

· 技术研究 ·

药包材双向拉伸聚丙烯真空镀铝流延聚丙烯复合膜 近红外光谱快速鉴别方法研究

张银花¹, 刘绪平^{1*}, 易巧¹, 李景莲² (1. 江西省药品检验检测研究院, 江西省药品与医疗器械质量工程技术研究中心, 南昌 330029; 2. 南京军区南昌药品器材供应站, 南昌 330029)

摘要 目的: 建立双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯复合膜的近红外光谱快速鉴别方法。方法: 采用近红外光谱仪, 对26批复合膜的正、反面光谱分别建立聚类分析、一致性检验及相关系数模型。结果: 通过聚类分析与一致性检验, 参考样品与验证样品得到了很好的区分; 通过相关系数分析, 参考样品相关系数均在阈值98%以上, 不同材质的验证样品相关系数均低于阈值98%。结论: 通过采用其他4种不同材质样品, 包括双向拉伸聚丙烯/聚酯/聚乙烯复合膜、聚酯/镀铝/聚乙烯复合膜、聚酯/镀铝聚酯/聚乙烯复合膜、非参考样品材质的复合膜样品, 对模型的验证结果来看, 本方法快速、准确, 可用于对双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯材质复合膜的快速筛查。

关键词: 药品包装材料; 双向拉伸聚丙烯; 真空镀铝流延聚丙烯; 近红外; 快速鉴别

中图分类号: R917; TB489 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)08-0925-08
doi:10.16153/j.1002-7777.2017.08.016

Study on Rapid Identification Method of Near Infrared Spectrum of Two-way Stretch Polypropylene Vacuum Aluminum Plating Cast Polypropylene Composite Membrane

Zhang Yinhua¹, Liu Xuping^{1*}, Yi Qiao¹, Li Jinglian² (1. Jiangxi Institute for Drug Control, Jiangxi Provincial Engineering Research Center for Drug and Medical Device Quality, Nanchang 330029, China; 2. Nanchang Pharmaceutical Equipment Supply Station of Nanjing Military Region, Nanchang 330029, China)

Abstract Objective: To establish a rapid identification method of near infrared spectrum of two-way stretch polypropylene/vacuum aluminum plating cast polypropylene composite membrane (thereinafter were named reference samples). **Methods:** The clustering analysis, consistency test and correlation coefficient model of the positive and reverse spectrums of the 26 batches composite membrane were set up by using the near infrared spectrometer. **Results:** The reference samples and the verification samples was well sorted by using the clustering analysis and consistency test. The correlation coefficient of reference samples was above 98% of the threshold value by using correlation coefficient analysis. The correlation coefficient of different verification samples was below 98% of the threshold value. **Conclusion:** This method was rapid, accurate and could be used for rapid screening of the two-way stretch polypropylene / vacuum aluminum plating cast polypropylene composite

基金项目: 江西省食品药品监督管理局科技计划: 基于近红外光谱和拉曼光谱技术的化学药品基本药物目录品种快速检测技术研究(编号2015YP06)

作者简介: 张银花, 硕士, 主管药师; E-mail: zhangyh1002@126.com

通信作者: 刘绪平, 硕士, 副主任药师; E-mail: shanyezao@yeah.net

membranes based on the verification results of the model using four different samples, including two-way stretch polypropylene / Polyester / PE composite membrane, polyester / aluminized / polyethylene composite membrane, polyester / aluminum plated polyester / PE composite membrane, and a composite membrane of non reference sample material (batch number 1116).

Keywords: medicine packing material; two-way stretch polypropylene; vacuum aluminum plating cast polypropylene composite membrane; near infrared; rapid identification

药品包装最重要的“使命”是确保药品在储存和使用期内不发生变质和失效,即确保药品的安全性。药包材是指直接接触药品的包装材料和容器,是药品不可分割的一部分。它的质量好坏,直接影响着药品质量,关系到公众用药安全。双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯复合膜是一种口服制剂常用的药品包装材料,系双向拉伸聚丙烯(BOPP)与真空镀铝流延聚丙烯(VMCPP)通过黏合剂复合而成的膜,它的质量同样也直接影响着口服药品的质量安全。

