doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.14.019

诺氟沙星胶囊近红外在线质量控制初探*

王小亮[1]，张秉华[1]，邓玉龙[1]，牛龙青[1]，绳金房[2△]

（1. 陕西省食品药品检验研究院，陕西 西安 710065；2. 陕西省药品技术审评中心，陕西 西安 710065）

摘要：目的 探讨近红外分析法在线控制诺氟沙星胶囊的原料、辅料、混匀过程中间体及终产品质量的效果。**方法** 采用近红外光谱（NIR）法，采集原料、辅料、中间体及诺氟沙星胶囊的 NIR，测定诺氟沙星胶囊的含量，最终建立一致性检验定性模型及定量模型实时控制诺氟沙星胶囊生产过程产品质量。**结果** 所建立的一致性检验模型可对不同企业生产的诺氟沙星原料、辅料进行鉴别验收，实时控制混匀过程；定量模型可实现对终端产品的定性、定量检测，其中 NIR 预测值与真实值的平均 *RSD* 为 0.27%，且建模的预测结果与《中国药典（二部）》中方法比较无显著差异（$P = 0.036 > 0.05$）。**结论** 近红外分析技术可初步实现在线控制诺氟沙星胶囊生产过程中原料、辅料及中间体质量，继而控制终产品质量，且该技术分析速度快，不会破坏样品，绿色环保。

关键词：近红外光谱法；诺氟沙星胶囊；过程控制；快速检验；在线质量控制

中图分类号：R917；R927　　文献标志码：A　　文章编号：1006 - 4931（2022）14 - 0083 - 06

Production Process Control of Norfloxacin Capsules by Near - Infrared Spectroscopy Technology

WANG Xiaoliang[1], ZHANG Binghua[1], DENG Yulong[1], NIU Longqing[1], SHENG Jinfang[2]

(1. Shaanxi Institute for Food and Drug Control, Xi'an, Shaanxi, China 710065; 2. Shaanxi Pharmaceutical Technology Evaluation Center, Xi'an, Shaanxi, China 710065)

Abstract: Objective To investigate the effect of production process control on the quality of active pharmaceutical ingredients (API), excipients, intermediates in the mixing process and final products of Norfloxacin Capsules by the near - infrared (NIR) spectroscopy technology. **Methods** NIR spectrogram of API, excipients, intermediates and Norfloxacin Capsules were collected to determine the content of norfloxacin in Norfloxacin Capsules. Finally, the consistency test qualitative model and quantitative model

* **基金项目：**陕西省重点研发计划项目［2019SF - 027］。

第一作者：王小亮，女，硕士，副主任药师，研究方向为药品近红外快检，（电子信箱）xlwangpp@163. com。

△ **通信作者：**绳金房，男，大学本科，主任药师，研究方向为抗生素及微生物质量体系及近红外快检，（电子信箱）shengkangjia@163. com。

［7］赵文莉，赵 晔，TSENG Y. 黄精药理作用研究进展［J］. 中草药，2018，49（18）：4439 - 4445.

［8］任 蓁，刘思莹，穆琢莹，等. 具有降脂作用的药食同源物质中补阴药的研究进展［J］. 中医药学报，2021，49（4）：88 - 92.

［9］周忠光，宫铭海，王晓慧，等. 黄精多糖药理作用及机制研究进展［J］. 辽宁中医药大学学报，2021，23（12）：1 - 4.

［10］万晓莹，刘振丽，宋志前，等. 黄精炮制前后多糖的相对分子质量分布和免疫活性比较［J］. 中国实验方剂学杂志，2021，27（15）：83 - 90.

［11］刘长利，尹 艳，张淑华，等. 中药甘草中微量元素与有效成分相关性研究［J］. 中国中药杂志，2014，39（17）：3335 - 3338.

［12］刘 威，王金玲，胡军华，等. 白芍药材中微量元素与有效成分含量相关性分析及灰色关联度评价［J］. 中华中医药杂志，2015，30（5）：1400 - 1406.

