析,计算色谱图中丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸与丹酚酸 B 相对色谱峰面积的 RSD 分别为 0.73%, 0.53%, 0.53%和 0.63%。

3.1.4 稳定性 取同一批样品溶液在室温下放置 0, 2, 4, 8, 12, 18 h 后分别进样分析,考察方法稳定性,计算得 4 种指标成分峰面积的 RSD 分别为 0.58%, 1.06%, 0.46%, 0.32%, 表明样品溶液在 18 h 内基本稳定。

3.1.5 回收率 取已知含量的丹红醇沉液 6 份,每份 2 mL,分别加入与样品等量的丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B 对照品溶液(含量为 100%),置于 10 mL 量瓶中,用乙腈-0.5%甲酸溶液(1:1)定容,摇匀,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,测定。回收率结果见表 2。

3.2 含量测定结果

按“3.1.5”项下分析方法测定样品中各质控指标的含 量。结果显示,丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B 和乙醇浓度 5 种质控指标批次

间的最大偏差率分别为 8.43%, 4.79%, 4.27%, 13.93%和 0.53%。其中丹酚酸 B 的最大偏差率稍微偏大,但都在工业生产允许范围内,说明目前醇沉工艺仍旧相对稳定。结果见表 3。

表 2 丹红醇沉液加样回收率试验
Tab. 2 Sample recovery rate test of alcohol precipitation of Danhong injection

成分	样品含量/ mg	加入量/ mg	测得量/ mg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
丹参素	0.022 1	0.022 3	0.044 6	101.1	100.4	0.56
	0.022 1	0.022 3	0.044 4	100.2		
	0.022 1	0.022 3	0.044 4	100.2		
	0.022 1	0.022 3	0.044 6	100.9		
	0.022 1	0.022 3	0.044 3	99.6		
原儿茶醛	0.022 1	0.022 3	0.044 5	100.4	102.9	0.36
	0.005 9	0.012 7	0.018 9	103.3		
	0.005 9	0.012 7	0.018 9	102.8		
	0.005 9	0.012 7	0.018 9	102.9		
	0.005 9	0.012 7	0.018 9	102.9		
迷迭香酸	0.005 9	0.012 7	0.018 8	102.2	97.3	0.96
	0.005 9	0.012 7	0.018 9	103.2		
	0.015 6	0.015 3	0.030 6	98.3		
	0.015 6	0.015 3	0.030 5	97.7		
	0.015 6	0.015 3	0.030 4	97.2		
丹酚酸 B	0.015 6	0.015 3	0.030 5	97.8	98.5	0.42
	0.015 6	0.015 3	0.030 2	95.6		
	0.015 6	0.015 3	0.030 4	97.3		
	0.182 3	0.180 1	0.360 1	98.8		
	0.182 3	0.180 1	0.359 7	98.5		
迷迭香酸	0.182 3	0.180 1	0.359 7	98.5	98.5	0.42
	0.182 3	0.180 1	0.360 6	99.0		
	0.182 3	0.180 1	0.358 4	97.8		
	0.182 3	0.180 1	0.359 5	98.4		
	0.182 3	0.180 1	0.359 5	98.4		

表 3 不同批次的醇沉液中 5 种质控指标浓度
Tab. 3 The concentration of five index components in different batches alcohol precipitation of Danhong injection

批号	浓度/ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$				乙醇浓度/%
	丹参素	原儿茶醛	迷迭香酸	丹酚酸 B	
110931	1.153 3	0.173 4	0.425 1	4.159 4	81.679 8
110932	1.078 5	0.158 6	0.395 6	3.692 3	81.982 0
110933	0.979 0	0.170 8	0.415 1	3.615 0	82.009 1
110934	1.057 1	0.180 2	0.437 9	3.428 3	82.531 7
110935	1.050 0	0.176 8	0.441 0	3.359 8	82.273 9

3.3 剔除异常光谱

在线检测中,环境中温度的改变、管路中液体的流速过快而产生的气泡都会导致 NIR 光谱出现异常,从而导致模型预测能力下降。因此,在建立定量模型前需要剔除异常光谱,以保证模型的适用性和准确性。本实验采用样品的杠杆值和学生化残差值来衡量,以剔除异常值。最终在所