近红外(near-infrared, NIR)分析技术是一种快速、无损、环保的分析方法。NIR与化学计量学的完美结合,使其逐渐被药物分析领域所采用^[1-3],在筛查假劣药品方面发挥了独到的优势,NIR技术被认为是筛查假劣药品强有力的工具之一^[4]。从文献报道来看,应用NIR技术可以分析的药品涉及化学药^[5]、抗生素^[6]及大量的中成药^[7]、中药材和饮片^[8]等;然而,鲜有NIR技术应用于药包材的文献报道。本文特将NIR技术应用于药包材双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯复合膜的研究。

本文利用近红外光谱快速鉴别技术,建立了该品种的近红外光谱相关系数快速鉴别模型,可

以快速、准确地对该品种进行筛查,能较好地双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯复合膜与其他不同材质的复合膜样品区分开来,利用药品快检车即可现场实现对上述材质药包材的快速筛查,为监管部门对药包材质量的日常监督提供有力的技术支撑;同时,也为药品检验机构及生产企业建立其他药包材品种的近红外光谱快速鉴别模型提供方法借鉴。

1 仪器

MPA近红外光谱仪(德国BRUKER光谱仪器公司)、配有光纤探头和积分球测样附件、OPUS 5.0光谱分析软件。

2 样品

建模样品:双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯复合膜21批(编号分别为1101、1102、1104-1122,其中1116号被检验确证为其他材质),均为本单位2015年度国家抽验品种,来源于全国18家生产企业。验证样品:双向拉伸聚丙烯/聚酯/聚乙烯复合膜3批(编号分别为0215、0216、0217)、聚酯/镀铝/聚乙烯复合膜1批(编号为1158)、聚酯/镀铝聚酯/聚乙烯复合膜1批(编号为1163),均为本单位2015年监督抽验样品。详细信息见表1。

表1 样品信息表

品种名称	编号	产地	批号	规格
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1101	江苏无锡	1504063	120 mm*0.055 mm
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1102	湖南长沙	20150105303	140*0.055 mm
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1104	云南昆明	2015-07-587	160 mm
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1105	江西南昌	201508022	/
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1106	江西南昌	1505027	14 cm*5.5C
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1107	广东潮州	20150728	/

续表 1

品种名称	编号	产地	批号	规格
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1108	四川成都	15080502	140 [±] 0.045 mm
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1109	四川成都	/	140 [±] 0.065 mm
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1110	云南昆明	2015-08-700	140 mm
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1111	广东潮州	150701	/
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1112	广东潮州	20150715	/
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1113	广东潮州	150429	/
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1114	广东潮安	20141014	/
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1115	河南林州	15031368	130 [±] 0.055 mm
其他材质	1116	河南林州	15052818	880 [±] 0.65 mm
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1117	浙江杭州	201508168	150 mm
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1118	浙江长海	CH01067-1	140 mm
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1119	江西南昌	20150713	13 cm
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1120	江西南昌	20150703	13 cm
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1121	湖北武汉	YB15080003	/
双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯药品包装用复合膜	1122	云南昆明	150277R	160 mm [*] 120 mm
双向拉伸聚丙烯/镀铝聚酯/聚乙烯药品包装用复合膜	0215	宜春樟树	20141222	/
双向拉伸聚丙烯/镀铝聚酯/聚乙烯药品包装用复合膜	0216	宜春樟树	20141224	/
双向拉伸聚丙烯/镀铝聚酯/聚乙烯药品包装用复合膜	0217	宜春樟树	20141226	/
聚酯/镀铝/聚乙烯复合膜	1158	陕西西安	1507141	80 mm
聚酯/镀铝聚酯/聚乙烯复合膜	1163	江西南昌	20150910-1	160 × 93 mm

3 方法与结果

3.1 近红外光谱的采集

光谱采集条件：以仪器内置背景为参比，波数范围12000 ~ 4000 cm^{-1} ，分辨率8 cm^{-1} ，扫描次数32次，每个样品重复测定3次。采用光纤探头、积分球测定方式，对上述双向拉伸聚丙烯/真空镀铝

流延聚丙烯复合膜分别采集样品的NIR漫反射原始光谱图并进行比对，具体见图1、图2。结果显示，以光纤测样方式得到的光谱吸收信号微弱，背景噪音干扰较大，特征吸收峰不明显；故而采用积分球测定方式采集上述26批样品的原始光谱。各材质光谱分别见图3 ~ 10。