［13］李淑荣，张丽萍，和彦苓，等. 清热解毒类中草药中微量元素含量的测定［J］. 包头医学院学报，2015，31（11）：3 - 4.

［14］赵光纯，张英芬，史永芹. 微波消解 ICP - AES 法对参芪归芍汤中元素的含量测定与分析［J］. 中国医院药学杂志，2017，37（6）：515 - 518.

［15］刘启迪，秦昆明，沈保家. 微波消解 - ICP - AES 法对不同产地牛蒡子无机元素分析与评价［J］. 中国实验方剂学杂志，2014，20（8）：51 - 54.

［16］邹冬倩，严 辉，李鹏辉，等. 基于 ICP - AES 的不同产地干姜无机元素分析与评价［J］. 食品工业科技，2020，14（23）：240 - 246.

［17］袁园园，周玉碧，孙 菁，等. 基于 ICP - OES 对不同产地大白刺果实矿质元素的主成分分析［J］，中国中药杂志，2017，42（12）：2334 - 2338.

［18］郑 雷，郭玉海. 不同种质肉苁蓉矿质元素分析［J］. 光谱学与光谱分析，2019，39（12）：3921 - 3924.

［19］杨 波，王振国. 植物类中药寒热药性与无机元素相关性研究［J］. 南京中医药大学学报，2011，27（2）：109 - 111.

［20］马瑜璐，房 方，刘圣金，等. 金属组学研究概况及其在矿物药研究中的应用前景［J］. 中国中药杂志，2021，46（9）：2142 - 2148.

［21］刘倩倩，梁诗瑶，林 艳，等. ICP - MS 法测定不同产地玉竹和黄精中 26 种无机元素［J/OL］. 中成药，2021：1 - 9.［2021 - 10 - 20］. http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20211019.1731.002.html.

［22］刘 静，李树先，朱 江，等. 浅谈几种重金属元素对人体的危害及其预防措施［J］. 中国资源综合利用，2018，36（3）：182 - 184.

［23］张晓瑞，张婧涵，李国信，等. 主成分分析法用于射干药材评价研究［J］. 中国药业，2014，23（14）：37 - 38.

［24］许有诚，赵 庄，卢日刚，等. 主成分分析在中药质量分析及质量评价中的应用进展［J］. 大众科技，2021，23（8）：37 - 41.

（收稿日期：2021 - 10 - 23；修回日期：2022 - 01 - 18）

were established to control the product quality of Norfloxacin Capsules in the production process in real - time. **Results** The consistency test model could be used to identify and accept API and excipients of norfloxacin from different manufacturers, and to control the mixing process in real - time. The quantitative model could realize the qualitative and quantitative detection of final products. The average *RSD* of the predicted value and the real value of NIR was 0.27%, and there is no significant difference between the predicted value detected by the model and the value detected by the methods in the *Chinese Pharmacopoeia* (Volume Ⅱ) ($P = 0.036 > 0.05$). **Conclusion** The NIR spectroscopy technology can preliminarily realize the production process control of the quality of API, excipients and intermediates in the production process of Norfloxacin Capsules, and then control the quality of the final products. This technology has the advantages of fast speed, no damage to samples and green environmental protection.

Key words: near - infrared spectroscopy technology; Norfloxacin Capsules; process control; quick inspection; production process control

