



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1982873 B

(45) 授权公告日 2010.08.11

(21) 申请号 200510130632.0

(22) 申请日 2005.12.16

(73) 专利权人 天津天士力制药股份有限公司
地址 300402 天津市北辰区新宜白大道辽河
东路1号

(72) 发明人 瞿海滨 刘雪松 程翼宇 李文
刘金平 章顺楠 刘占强 董海鸥
陈永 杨海雷 张继仲 曾凯

(74) 专利代理机构 北京君尚知识产权代理事务
所(普通合伙) 11200
代理人 余长江

(51) Int. Cl.
G01N 21/49 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 1425909 A, 2003.06.25, 全文.
JP 2004-286716 A, 2004.10.14, 全文.
US 20050254054 A1, 2005.11.17, 全文.

杨海雷等. 一种基于近红外的红参药材质量快速评价方法. 中草药, 36, 6, .2005, 36, (6,), 912-915.

史春香等. 近红外光谱在中药质量控制中的应用. 中草药, 36, 11, .2005, 36, (11,), 1731-1733.

审查员 李思源

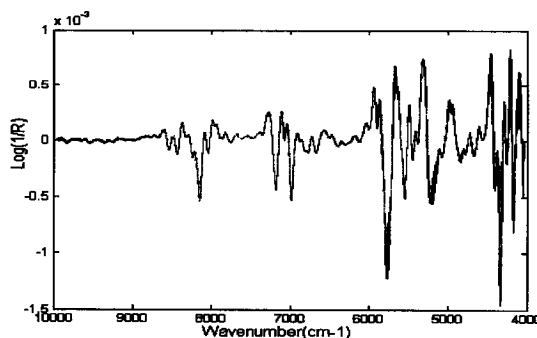
权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 5 页

(54) 发明名称

快速检测滴丸剂外观质量的近红外漫反射光谱法

(57) 摘要

本发明提供了一种新型的滴丸剂外观质量快速检测方法。首先,使用傅立叶变换近红外光谱仪采集已知外观次品率的滴丸样品的近红外(NIR)漫反射光谱,光谱扫描范围 10000-4000cm⁻¹,并对原始光谱进行预处理。然后,运用回归方法建立滴丸 NIR 光谱与外观次品率之间的校正模型,并用此模型检测待测滴丸样品的外观次品率。本方法应用于复方丹参滴丸、柴胡滴丸和芪参益气滴丸外观质量的快速检测,结果表明,NIR 漫反射光谱法可直接检测滴丸剂外观次品率。该方法适用于滴丸剂外观质量的快速检测,是一种方便、快速、无损的绿色分析技术。



1. 一种滴丸剂外观质量快速检测方法,所述外观质量指滴丸的表面粗糙度,包括下列步骤:

(1) 采集已知表面粗糙次品率的滴丸样品的近红外漫反射光谱,光谱扫描范围为 $10000-4000\text{cm}^{-1}$;

(2) 对原始光谱进行预处理,消除各种干扰因素引起的光谱偏差;

(3) 建立滴丸近红外漫反射光谱与其表面粗糙次品率之间的校正模型;

(4) 采集待测样品的近红外漫反射光谱,光谱扫描范围为 $10000-4000\text{cm}^{-1}$;

(5) 应用所建模型对待测样品光谱进行预处理,预测待测样品的表面粗糙次品率。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:应用傅立叶变换近红外光谱仪采集滴丸的近红外漫反射光谱,其采样装置为积分球漫反射测样器件或光纤探头。

3. 如权利要求 2 所述的方法,其特征在于:采集滴丸的近红外漫反射光谱时扫描次数为 $1 \sim 128$,分辨率为 $4 \sim 16\text{cm}^{-1}$,光谱扫描范围为 $10000-4000\text{cm}^{-1}$,重复扫描多次,取平均光谱。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:对光谱进行预处理的方法选自下列方法中的一种或几种:一阶或二阶微分、Norris 导数滤波、Savitzky-Golay 平滑、多元散射校正、标准正则变换。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:建立滴丸近红外漫反射光谱与其外观次品率之间的校正模型的方法选自:偏最小二乘回归法、主成分回归法或多元线性回归法。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:在建立校正模型时通过交叉验证确立校正模型的主因子数。

快速检测滴丸剂外观质量的近红外漫反射光谱法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新型的滴丸剂外观质量快速检测方法,具体涉及采用近红外(NIR)漫反射光谱法检测滴丸外观次品率,属于医药检测领域。

[0002] 背景知识

[0003] 近红外(Near Infrared, NIR)光指可见光(VIS)谱区到中红外光(MIR)谱区之间的电磁波,ASTM将近红外谱区的范围定义为780~2526nm($12820 \sim 3959\text{cm}^{-1}$),其光谱信息来源于分子内部振动的倍频与合频,并且主要反映分子中C-H, N-H, O-H基团的倍频和合频振动吸收。漫反射光是光源出来的光进入样品内部经过多次反射、折射、衍射及吸收后返回样品表面的光,负载了样品的结构和组成信息。

[0004] 滴丸的颗粒大小、圆整度和表面粗糙度等是滴丸剂外观质量的主要考核指标,这些指标均会影响滴丸崩解速度,进而影响药物疗效,因此对滴丸剂的外观质量实施严格的控制是十分必要的。当前对滴丸剂的外观质量控制主要采用人工筛选方法,缺乏快速有效的检测手段,难以实现在线监控。本发明采用NIR漫反射光谱法,实现对滴丸剂外观质量的快速检测。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种滴丸剂外观质量的快速检测方法,主要包括下述步骤:

[0006] 1. 采集已知次品率的滴丸样品的近红外(NIR)漫反射光谱;

[0007] 2. 对原始光谱进行预处理,消除各种干扰因素引起的光谱偏差;

[0008] 3. 建立滴丸NIR漫反射光谱与滴丸外观次品率之间的校正模型;

[0009] 4. 采集待测样品的NIR漫反射光谱;

[0010] 5. 应用所建模型对待测样品光谱进行预处理,预测待测样品的外观次品率。

[0011] 其中,通常应用傅立叶变换近红外光谱仪采集滴丸的近红外漫反射光谱,其采样装置可使用积分球漫反射测样器件或光纤探头,信号采集及数据处理软件可采用Results信号采集、TQ Analyst数据处理软件或OPUS光谱软件。

[0012] 对原始光谱进行预处理的方法包括但不限于:一阶或二阶微分、Norris导数滤波、Savitzky-Golay平滑、多元散射校正、标准正则变换等。这些方法可以单独使用,也可以多个同时使用,以达到最佳的预处理效果。

[0013] 建立NIR光谱与滴丸外观次品率之间的校正模型的方法包括但不限于:偏最小二乘回归法(PLSR)、主成分回归法(PCR)、多元线性回归法(MLR)等。优选偏最小二乘回归法。通过交叉验证确立模型的主因子数,并评定校正模型的性能评价参数。

[0014] 采集待测样品的近红外漫反射光谱的方法同建立模型时采集光谱的方法。运用所建模型分析所采集到的待测样品的近红外漫反射光谱,可以快速得到待测样品的次品率。

[0015] 该方法适用于滴丸剂外观质量的快速检测,被测样品不需要进行复杂的预处理,是一种方便、快速、无损的绿色分析技术。

附图说明

[0016] 图 1 是经过 Norris 导数滤波的二阶复方丹参滴丸 NIR 光谱图。

[0017] 图 2 A、B、C、D 分别是实施例 1 中复方丹参滴丸样本组 1、2、3、4 的预测残差平方和与因子数关系图。

[0018] 图 3 A、B、C、D 分别是实施例 1 中复方丹参滴丸样本组 1、2、3、4 的实际外观次品率与 NIR 光谱预测结果关系图。

[0019] 图 4 A、B、C、D 分别是实施例 2 中柴胡滴丸样本组 1、2、3、4 的实际外观次品率与 NIR 光谱预测结果关系图。

[0020] 图 5 A、B、C、D 分别是实施例 3 中芪参益气滴丸样本组 1、2、3、4 的实际外观次品率与 NIR 光谱预测结果关系图。

具体实施方式

[0021] 本发明是通过以下技术方案实现的：

[0022] 1. 采集不同外观次品率的滴丸样品的 NIR 漫反射光谱。

[0023] 仪器：傅立叶变换近红外光谱仪、积分球漫反射测样器件或光纤探头、信号采集及数据处理软件。

[0024] 扫描条件：使用积分球漫反射测样器件或光纤探头进行扫描。扫描样品前，先扫描背景。

[0025] 测试条件：扫描次数 1 ~ 128，分辨率 4 ~ 16 cm^{-1} ，光谱扫描范围 10000 cm^{-1} -4000 cm^{-1} ，重复扫描多次，取平均光谱。

[0026] 滴丸样品：外观次品率从 0 ~ 100% 的不同样品组。

[0027] 2. 对原始光谱进行一阶或二阶微分、Norris 导数滤波、Savitzky-Golay 平滑、多元散射校正、标准正则变换等预处理。

[0028] 这些方法可以单独使用，也可以多个同时使用，以达到最佳的预处理效果。NIR 光谱分析中产生的误差主要来自高频随机噪音、基线飘移、信号本底、样品不均匀、光散射等。为解决各种因素对光谱产生的干扰，充分从光谱中提取有效特征信息，必须对光谱进行预处理。

[0029] 3. 运用偏最小二乘回归法 (PLSR)、主成分回归 (PCR) 或多元线性回归 (MLR) 方法建立 NIR 光谱与滴丸外观次品率之间的校正模型。

[0030] 其中，PLSR 将因子分析和回归分析相结合，是近红外光谱分析中使用较多效果较好的一种方法。

[0031] 4. 通过交叉验证确立模型的主因子数。

[0032] 小于最佳主因子数时，模型引入的信息量不够，即出现模型“欠拟合”现象；大于最佳主因子数，模型“过拟合”，预测能力下降。通过不同主因子数时的交叉验证误差均方根 (RMSECV) 值作图，即可获得最佳主因子数。

[0033] 5. 校正模型性能评价参数

[0034] 校正模型的性能使用如下指标来评定：

[0035] (1) 相关系数 R^2 ：

$$[0036] \quad R^2 = 1 - \frac{\sum (C_i - \hat{C}_i)^2}{\sum (C_i - C_m)^2}$$

[0037] 该值表示预测值和实际值关系的线性程度。

[0038] (2) 校正误差均方根 (RMSEC)、验证误差均方根 (RMSEP) :

$$[0039] \quad RMSEC = \sqrt{\frac{\sum (\hat{C}_i - C_i)^2}{n}} \quad RMSEP = \sqrt{\frac{\sum (\hat{C}_i - C_i)^2}{m}}$$

[0040] 分别代表校正集和验证集的计算值与实际值间的偏差。

[0041] (3) 相对预测误差 (RSE) :

$$[0042] \quad RSE\% = \sqrt{\frac{\sum (\hat{C}_i - C_i)^2}{\sum C_i^2}} \times 100$$

[0043] RSEC%、RSEP% 分别代表校正集和验证集的计算值与实际值间的相对偏差。

[0044] (4) 交叉验证误差均方根 (RMSECV)

$$[0045] \quad RMSECV = \sqrt{\frac{\sum (\hat{C}_i - C_i)^2}{n - p}}$$

[0046] 上述各式中 : C_i ——传统分析方法测量值 ;

[0047] \hat{C}_i ——通过 NIR 测量及数学模型预测的结果 ;

[0048] n ——建立模型用的校正集样本数 ;

[0049] p ——校正模型中采用的主因子数 ;

[0050] m ——用于检验模型的验证集样本数。

[0051] 若 R^2 越接近 1, 则校正模型的预测值与标准对照方法分析值之间的相关性越强 ;
RMSECV、RMSEP 与 RSE% 值愈小, 则模型的预测精度愈高。

[0052] 6. 采集待测样品的 NIR 漫反射光谱。

[0053] 方法同步骤 1。

[0054] 7. 应用所建模型对待测样品光谱进行预处理, 并预测待测样品的外观次品率, 从而实现对待测样品外观进行快速检测的目的。

[0055] 实施例 1

[0056] 将本发明的方法应用于复方丹参滴丸外观质量的快速检测。复方丹参滴丸是提取丹参、三七的有效成分再加入适量冰片而制成的纯中药滴丸剂, 用于冠心病、心绞痛等心血管疾病的治疗。

[0057] 1. 采集不同外观次品率的复方丹参滴丸样品的 NIR 漫反射光谱。

[0058] 本次复方丹参滴丸样品中的外观次品包括大粒径次品和表面粗糙次品。建模样本的样本组 1 含大粒径次品, 共有 18 个样本, 次品率从 0% 到 100% ; 样本组 2 含表面粗糙次品, 共有 21 个样本, 次品率从 0% 到 100% ; 校正样本的样本组 3 所含次品与样本组 1 相对应, 但次品率从 0% 到 10%, 共有 11 个样本 ; 样本组 4 中所含次品与样本组 2 相对应, 次品率及样本数与样本组 3 相同。其中, 样本组 1 的次品情况见表 1。

[0059] 表 1. 样本组 1 中样本的次品率

[0060]

样本号	次品率 (%)	样本号	次品率 (%)	样本号	次品率 (%)	样本号	次品率 (%)
1	0	6	25	11	50	16	80
2	5	7	30	12	55	17	90
3	10	8	35	13	60	18	100
4	15	9	40	14	65		
5	20	10	45	15	70		

[0061] 仪器:Antaris 傅立叶变换近红外光谱仪(由美国 Thermo Nicolet 公司生产),配有积分球漫反射测样器件和 Results 信号采集及 TQ Analyst 数据处理软件。

[0062] 扫描条件:使用积分球漫反射测样器件,内径为 29mm、带石英窗的圆形旋转样品杯。扫描样品之前,先扫描内置背景,背景扫描次数与样品相同。

[0063] 测试条件:扫描次数 32,分辨率 4cm^{-1} ,光谱扫描范围 $10000\text{--}4000\text{cm}^{-1}$,重复实验 5 次,取平均光谱。

[0064] 2. 光谱预处理:为消除基线漂移现象,对原始光谱进行微分处理,再经过 Norris 导数滤波器平滑,二阶微分光谱如附图 1 所示。

[0065] 3. 运用偏最小二乘法 (PLS) 建立 NIR 光谱与外观次品率之间的回归模型。

[0066] 4. PLS 主因子数的确立通过留一法交叉验证实现,附图 2 给出了预测残差平方和 (Prediction Residual Error Sum of Square, PRESS) 与因子数的关系,可以看出复方丹参滴丸各样本组的主因子数分别在 4、6、1、4 时达到最佳。

[0067] 5. 校正模型性能评价

[0068] 校正模型的性能使用如下指标来评定:复相关系数 R^2 ;校正误差均方根 (RMSEC),验证误差均方根 (RMSEP);相对预测误差:校正集 (RSEC%),验证集 (RSEP%);交叉验证误差均方根 (RMSECV)。

[0069] 采用留一法进行交叉验证,根据各样本组数据建立的校正模型各项性能指标如表 2 所示。

[0070] 表 2. 复方丹参滴丸校正模型的各项性能指标

	样本组 (sample set)	R^2	RMSEC	RMSEP	RSEC%	RMSECV	RSEP%
[0071]	1	0.9995	0.6250	3.300	1.150	4.190	6.900
	2	0.9998	0.4190	3.030	0.7140	7.470	5.260
	3	0.9844	0.4240	0.1570	7.010	0.6430	2.820
	4	0.9999	0.01590	0.1030	0.2630	1.180	1.850

[0072] 通过 4 组样本得到 4 个校正模型,其中第 1、3 组是检测滴丸大小的,第 2、4 组是检

测滴丸粗糙程度的,但第 1 组与第 3 组之间,第 2 组与第 4 组之间的次品率范围不同。使用样本组 1 和 2 建立的模型分别测定滴丸大小和粗糙程度的次品率,样本组 3 和 4 建立的模型是为了考察低样本量下此方法的效果。

[0073] 6. 复方丹参滴丸各样本组实际外观次品率与 NIR 光谱预测结果关系见附图 3,图中横坐标为外观次品率的真实值,纵坐标为 NIR 光谱预测值,可以看出,所建立的校正模型线性关系显著,模型校正误差和预测误差均较小,此模型预测精度较高。

[0074] 实施例 2

[0075] 将本发明的方法应用于柴胡滴丸外观质量的快速检测。柴胡滴丸是从柴胡提取的有效成分加入适当辅料制成的一种呈高度分散状态的固体分散物,具有清热解毒、抗菌消炎等作用。

[0076] 1. 采集不同外观次品率的柴胡滴丸样品的 NIR 漫反射光谱。

[0077] 本次柴胡滴丸样品中的外观次品包括大粒径次品和表面粗糙次品。样本组 1、3 含大粒径次品,样本组 2、4 含表面粗糙次品,次品率及样本数与复方丹参滴丸相同。

[0078] 仪器:Antaris 傅立叶变换近红外光谱仪(由美国 Thermo Nicolet 公司生产),配有积分球漫反射测样器件和 Results 信号采集及 TQ Analyst 数据处理软件。

[0079] 扫描条件:使用积分球漫反射测样器件,内径为 29mm、带石英窗的圆形旋转样品杯。扫描样品之前,先扫描内置背景,背景扫描次数与样品相同。

[0080] 测试条件:扫描次数 32,分辨率 4cm^{-1} ,光谱扫描范围 $10000\text{--}4000\text{cm}^{-1}$,重复实验 5 次,取平均光谱。

[0081] 2. 光谱预处理:为消除基线漂移现象,对原始光谱进行微分处理,再经过 Norris 导数滤波器平滑。

[0082] 3. 运用偏最小二乘法(PLS)建立 NIR 光谱与外观次品率之间的回归模型。

[0083] 4. PLS 主因子数的确立通过留一法交叉验证实现,柴胡滴丸各样本组的主因子数分别是 5、8、4、3。

[0084] 5. 校正模型性能评价

[0085] 校正模型的性能使用如下指标来评定:复相关系数 R^2 ;校正误差均方根(RMSEC),验证误差均方根(RMSEP);相对预测误差,校正集(RSEC%),验证集(RSEP%);交叉验证误差均方根(RMSECV)。

[0086] 采用留一法进行交叉验证,根据各样本组数据建立的校正模型各项性能指标如表 3 所示。

[0087] 表 3. 柴胡滴丸校正模型的各项性能指标

	样本组 (sample set)	R ²	RMSEC	RMSEP	RSEC%	RMSECV	RSEP%
[0088]	1	0.9890	0.525	2.468	0.966	1.156	5.157
	2	0.9997	0.555	1.641	0.946	0.985	2.849
	3	0.9909	0.078	0.102	1.289	0.489	1.826
	4	0.9846	0.233	0.146	3.854	0.428	2.544

[0089] 6. 柴胡滴丸各样本组实际外观次品率与 NIR 光谱预测结果关系见附图 4, 图中横坐标为外观次品率的真实值, 纵坐标为 NIR 光谱预测值, 可以看出, 所建立的校正模型线性关系显著, 模型校正误差和预测误差均较小, 此模型预测精度较高。

[0090] 实施例 3

[0091] 将本发明的方法应用于芪参益气滴丸外观质量的快速检测。芪参益气滴丸是提取黄芪、丹参、三七、降香中的有效成分制成的滴丸制剂, 能够显著改善心肌损伤、心功能减退的各种症状。

[0092] 1. 采集不同外观次品率的芪参益气滴丸样品的 NIR 漫反射光谱。

[0093] 本次芪参益气滴丸样品中的外观次品包括大粒径次品和表面粗糙次品。样本组 1、3 含大粒径次品, 样本组 2、4 含表面粗糙次品, 次品率及样本数与复方丹参滴丸相同。

[0094] 仪器: Antaris 傅立叶变换近红外光谱仪 (由美国 Thermo Nicolet 公司生产), 配有积分球漫反射测样器件和 Results 信号采集及 TQ Analyst 数据处理软件。

[0095] 扫描条件: 使用积分球漫反射测样器件, 内径为 29mm、带石英窗的圆形旋转样品杯。扫描样品之前, 先扫描内置背景, 背景扫描次数与样品相同。

[0096] 测试条件: 扫描次数 32, 分辨率 4cm⁻¹, 光谱扫描范围 10000-4000cm⁻¹, 重复实验 5 次, 取平均光谱。

[0097] 2. 光谱预处理: 为消除基线漂移现象, 对原始光谱进行微分处理, 再经过 Norris 导数滤波器平滑。

[0098] 3. 运用偏最小二乘法 (PLS) 建立 NIR 光谱与外观次品率之间的回归模型。

[0099] 4. PLS 主因子数的确立通过留一法交叉验证实现, 芪参益气滴丸各样本组的主因子数分别是 6、6、5、4。

[0100] 5. 校正模型性能评价

[0101] 校正模型的性能使用如下指标来评定: 复相关系数 R²; 校正误差均方根 (RMSEC), 验证误差均方根 (RMSEP); 相对预测误差, 校正集 (RSEC%), 验证集 (RSEP%); 交叉验证误差均方根 (RMSECV)。

[0102] 采用留一法进行交叉验证, 根据各样本组数据建立的校正模型各项性能指标如表 4 所示。

[0103] 表 4. 芪参益气滴丸校正模型的各项性能指标

	样本组 (sample set)	R^2	RMSEC	RMSEP	RSEC%	RMSECV	RSEP%
[0104]	1	0.9890	0.718	3.191	1.321	0.979	6.668
	2	0.9997	0.540	2.292	0.920	1.338	3.977
	3	0.9974	0.090	0.135	1.490	0.692	2.425
	4	0.9845	0.360	0.171	5.964	0.864	3.073

[0105] 6. 芪参益气滴丸各样本组实际外观次品率与 NIR 光谱预测结果关系见附图 5, 图中横坐标为外观次品率的真实值, 纵坐标为 NIR 光谱预测值, 可以看出, 所建立的校正模型线性关系显著, 模型校正误差和预测误差均较小, 此模型预测精度较高。

[0106] 本发明提出了 NIR 光谱法快速检测滴丸剂外观质量的方法, 应用实例结果表明, 通过建立 PLS 多元校正模型, NIR 漫反射光谱法可直接检测滴丸外观次品率, 实现对滴丸剂外观质量的快速检测。该方法适用于滴丸剂外观质量的快速检测。

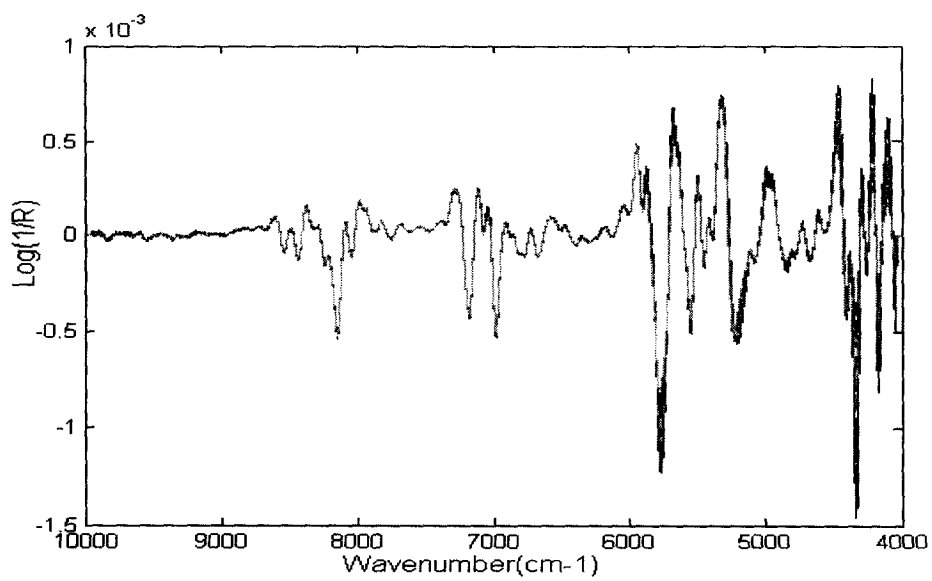


图 1

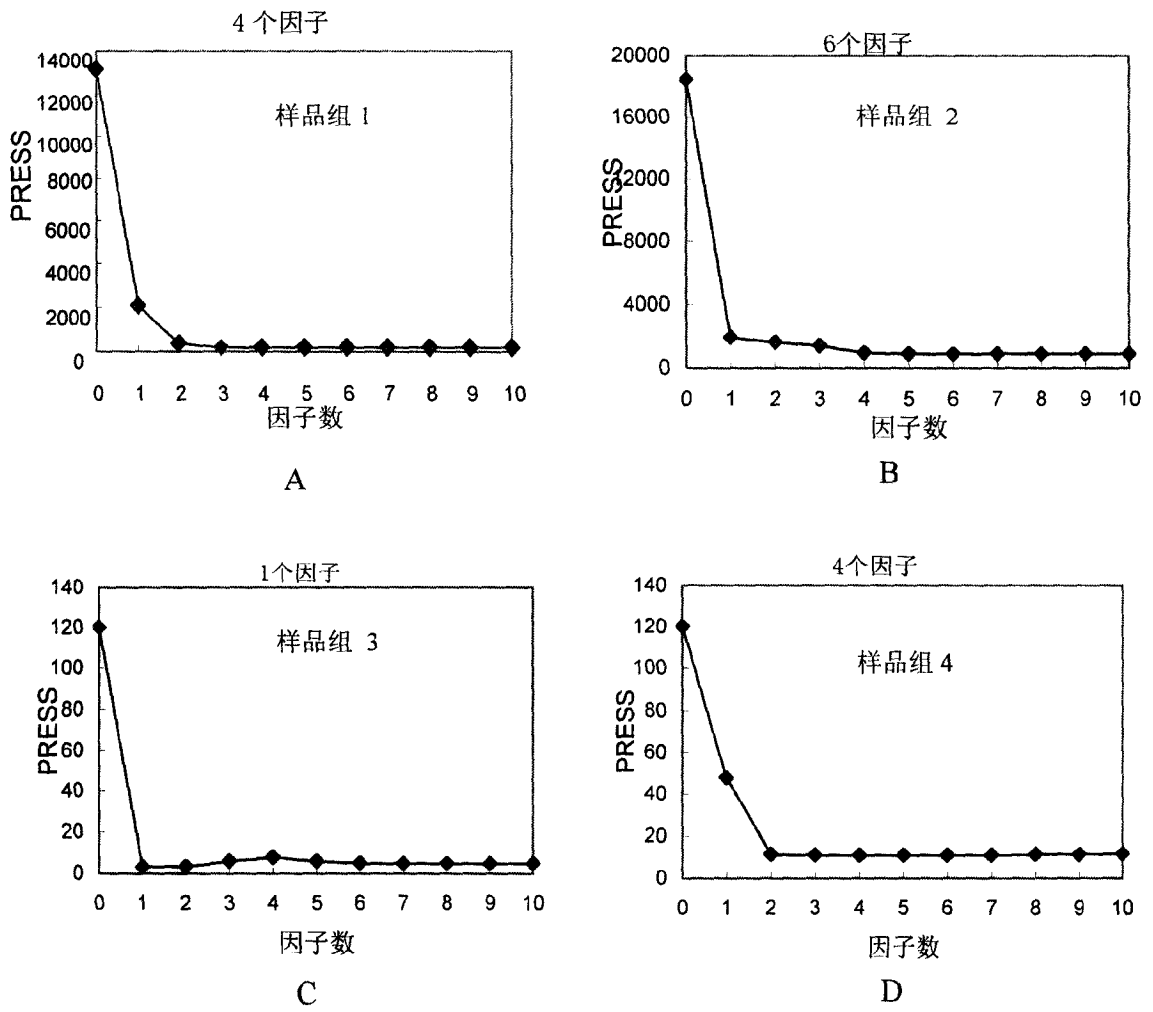


图 2

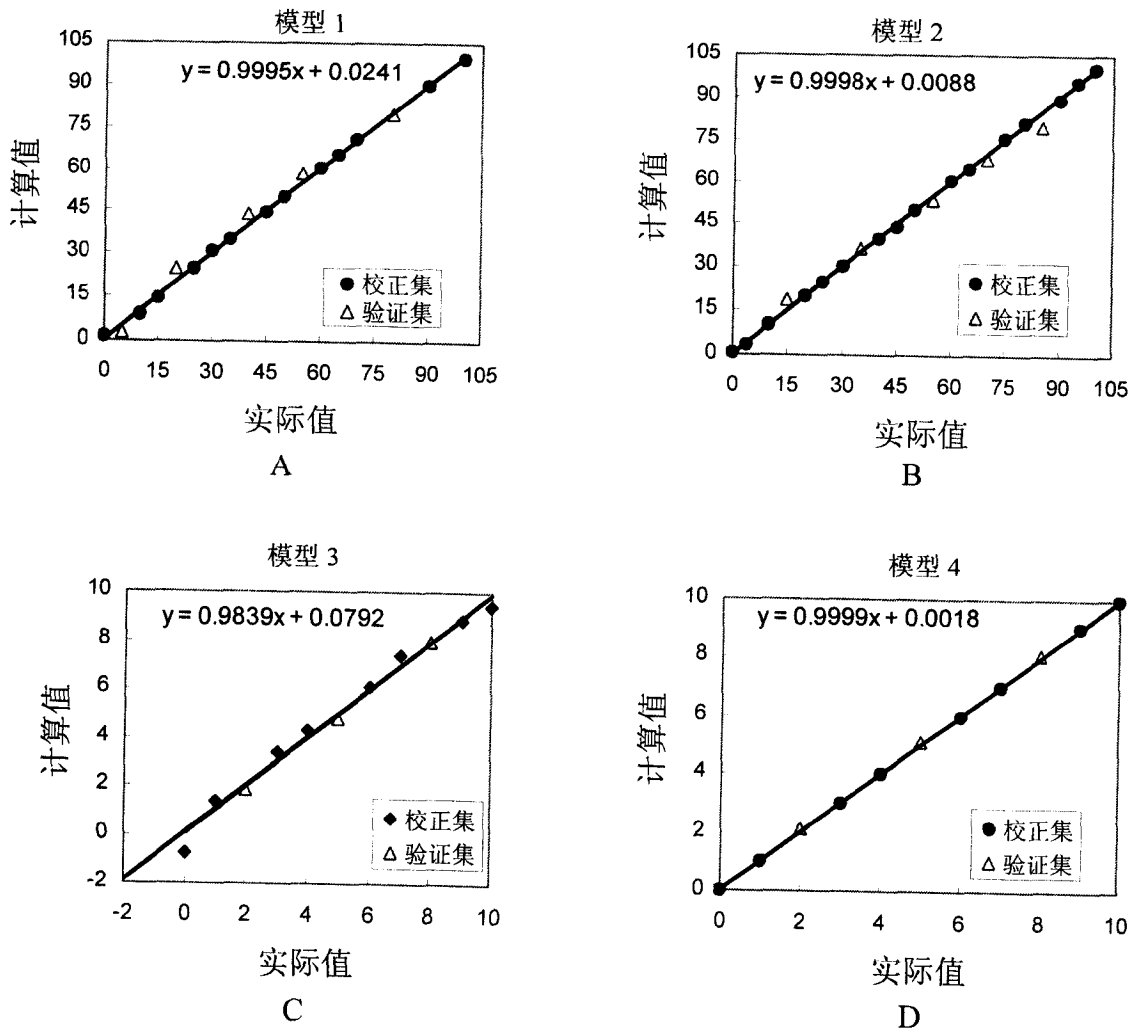


图 3

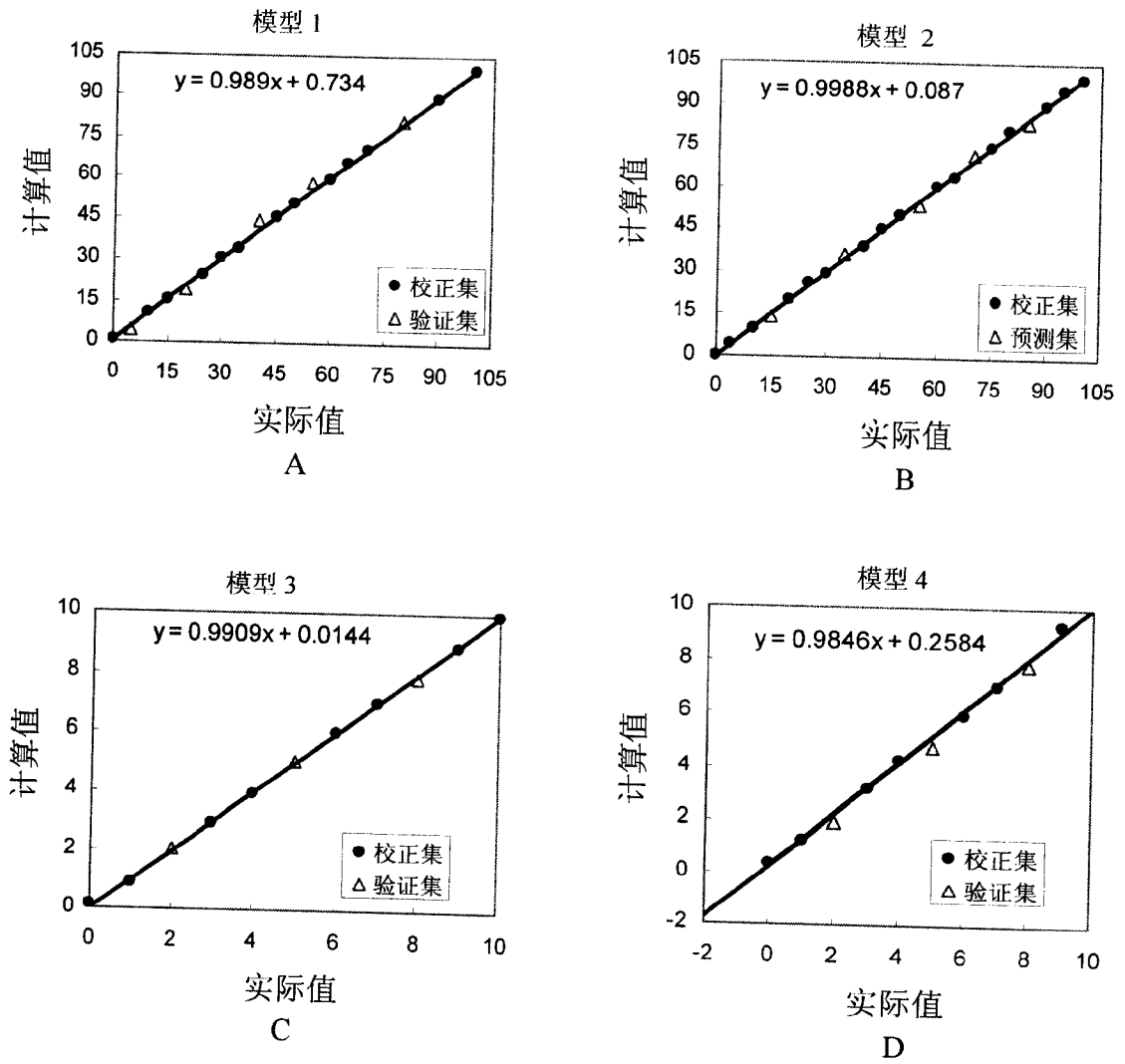


图 4

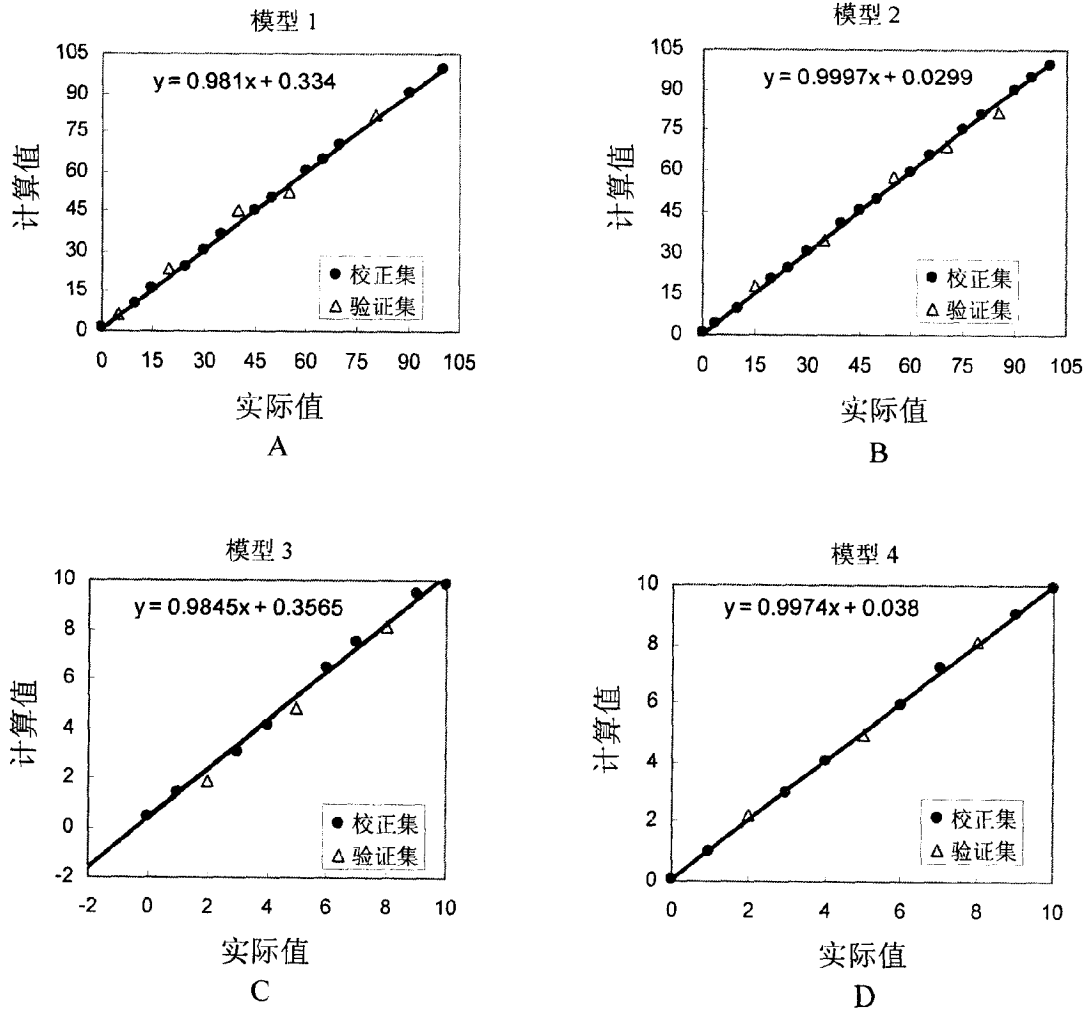


图 5