有样品中去除杠杆值与学生残差值较大的 9 个样品。结果见图 2。

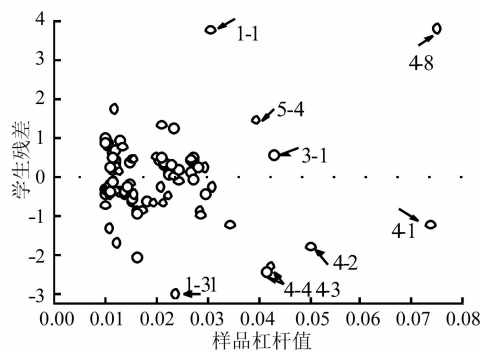


图 2 样品杠杆值与学生残差的相关关系图
Fig. 2 Diagram of sample leverage value and students' residual

表 4 不同光谱预处理方法对丹酚酸 B 模型评价指标的影响

Tab. 4 The influence of different preprocessing methods on the evaluation of Salvianolic acid B model

预处理方法	丹酚酸 B					
	RMSEC	RMSECV	R ²	RPD	RSEC/%	Factor
无光谱预处理	0.193	0.357	93.86	4.04	6.42	7
消除常量偏移	0.164	0.341	94.41	4.23	6.13	7
减去一条直线	0.183	0.327	94.84	4.41	5.89	6
矢量归一化	0.18	0.352	94.03	4.09	6.34	6
一阶导数	0.416	0.484	88.73	2.98	8.71	3
二阶导数	0.457	0.84	66.03	1.72	15.12	7
一阶导数+减去一条直线	0.452	0.497	88.11	2.9	8.94	2
一阶导数+矢量归一化	0.311	0.474	89.17	3.05	8.53	6

3.5 建模波段的选择

以乙醇为例，醇沉液样品的在线 NIR 光谱如图 3A 所示，4 800 cm⁻¹ 附近为 C-OH 的合频吸收，5 500~6 000 cm⁻¹ 为-CH₂ 和-CH₃ 基团的一倍频吸收。本文通过有效成分含量与样品的光谱图进行关联，采用相关系数筛选建模波段，如图 3B 所示，乙醇在 7 500~7 000 cm⁻¹ 和 6 000~5 500 cm⁻¹ 之间相关性较好。结合图 3A 和 B，为此选取 6 000~5 500 cm⁻¹ 波段建模。其他 4 种指标的建模波段选择方法与乙醇浓度指标无异。

3.6 校正集样品的选择

校正集选取的好坏决定了模型预测效果的好坏。一般来说，在保证校正集样品的均匀性外，还需要保持其代表性。理想的划分结果是校正集所有样品覆盖所需预测的验证集样品。

本实验分别将 5 批次中任一批的醇沉液样品作为验证集，通过主成分分析获得校正集验证集样品覆盖情况。图 4A 为第 1 批样品作为验证集的主成分得分图，可以看出，验证集样品相对校正集样品略微分散。图 4B 为第 2 批样品作为验证集

3.4 光谱预处理

为了去除来自高频随机噪声、基线漂移及固体颗粒对光谱的影响，需要对光谱进行预处理。以丹酚酸 B 为例，实验中分别考察了不同的预处理方法，以比较各种预处理方法对丹酚酸 B 评价指标的影响，结果见表 4。其余 4 种指标的预处理方法同丹酚酸 B 一样，在此不再重复。

其中 RMSEC 与 RMSECV 越接近，R² 和 RPD 值越大，RSEC 和 Factor 越小，表明模型的性能越好。比较中可以得出，减去一条直线对光谱进行预处理，所建立的丹酚酸 B 的定量校正模型性能最佳。

的主成分得分图，选取第 2 批样品作为验证集的主成分得分图，验证集样品较多覆盖于校正集样品中。结果见图 4。

3.7 定量模型建立

选取 4 批醇沉液样本作为校正集用于建模，取合适的建模波段，经过相应的光谱预处理后，采用 PLSR 建立各质控指标的定量校正模型，结果显示，从表中可以看出，所有成分的相关系数均>0.94，各成分的 RMSEC 与 RMSECV 十分接近，说明模型的预测能力较好。模型所用的因子数根据留一法交叉验证选择最佳因子数。此外 RPD 值均>4，表明所建模型性能较佳。结果见表 5。