现行药品质量控制方法大多是按照已制定的质量标准对最终产品进行的符合性抽样检验，但存在检验项目有限而无法保证药品整体质量，检验方法多具有破坏性而无法覆盖全部样品，检验存在滞后性等问题。因此，研究和发展过程分析技术进行药品质量实时监测和控制，是当前我国制药企业需优先解决的问题之一[1-5]。近红外光谱（NIR）由于具有穿透力强、不破坏样品、环保，以及适用于定性定量分析、可通过光纤远距离在线检测等特点，在国外已逐渐发展为普遍应用的过程控制技术[6-9]。但受政策导向、资金实力、技术支持等因素限制，国内尚无药厂真正将近红外技术用于药品生产过程的质量监控。为此，本研究中借助某企业生产基地优势，以诺氟沙星胶囊为突破点，针对其原料、辅料、中间体及终产品建立NIR库、一致性检验定性模型和定量模型，以控制全生产过程中诺氟沙星胶囊质量，并应用于该企业实际生产过程中各个环节样品的检测，为初步实现原料、辅料的在线验收，混匀过程的实时监控，以及终端产品的质量控制提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Matrix - F型近红外光谱仪，配有1.5 m长固体光纤探头测样附件，铟镓砷（InGaAs）检测器，OPUS 5.5光谱分析软件（德国Bruker公司）；2030C型高效液相色谱仪，配有DAD检测器（日本Shimadzu公司）；BP211D型电子分析天平（德国Sartorius公司）。

1.2 试药

诺氟沙星胶囊50批，诺氟沙星原料、3种辅料（十二烷基硫酸钠、羧甲淀粉钠、玉米淀粉）、中间体各20批，明胶空心胶囊200粒，均由金花企业（集团）股份有限公司西安金花制药厂提供。用于模型验证的其他企业的诺氟沙星胶囊样品均购自市场。

2 方法与结果

2.1 光谱采集

采用漫反射测量法，用固体光纤（取原料、辅料、中间体均插入取样袋，片剂抵住片芯）直接检测样品NIR。光谱扫描范围为12 000 ~ 4 000 cm^{-1}，分辨率为8 cm^{-1}，扫描64次，每批样品测定6次。定性模型使用原始光谱建模，定量模型使用平均光谱建模。

2.2 模型建立与质量控制

2.2.1 原料、辅料及中间体质量控制

模型建立：采用最大适形指数（*CI*）法建立一致性检验模型[10]。通过计算参考光谱在每个波长点i处吸光度的平均值（$A_{r,i}$）和标准偏差σ（$\sigma_{r,i}$），将每个波长点的平均值 ± *CI*限度倍数的σ作为可信区间，计算待测光谱在该波长点处的吸光度（$A_{s,i}$），按公式 $CI_i = (A_{s,i} - A_{r,i}) / \sigma_{r,i}$ 计算待测光谱的*CI*值（CI_i）并与之前设定的*CI*限度比较，判断待测光谱与参考光谱是否具有一致性。分别以西安金花制药厂提供的诺氟沙星原料、十二烷基硫酸钠、羧甲淀粉钠、玉米淀粉及中间体各10批的原始NIR建立一致性检验定性模型[11]。原料、辅料及中间体的NIR见图1，建模参数见表1。

模型验证：分别以不同生产企业的诺氟沙星原料、辅料分别对建立的诺氟沙星原料、十二烷基硫酸钠、羧甲淀粉钠及玉米淀粉一致性检验定性模型进行验证；采用不同取样时间的中间体对所建立的中间体模型进行验证。结果见图2。结果显示，所建立的模型均可有效区分不同生产企业的诺氟沙星原料、辅料及混合过程中不同时间段的中间体，可用于该企业原料、辅料的验收及中间体的质量控制，实现原料、辅料的在线验收；混匀过程的实时监控，节省时间、人力和物力成本。