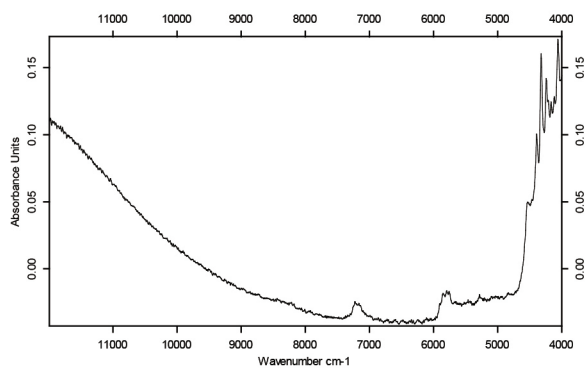


图1 光纤测样图

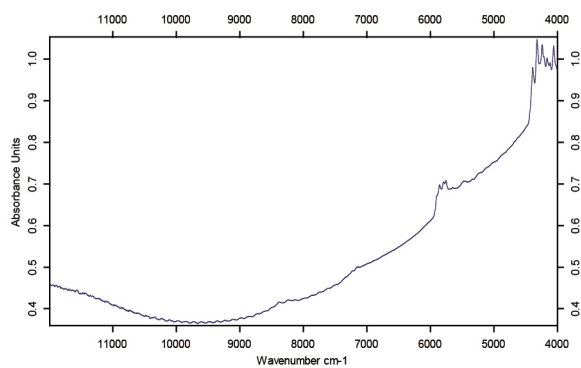


图2 积分球测样图

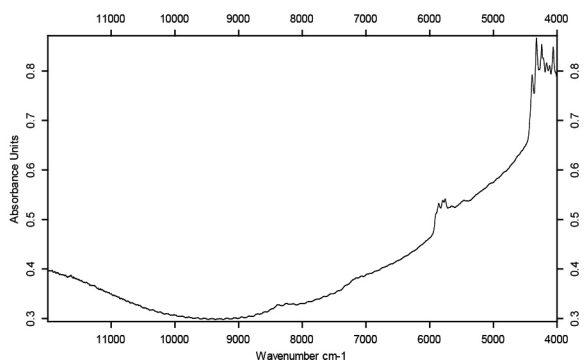


图3 1101、1102、1104-1115、1117-1122号样品正面

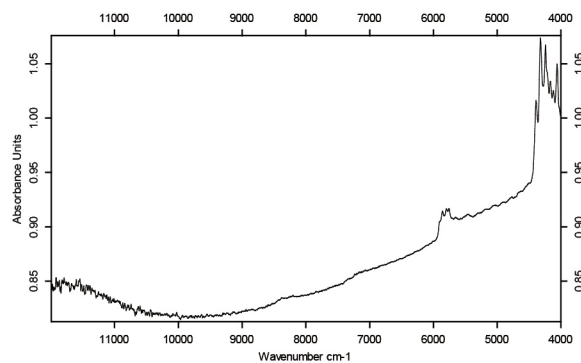


图4 1101、1102、1104-1115、1117-1122号样品反面

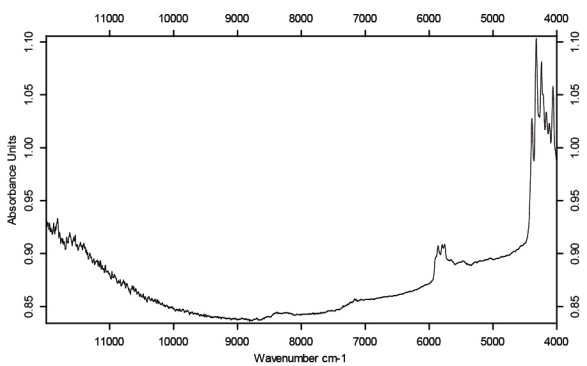


图5 0215、0216、0217号验证品正面

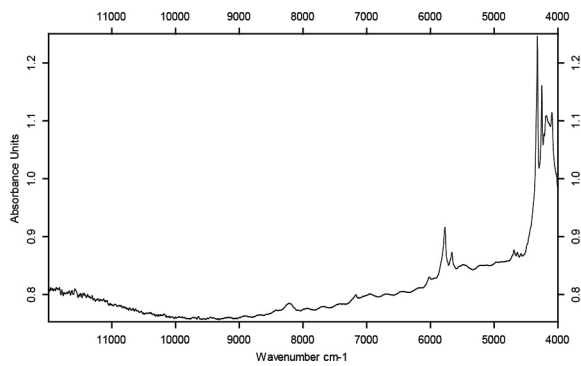


图6 0215、0216、0217号验证品反面

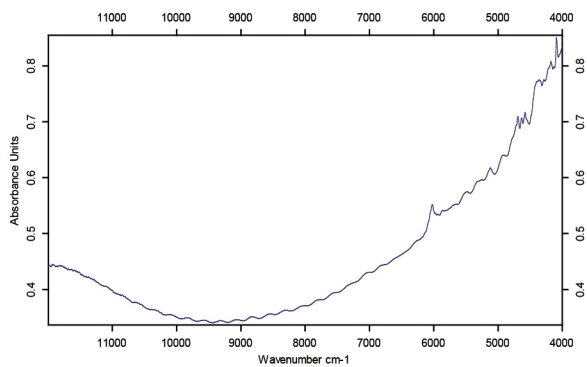


图7 1163号验证品正面