3.8 醇沉过程在线预测

将所建立的 PLSR 模型用于其中第 2 批丹红注射液的醇沉过程。5 种质控指标的 RMSEP 分别为 0.079 0, 0.015 8, 0.033 7, 0.247 和 1.797; RSEP 分别为 5.35%, 7.59%, 6.42%, 4.51%和 2.30%。通过该 5 种质控指标值可以看出，各成分的 PLSR 模型具有较高的预测准确度，完全满足中药生产过程实时分析的精度要求。

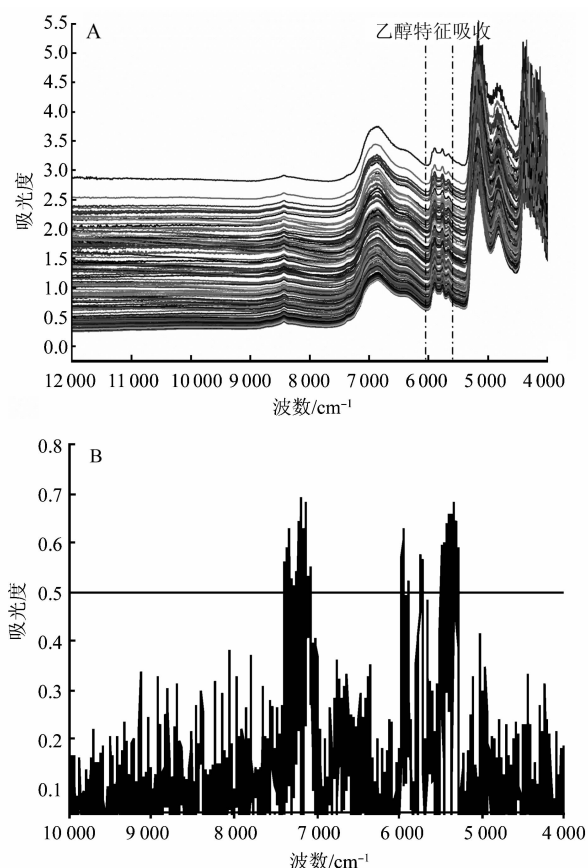


图3 醇沉过程样品原始 NIR 光谱图(A)和一阶微分光谱与乙醇的相关图(B)

Fig. 3 The raw NIR spectra of alcohol (A) and correlogram of 1st derivative spectral and ethanol concentration (B)

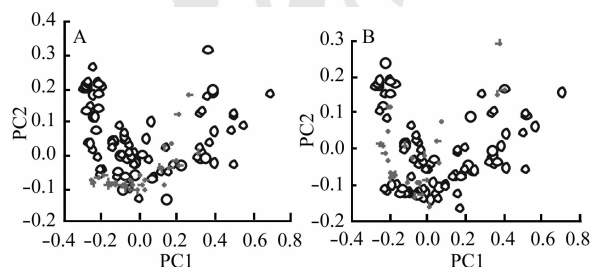


图4 校正集与验证集的主成分得分图

○—校正集; +—验证集; A—第1批样品; B—第2批样品。

Fig. 4 The principal component scores of calibration set and validation set

○—calibration set; +—validation set; A—the first sample; B—the second sample.

表5 各指标成分的 PLSR 模型性能评价参数(校正集)

Tab. 5 The performance evaluation parameters of the index component PLSR model (calibration set)

指标成分	Factor	R^2	RMSEC	RSEC(%)	RMSECV	RPD
丹参素	2	96.95	0.046 4	3.90	0.057 2	5.72
原儿茶醛	2	98.20	0.005 5	2.75	0.006 4	7.46
迷迭香酸	2	98.59	0.012 5	2.42	0.014 0	8.44
丹酚酸 B	6	94.84	0.327	5.89	0.327 0	4.41
乙醇浓度	2	96.70	0.567	0.77	0.606 0	5.50