2.2.2 诺氟沙星胶囊质量控制

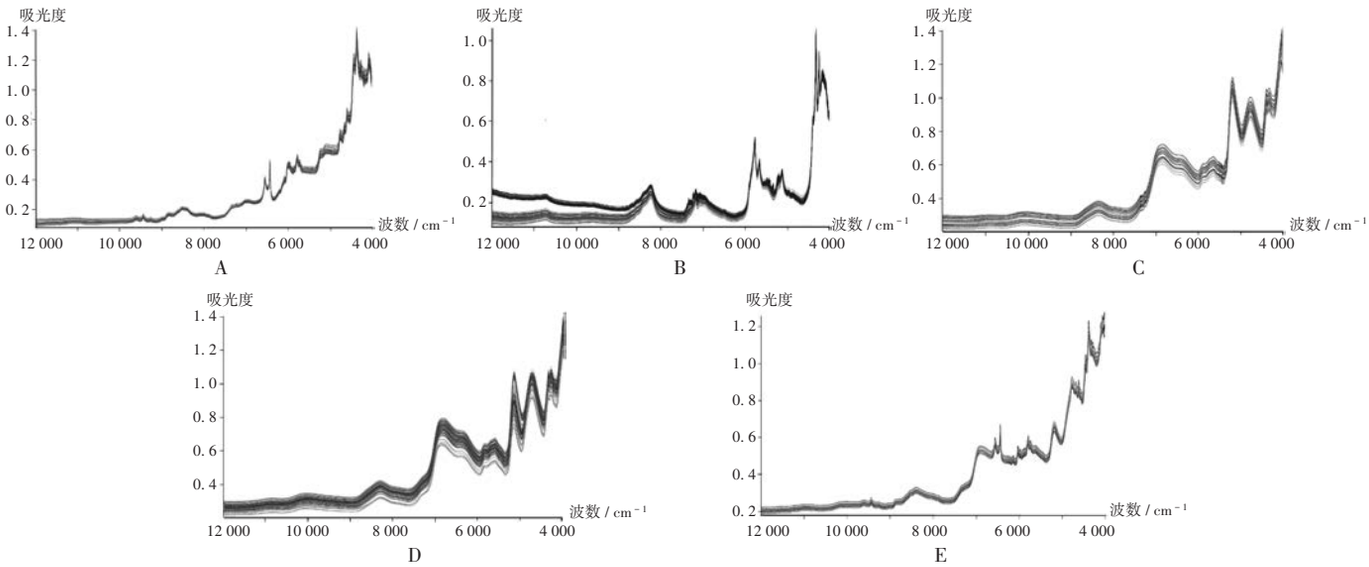
一致性检验定性模型：模型建立同2.2.1项。诺氟沙星胶囊NIR见图3，一致性检验模型验证结果见图4。

2.2.3 定量模型

选用OPUS 5.0光谱分析软件及附带的QUANT2软件包，基于偏最小二乘法（PLS）定量原理建立定量模型[12-13]，采用交叉验证均方根误差（*RMSECV*）评价模型准确性。其公式如下。