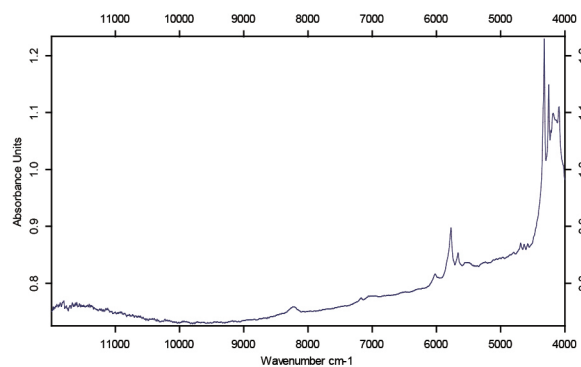


图8 1163号验证品反面

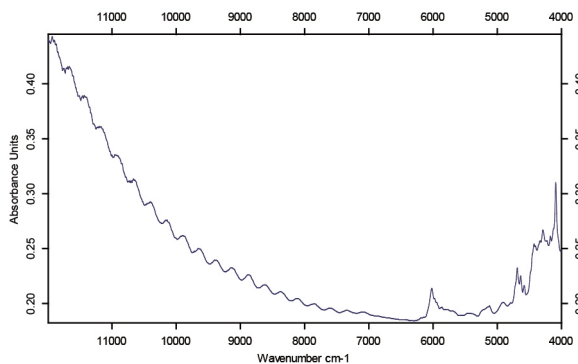


图9 1158号验证品正面

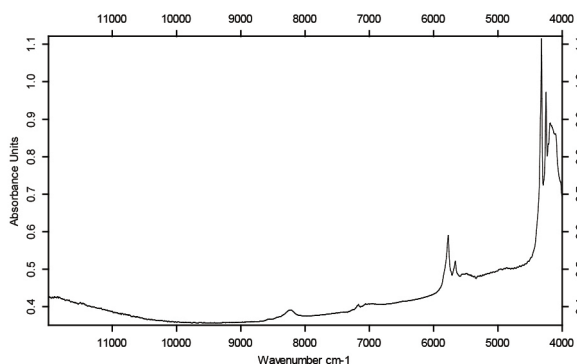


图10 1158号验证品反面

3.2 聚类分析模型的建立

选取上述26批不同材质样品的正面和反面原始光谱分别建立聚类分析模型, 经过采用不同预处理参数反复验证, 最终分别确定了正、反模型的聚

类分析参数。结果显示, 双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯复合膜与其他材质能较好分离。模型参数、验证结果分别见表2、图11。

表2 聚类分析模型参数

模型参数	正面光谱模型	反面光谱模型
预处理方法	一阶导数 + 矢量归一化, 9点平滑	二阶导数 + 矢量归一化, 9点平滑
谱段范围	8000 ~ 4000cm ⁻¹	8000 ~ 4000cm ⁻¹

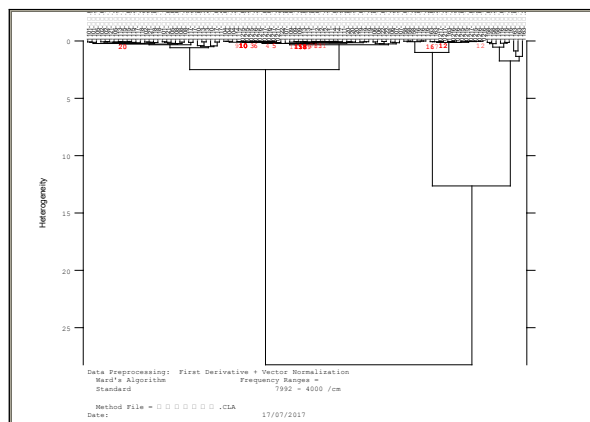
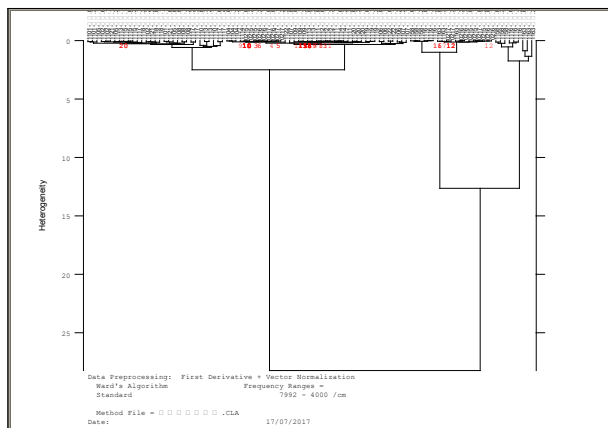


图11 正面模型结果(左) + 反面模型结果(右)

3.3 一致性检验模型的建立

3.3.1 正面光谱模型

选取10批双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯复合膜(编号分别为1101、1102、1104、1105、1109、1110、1112、1113、1114、1117)的正面原始光谱作为参考光谱, 把剩余的16批同材质和不同材质样品的正面原始光谱及所有26批样品的反面原始光谱都作为测试光谱。采取一阶导数+矢量归一化, 25点平滑, 谱段范围8000 ~

4000 cm⁻¹, CI值为7作为模型参数。验证结果显示, 剩余10批同材质的正面光谱均在范围内, 其他4类不同材质(编号分别为1116、1158、1163、0215、0216、0217)的正、反面光谱均不在范围内(因0215、0216、0217三批样品正面具有相同材质, 故0215、0216、0217的正面光谱显示与参考光谱材质相同)。然而, 上述20批同材质的反面光谱有13批样品不在范围, 因此考虑建立了反面模型, 以补充正面模型的不足。

3.3.2 反面光谱模型

选取8批双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯复合膜(编号分别为1101、1105、1107、1110、1111、1113、1115、1120)的反面原始光谱作为参考光谱,把剩余的18批同材质和不同材质样品的反面原始光谱及所有26批样品的正面原始光谱都作为测试光谱,采取二阶导数,9点平滑,谱段范围 $8000 \sim 4000 \text{ cm}^{-1}$,CI值为7作为模型参数。验证

结果显示,剩余12批同材质的反面光谱均在范围内,其他4类不同材质(编号分别为1116、1158、1163、0215、0216、0217)的正、反面光谱及上述20批同材质的正面光谱均不在范围内。因此,反面光谱模型能很好地把双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯复合膜与其他4类不同材质区分开来。验证结果见图12。

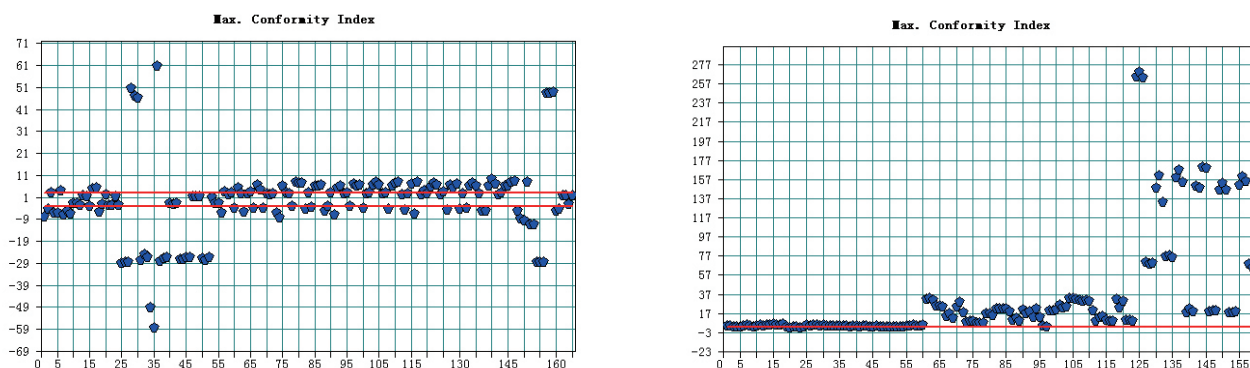


图12 正面模型验证结果(左)+反面模型验证结果(右)

3.4 相关系数模型的建立

3.4.1 模型参数的确定

选取1批双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯复合膜(编号为1101)的正、反面原始光谱分别作为参考光谱,其余25批同材质和不同材质样品的正、反面光谱作为测试光谱,正、反模型均采用二阶导数,9点平滑,谱段范围 $8000 \sim 4000 \text{ cm}^{-1}$,以阈值98%作为模型参数。

3.4.2 模型的验证及结果

正面模型验证结果显示,同材质的19批样品

正面光谱相关系数均在98%以上,其他4类不同材质的正、反面光谱相关系数均在98%以下(因0215、0216、0217三批样品正面具有相同材质,故其相关系数也在98%以上),这同样说明所建立的正面光谱模型适用性较强、准确度较高。反面模型验证结果显示,同材质的19批样品反面光谱相关系数均在98%以上,其他4类不同材质的正、反面光谱相关系数均在98%以下,同样证明了反面光谱模型具有较好的适用性。正、反模型验证结果见表3、表4。

表3 正面模型验证结果表

光谱名	相关系数 /%	光谱名	相关系数 /%	光谱名	相关系数 /%	光谱名	相关系数 /%
1101 反面	96.78	1115 正面	99.84	1109 反面	97.88	1116 正面	0.00
1102 正面	99.62	1117 正面	99.55	1110 反面	97.28	1116 反面	44.00
1104 正面	98.63	1118 正面	99.75	1111 反面	97.29	1158 正面	0.00
1105 正面	99.83	1119 正面	98.57	1112 反面	97.08	1158 反面	43.92
1106 正面	98.45	1120 正面	98.62	1113 反面	97.32	1163 正面	0.00
1107 正面	98.20	1121 正面	99.74	1114 反面	97.18	1163 反面	38.54

续表 3

光谱名	相关系数 /%	光谱名	相关系数 /%	光谱名	相关系数 /%	光谱名	相关系数 /%
1108 正面	99.75	1122 正面	98.74	1115 反面	97.25	0215 正面	98.81
1109 正面	98.90	1102 反面	97.25	1117 反面	97.49	0216 正面	98.80
1110 正面	99.43	1104 反面	97.16	1118 反面	96.83	0217 正面	98.88
1111 正面	98.92	1105 反面	97.66	1119 反面	97.26	0215 反面	39.71
1112 正面	98.92	1106 反面	97.41	1120 反面	97.10	0216 反面	39.58
1113 正面	99.18	1107 反面	97.75	1121 反面	96.92	0217 反面	39.30
1114 正面	98.94	1108 反面	97.19	1122 反面	97.18		

表 4 反面模型验证结果表

光谱名	相关系数 /%	光谱名	相关系数 /%	光谱名	相关系数 /%	光谱名	相关系数 /%
1101 正面	96.78	1115 反面	99.51	1109 正面	97.35	1116 正面	0
1102 反面	98.95	1117 反面	99.13	1110 正面	97.39	1116 反面	41.38
1104 反面	98.9	1118 反面	99.41	1111 正面	97.72	1158 正面	0
1105 反面	99.49	1119 反面	99.44	1112 正面	97.45	1158 反面	41.3
1106 反面	99.31	1120 反面	99.55	1113 正面	97.27	1163 正面	0
1107 反面	99.32	1121 反面	99.09	1114 正面	97.65	1163 反面	36.22
1108 反面	99.53	1122 反面	99.25	1115 正面	96.95	0215 正面	97.67
1109 反面	98.94	1102 正面	96.64	1117 正面	97.15	0216 正面	97.57
1110 反面	99.66	1104 正面	96.83	1118 正面	96.71	0217 正面	97.73
1111 反面	99.42	1105 正面	97.12	1119 正面	96.93	0215 反面	37.42
1112 反面	99.45	1106 正面	96.87	1120 正面	97.69	0216 反面	37.24
1113 反面	99.38	1107 正面	97.78	1121 正面	96.83	0217 反面	37.04
1114 反面	99.42	1108 正面	97.39	1122 正面	97.08		

4 讨论

1) 固体样品的近红外光谱采集常用两种方法, 即积分球法和光纤漫反射法, 其中积分球法在样品光谱扫描期间匀速旋转, 带动样品充分接受NIR光源的照射, 应用多次扫描的平均光谱作为最终输出, 从而能获得比光纤探头更高信噪比的

光谱^[9]。由于药包材的材质较薄, 透光率较高, 故采用积分球测样来采集样品的原始光谱为好。

2) 在样品光谱的采集过程中, 聚酯/镀铝聚酯/聚乙烯复合膜、聚酯/镀铝/聚乙烯复合膜的吸收信号较弱, 噪音波动较大, 可能与样品本身是透明材质、扫描时透光率较高有关。在快速鉴别过程

中, 通过将正、反两面光谱的相关系数模型综合分析利用, 能较好地把双向拉伸聚丙烯/镀铝流延聚丙烯复合膜与其他不同材质的品种区分开来。本方法快速、准确、省时、省力, 可用于快速筛查双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯复合膜。

3) 在建模谱段的选择过程中, 发现8000~12000 cm^{-1} 范围内光谱呈现锯齿状, 可能与样品的性质有关, 产生了衍射现象。

4) 近红外光谱法由于具有测量速度快、分析成本低、无污染、操作简单方便等特点^[10], 在药品检验工作中越来越被重视^[11-14]。通过建立不同模型, 可及时剔除不合格产品, 有效的指导厂家改善工艺, 提高产品质量。另外, 近红外光谱法也可以在中药制剂生产过程中快速准确的检测某些成分的含量, 帮助厂家实现在线质量控制^[15]。

参考文献:

- [1] 冯艳春, 胡昌勤. 近红外光谱法在药物分析中的应用[J]. 中国药事, 2003, 17(5): 312-316.
- [2] Laasonen M, Pulkkinen TH, Simard C, et al. Development and Validation of a Near-infrared Method for the Quantitation of Caffeine in Intact Single Tablets[J]. Anal Chem, 2003, (4): 750-754.
- [3] Blanco M, Coello J, Iturriaga H, et al. Development and Validation of a Near Infrared Method for the Analytical Control of a Pharmaceutical Preparation in three Steps of the Manufacturing Process[J]. Fresenius JA-nal Chem, 2000, 368(5): 534-536.
- [4] 张启明, 尹华, 黄海伟. 检查保健品中非法加入枸橼酸西地那非的调查与分析[J]. 药物分析杂志, 2002, 22(4): 4-7.
- [5] 黄雷, 闵琪. 利用近红外光谱法快速鉴别左炔诺孕酮片[J]. 中国医药指南, 2013, 11(32): 58-59.
- [6] 刘绪平, 冯艳春, 胡昌勤, 等. 头孢拉定胶囊剂通用性近红外定量分析模型的建立[J]. 药物分析杂志, 2008, 289(5): 339-342.
- [7] 闫研, 殷果, 王铁杰. 近红外光谱一致性检验模型快速鉴别益母草片[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(9): 27-28.
- [8] 黄必胜, 袁明洋, 余驰. 近红外特征谱段相关系数法快速鉴别真伪龙骨[J]. 中药材, 2014, 37(9): 1577-1582.
- [9] 张敏, 韩正洲, 严萍. 基于近红外漫反射光谱的鸡血藤药材定性分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化★专题讨论: 中药种质资源生物化学跨学科研究及其在南药中的实践, 2014, 16(7): 1491-1496.
- [10] 魏祥晖, 李玮. 应用近红外光谱法对环己酮含量进行快速测定[J]. 现代科学仪器, 2011, (2): 264-266.
- [11] 中国食品药品检定研究院. 国家药品计划抽验质量分析指导原则[S]. 2015.
- [12] 李敏, 毛丹卓, 杨永健. 近红外光谱技术在药物分析领域的应用[J]. 医药导报, 2016, 35(4): 374-379.
- [13] 冯艳春, 胡昌勤. 近红外技术在我国药品流通领域的应用进展[J]. 光谱学与光谱分析, 2014, 34(5): 1222-1228.
- [14] 孙梦溪, 刘蝉. 盐酸乙胺丁醇片近红外定量分析模型的建立[J]. 安徽医药, 2014, 18(10): 1857-1859.
- [15] 张媛媛, 张加宴. 近红外光谱法测定抗感泡腾片生产过程中绿原酸类化合物含量[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(4): 223-226.

(收稿日期 2016年6月29日 编辑 王萍)