3.9 模型耐用性考察

验证集的选择对模型的预测效果好坏十分关键。一般来说,校正集样品的待测指标范围应该覆盖验证集样品,同时二者具有均匀的分布,才能得到满意的模型预测性能^[18]。因此,常通过相关算法,如 Kennard-Stone^[19]筛选合适的验证集样品用于预测。

然而,实际应用中,人们希望所建的模型耐用性足够以适应于工业化生产过程中经常性的工艺参数波动。为此,本文对模型的耐用性进行考察,以醇沉过程中丹参素为考察指标,任意抽取4批醇沉样品作为校正集重新建立定量校正模型。剩余1批样品则用于验证,比较其余4批样品作为验证集后,新模型的预测能力。预测结果见图5。

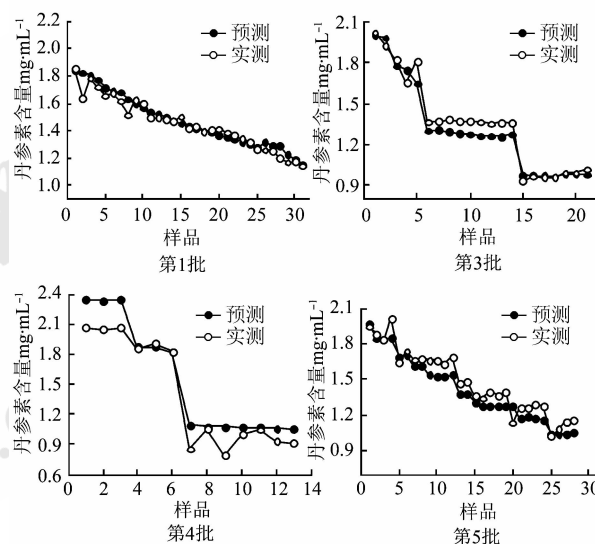


图5 不同批次验证集中实测值与 NIR 预测值相关趋势图

Fig. 5 Chart of danshensu predicted by NIR compared with actual values in different batches of calibration sets

从图中可以看出,不同批次样品作为验证集时,所建模型的预测趋势基本与其实际浓度变化趋势吻合。各模型验证集的预测相对偏差分别为3.64%,5.48%,11.01%和6.61%,除第4批样品预测效果较差,其余3个批次预测偏差均<10%。可能是醇沉液在搅拌过程中产生大量气泡,致使离心泵多次抽空而重新开启。上述结果表明,醇沉过程所建立的定量校正模型耐用性较佳,适合实际生产过程中有效成分浓度的预测。

4 结论

本研究首次尝试将 NIR 光谱分析技术应用在丹红注射液工业化醇沉过程在线检测,建立了醇沉过程丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B、

乙醇浓度等 5 种质控指标的快速分析模型。相比现有的醇沉过程在线研究,所建立的乙醇浓度的近红外快速分析定量模型可通过乙醇浓度的实时检测进行终点判断,弥补目前醇沉工段存在的人力投入大、自动化控制不足的缺陷,同时可以保证整个生产过程的无人干预,避免药液受到污染,对于产品最终的质量有促进作用。