$$RMSECV = \sqrt{\sum_{i=1}^{N_C} \frac{(\hat{Y}_{CVi} - Y_i)^2}{N_C}}$$

式中，N_c、Y_{CVi}和Y_i分别表示校正集样品数量及交叉验证中样品i的预测值和真实测定值。依据2020年版



A. 诺氟沙星原料　B. 十二烷基硫酸钠　C. 羧甲淀粉钠　D. 玉米淀粉　E. 中间体

图1　样品的原始近红外光谱图

A. API of norfloxacin　B. Sodium dodecyl sulfate　C. Sodium carboxymethyl starch　D. Corn starch　E. Intermediates

Fig. 1　The origin NIR spectrogram of samples

表1　一致性检验定性建模参数

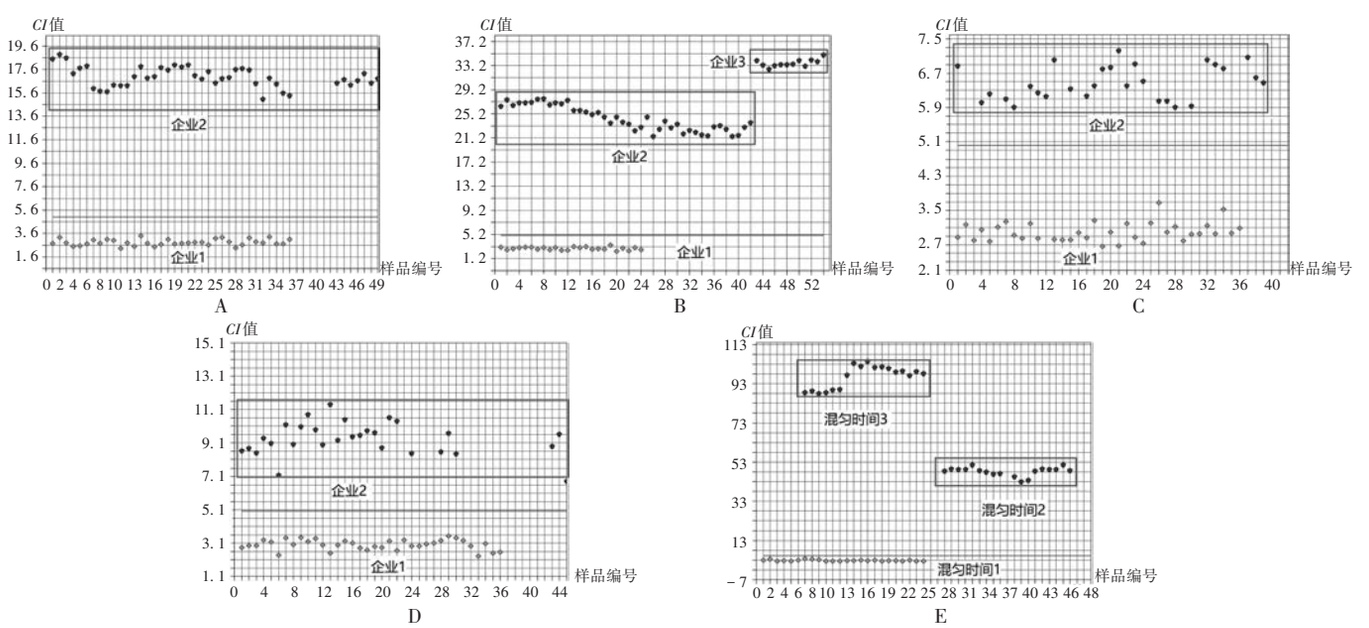
Tab. 1　The parameters of consistency test qualitative model

项目	参数
谱段范围	9 000～7 500 cm^{-1}, 6 900～5 600 cm^{-1} & 5 000～4 250 cm^{-1}
光谱预处理	二阶导＋适量归一化
平滑点数	13
*CI*值	5

《中国药典(二部)》高效液相色谱法、外标定量法测定。西安金花制药厂提供的50批样品,每批样品测定6次,求其平均光谱作为建模光谱。样品的平均光谱见图5,最优模型参数见表2,内部交叉验证结果见图6。

2.2.4　定量模型准确性验证

选取未参与建模的西安金花制药厂20批诺氟沙星胶囊验证模型准确性。通过比较NIR预测值与真实值的偏差及将预测值与真实值在95 %的置信区间内进行配



A. 诺氟沙星原料　B. 十二烷基硫酸钠　C. 羧甲淀粉钠　D. 玉米淀粉　E. 不同混匀时间中间体

图2　原料、辅料及中间体一致性检验定性模型

B. API of norfloxacin　B. Sodium dodecyl sulfate　C. Sodium carboxymethyl starch　D. Corn starch　E. Intermediates with different mixing time

Fig. 2　Consistency test qualitative model of API, excipients and intermediates

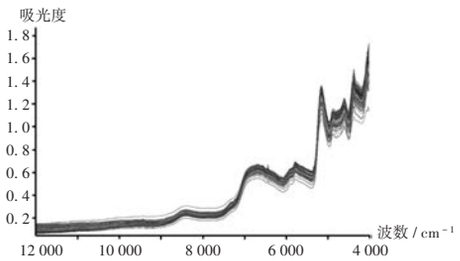


图3 诺氟沙星胶囊近红外光谱图

Fig. 3 The NIR spectrogram of Norfloxacin Capsules

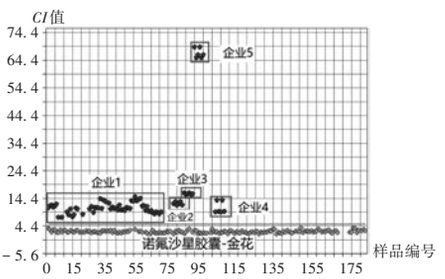
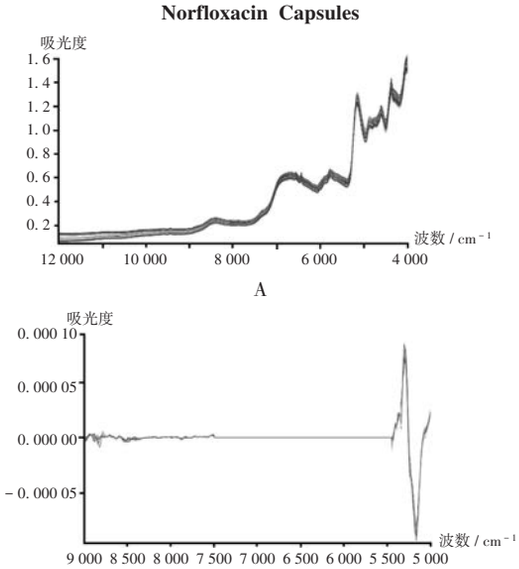


图4 诺氟沙星胶囊一致性检验定性模型验证

Fig. 4 Validation test for consistency test qualitative model of Norfloxacin Capsules



A. 建模原始光谱 B. 二阶导数化处理后的光谱

图5 诺氟沙星胶囊近红外定量建模光谱

A. Origin NIR spectrogram of model B. Spectrogram pretreated by second derivative

Fig. 5 NIR spectrogram of quantitative model of Norfloxacin Capsules

表2 多次优化确定最优模型参数

Tab. 2 Parameters of the optimal model by the multiple optimization

参数	数值
批数	50
光谱	300(50×6)
含量范围[%(mg/mg)]	45.03~49.05
谱段范围/cm⁻¹	6 102~5 446, 4 602~4 297
光谱预处理	二阶导数(SD)
*Rank*值	5
R^2(%)	94.4
RMSECV(%)	0.22

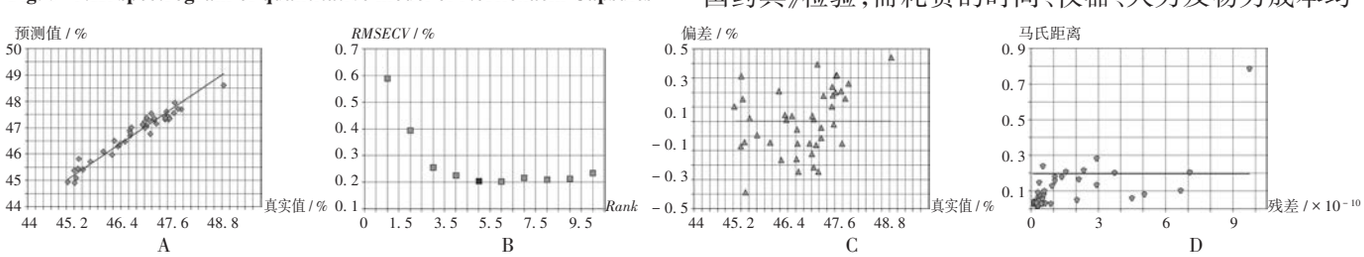
对*t*检验,评价模型准确性。结果见表3。可见,NIR预测值与真实值相比相对偏差较小(0.03%~0.64%,平均0.27%)。近红外快检方法的偏差上限要求通常为5%,可见,本试验中,所建立的诺氟沙星胶囊定量模型对该企业的样品预测准确性良好,可用于日常质量控制。进一步将验证集预测值与真实值进行配对*t*检验,在95%的置信区间内,$P = 0.636 > 0.05$,表明本次建模的预测结果与《中国药典(二部)》中的方法无显著差异。验证得知,试验所建立的NIR定量模型可对该企业的诺氟沙星胶囊实现终端的定性、定量检测,仅需测定未知样品的NIR,数分钟便可得知含量。与采样送去实验室检测的传统方法比较,省去了大量的人力、物力及时间成本,实现了诺氟沙星胶囊质量的实时控制。

2.3 生产工艺优化

通过建立近红外在线分析方法,最终可实现生产工艺的优化。本研究中采用便携式光纤采样的近红外光谱仪,操作方便,将光纤探头直接接入物料桶,便可实时采集样品的NIR光谱,远程建模和测定样品的性质数据,大大减少了人员、仪器、试剂、时间成本。优化的生产工艺见图7。

3 讨论

近年来,随着制药行业的迅速发展及药品监管力度的加大,成分不符的假药越来越少,但冒充其他知名品牌药的事件屡有发生。诺氟沙星胶囊按2020年版《中国药典》检验,需耗费的时间、仪器、人力及物力成本均



A. 预测值与真实值 B. *RMSECV*与*Rank* C. 偏差与真实值 D. 马氏距离与残差

图6 内部交叉验证结果图

A. Predicted value and real value B. *RMSECV* and *Rank* C. Deviation and real value D. Mahalanobis distance and residual

Fig. 6 Results of internal cross validation

表 3 模型对未知样品的预测结果

Tab. 3 Prediction results of the model for unknown samples

样品编号	真实值（%）	NIR 预测值（%）	偏差（%）	相对偏差（%）
1	45.30	45.39	-0.09	0.19
2	45.03	44.95	0.08	0.19
3	45.32	45.59	-0.27	0.60
4	46.18	46.03	0.15	0.32
5	45.20	45.32	-0.12	0.26
6	45.62	45.66	-0.04	0.09
7	45.25	45.14	0.12	0.25
8	45.43	45.41	0.02	0.04
9	45.21	44.99	0.22	0.48
10	45.95	46.06	-0.11	0.25
11	46.33	46.30	0.03	0.07
12	46.51	46.47	0.04	0.08
13	46.37	46.36	0.01	0.03
14	46.62	46.82	-0.20	0.43
15	47.77	47.60	0.17	0.36
16	46.23	46.46	-0.23	0.50
17	46.67	46.97	-0.30	0.64
18	46.64	46.69	-0.05	0.11
19	47.96	47.78	0.18	0.38
20	47.53	47.46	0.07	0.16

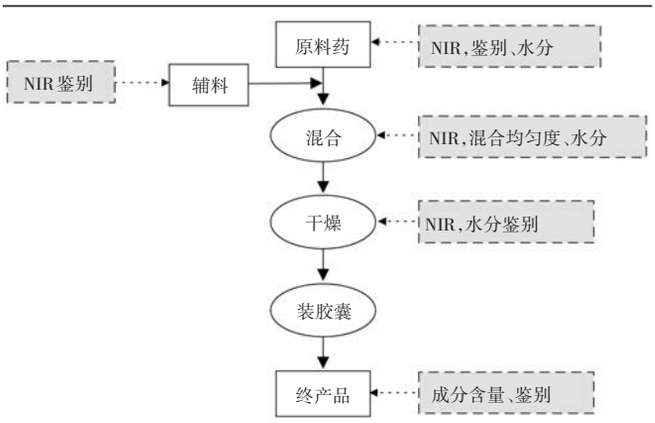


图 7 近红外在线控制工艺图

Fig. 7 Flow chart of online NIR control

较高，采用 NIR 法建立针对西安金花制药厂的诺氟沙星胶囊一致性检验定性模型，不仅可鉴别真伪，还可有效区分其他厂家的诺氟沙星胶囊，保护自己的品牌，实现在终端快速控制产品质量。同时，为了突出活性成分的信息，建立准确、稳健的 NIR 校正模型，基于光谱预处理方法及谱段选择的理论[14-16]，比较内部交叉验证、模型稳健性理论[17]及 OPUS 软件自动优化的结果，经多次优化，确定最优模型。

本研究中通过 NIR 分析技术，以西安金花制药厂的诺氟沙星胶囊为样品，从原料及辅料的验收、中间体混匀过程控制到终产品诺氟沙星胶囊的定性、定量分析，全面控制了诺氟沙星胶囊生产过程。试验采用便携式近红外光谱仪和固体光纤采样，便于移动，适用于生产车间、实验室多场所分析，耐用性好，分析速度快，不破坏样品，不使用有机溶剂，绿色环保，实时控制产品质量。

参考文献

[1] 王小亮，傅 强，绳金房，等. 近红外光谱技术在制药过程分析中的应用进展[J]. 西北药学杂志，2009，24(3)：228-230.

[2] PANZITTA M，CALAMASSI N，SABATINI C，et al. Spectrophotometry and pharmaceutical PAT / RTRT：Practical challenges and regulatory landscape from development to product lifecycle[J]. Int J Pharm，2021，601：120551.

[3] TRAMPUŽ M，TESLIĆ D，LIKOZAR B. Process analytical technology - based (PAT) model simulations of a combined cooling，seeded and antisolvent crystallization of an active pharmaceutical ingredient (API)[J]. Powder Technol，2020，366：873-890.

[4] RIOLO D，PIAZZA A，COTTINI C，et al. Raman spectroscopy as a PAT for pharmaceutical blending：Advantages and disadvantages[J]. J Pharmaceut Biomed，2018，149：329-334.

[5] WAHL PR，TREFFER D，MOHR S，et al. Inline monitoring and a PAT strategy for pharmaceutical hot melt extrusion[J]. Int J Pharm，2013，455(1/2)：159-168.

[6] ALAM MA，LIU Y，DOLPH S，et al. Benchtop NIR method development for continuous manufacturing scale to enable efficient PAT application for solid oral dosage form[J]. Int J Pharm，2021，601：120581.

[7] COLÓN YM，FLORIAN MA，ACEVEDO D，et al. Near Infrared Method Development for a Continuous Manufacturing Blending Process[J]. J Pharm Innov，2014，9(4)：291-301.

[8] CORREDOR CC，LOZANO R，BU X，et al. Analytical Method Quality by Design for an On-Line Near-Infrared Method to Monitor Blend Potency and Uniformity[J]. J Pharm Innov，2015，10(1)：47-55.

[9] JIANG C，QU HB. A comparative study of using in-line near-infrared Spectra，ultraviolet spectra and fused spectra to monitor Panax notoginseng adsorption process[J]. J Pharm Biomed Anal，2015，102：78-84.

[10] 冯艳春，胡昌勤. 建立近红外方法用于阿莫仙胶囊流通环节的质量监测[J]. 中国药事，2016，30(11)：1123-1131.

[11] 闵 祺，蔺 娟，张学博，等. 多烯酸乙酯软胶囊近红外光谱法一致性评价模型研究[J]. 药物分析杂志，2015，35(9)：1683-1689.

[12] 王小亮，苏 珂，张秉华，等. 右旋糖酐 40 氯化钠注射液近红外快速定量方法的建立[J]. 药物分析杂志，2018，38(3)：527-533.

[13] 刘雪松，陈佳善，陈国权，等. 近红外光谱法结合自动化控制系统在感冒灵颗粒浓缩过程中的在线检测技术研究[J]. 药学学报，2017，52(3)：462-467.