REFERENCES

- [1] GUO Y, DONG L Y, CHEN Z W. Protective effect of injection of danhong against acute myocardial ischemia in dogs [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2008, 33(12): 1463-1465.
- [2] TAI M H, LIU L M, MA R Q, et al. General pharmacology of Danhong injection [J]. J First Mil Med Univ (第一军医大学学报), 2005, 25(3): 335-338.
- [3] 肖琼, 沈平嫔. 中药醇沉工艺的关键影响因素 [J]. 中成药, 2005, 27(2): 143-144.
- [4] ZHAO X S, DONG N, FENG J D, et al. Determination of polysaccharides content in *Alpinia oxyphylla* [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(10): 1070-1074.
- [5] LI Y H, DUAN J P, KANG L Q, et al. Method validation on the bioassay of *Lepidogrammitis drymoglossoides*(Bak.) Ching [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(9): 1011-1016.
- [6] 张兆旺, 孙秀梅. 中药水提醇沉法应用中注意的问题[J]. 山东中医学院学报, 1995, 19(6): 421-422.
- [7] 王彦波, 杨淑英, 刘玉成, 等. 水提醇沉工艺中用醇量的经验公式 [J]. 中成药, 1999, 21(11): 57-58.
- [8] 孙月霞, 吴淑娥. 初膏浓度对醇沉效果的影响[J]. 基层中药杂志, 2000, 14(5): 36-36.
- [9] LEI Q Y, ZHAO Y P, LUO H H, et al. Application of TLC to Tannin measurement [J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 1997, 22(5): 31-33, 63.
- [10] 王旭, 杨建云, 肖炳坤, 等. RP-HPLC 法测定川楝子水提醇沉提取物中川楝素的含量[J]. 科学技术与工程, 2013, 13(16): 4631-4634.
- [11] HUANG H X, QU H B. In-line monitoring of alcohol precipitation by near-infrared spectroscopy in conjunction with multivariate batch modeling [J]. Anal Chim Acta, 2011, 707(1): 47-56.
- [12] FERRARI M, MOTTOLA L, QUARESIMA V. Principles, techniques, and litations of Near Infrared Spectroscopy [J]. J Appl Physiol, 2004, 29(4): 463-487.
- [13] LI W L, CHENG Z W, WANG Y F. Quality control of Lonicerae Japonicae Flos using near infrared spectroscopy and chemometrics [J]. J Pharm Biomed, 2013(72): 33-39.
- [14] LIU X S, SUN D, WANG L H, et al. monitoring of antisolvent crystallization of sodium scutellarein by combined FBRM-PVM-NIR [J]. J Pharm Sci, 2011, 100(6): 2452-2459.
- [15] WU Y J, JIN Y, DING H Y. In-line monitoring of extraction process of scutellarein from *Erigeron breviscapus*(vant.) Hand-Mazz based on qualitative and quantitative uses of near-infrared spectroscopy [J]. Spectrochim Acta A, 2011, 79(5): 934-938.
- [16] JIN Y, YANG K, WU Y J, et al. Application of particle swarm optimization based least square support vector machine in quantitative analysis of extraction solution of safflower using near-infrared spectroscopy [J]. Chin J Anal Chem(分析化学), 2012, 40(6): 925-931.
- [17] 中国药典. 一部 [S]. 2010: 附录 54.
- [18] WU J Z, WANG Y M, ZHANG X C, et al. Study on algorithms of selection of representative samples for calibration in near infrared spectroscopy analysis [J]. Transact Chin Societ Agricult Machin(农业机械学报), 2006, 37(4): 80-82, 101.
- [19] KENNARD R W, STONE L A. Computer aided design of experiments [J]. Technometrics, 1969, 11(1): 137-148.

收稿日期: 2014-04-28

富马酸酮替芬片溶出度的测定

秦斌^{1,2}, 谭志欣³, 殷果^{1,2*}, 周远波⁴, 闫研^{1,2} (1.深圳药品质量标准研究重点实验室, 广东 深圳 518057; 2.深圳市药品检验所, 广东 深圳 518029; 3.广州市胸科医院, 广州 510095; 4.广东药学院, 广东 东莞 523808)

摘要: 目的 建立富马酸酮替芬片溶出度测定方法。方法 采用浆法, 以水 900 mL 为溶出介质, 转速 50 r·min⁻¹, Inertsil ODS-SP 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 以甲醇-水-三乙胺(950:50:0.02)为流动相, 检测波长: 300 nm。结果 富马酸酮替芬的浓度在 0.1~25 μg·mL⁻¹ 内与峰面积线性关系良好, 回收率为 99.9%, RSD 为 0.1%。结论 该溶出度实验条件可以较客观地反映产品的内在品质, 对不同来源的同一制剂具有显著的区分力。

关键词: 富马酸酮替芬片; 溶出度; 浆法; 高效液相色谱法

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)01-0072-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.018

作者简介: 秦斌, 男, 主管药师 Tel: 13632806330
13926503730 E-mail: ayinguoa@126.com

E-mail: dinal29@126.com *通信作者: 殷果, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: