

近红外 (FT-NIR) 光谱学

作者:

Ian Robertson

Jerry Sellors

珀金埃尔默公司, 英国



Spectrum Two N FT-NIR 近红外 光谱仪用于药品原料检测

前言

近红外 (NIR) 红外光谱法是材料生产质量检测过程中一重要测试方法, 尤其是在种

类众多原材料质量控制过程中。原材料样品可能为多种物理形态, 如液体、凝胶和固体等多种形态, 故原材料测试时, 仪器要能方便适用于测试不同形态原材料样品。

利用近红外光谱仪快速测试原材料样品近红外光谱图, 与已知原料近红外谱图比对, 确定样品主要成分或可能成分, 测试速度快, 方便快捷, 非常适用于产品质量控制过程中。

该应用报告主要介绍在符合 21 CFR 第 11 部分的规定的
前提下，利用 PerkinElmer Spectrum Two N™ FT-NIR 近
红外分光光谱仪，建立符合数据完整性规程的测试模型，
从而克服原材料测试过程中的多重挑战。近红外 (NIR)
光谱法是测试固体原材料样品优秀的测试方法，与其他
分析方法相比（例如拉曼光谱），近红外测试更快速、
更简单，样品无需前处理，直接通过玻璃瓶或者培养皿
作为反射采样附件，对样品无破坏。Spectrum Two N 近
红外光谱仪搭配 NIR 反射附件 (NIRM)，如图 1 所示。



图 1. 配备 NIR 反射附件的 Spectrum Two N

与可替代积分球附件相比，NIRM 具有以下显著的性能
优势：

- 通过可微小调控光学附件，确保高效率采集实验数
据，样品测试范围广，测试结果精确，同时方便数
据在不同仪器间的传递
- 优良光学器件确保光束的均匀一致性。
- 更低的杂散光，精确度更高
- 仪器内置稳定的标准样品
- 杂散光和参比校正，确保测试得到的吸收光谱图全
为样品吸收。

原材料样品近红外光谱图主要有合频峰和倍频峰两部
分组成，不同材料样品分别具有其独特的指纹谱峰，表
2 为三种原材料样品的近红外光谱图。利用软件自带数
据处理算法，通过与已有参比谱图比对来确定样品主
要成分。

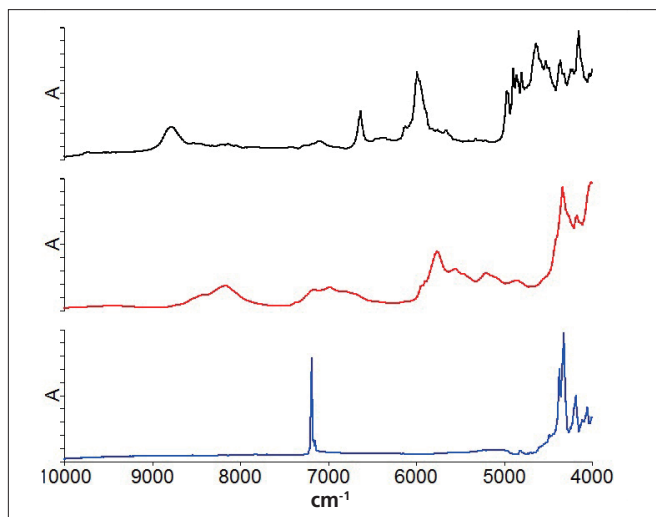


图 2. 原材料样品 NIR 光谱图，从上至下依次是双氯芬酸（黑色），泊
咯沙姆（红色），滑石（蓝色）

近红外光谱软件拥有多种可选数据计算处理方法，根据样
品复杂程度选择不同算法处理数据。对比 (Compare)™
算法是常用处理手段，通过对比算法计算未知样品近
红外光谱图与一系列已知化合物近红外光谱的相关系
数，给出样品与已知谱图的匹配系数（匹配系数 1 表示
100% 匹配，匹配系数 0 表示样品光谱与参考光谱无相
关性）。样品近红外光谱图测试时，需关注不同样品红
外指纹谱图细微差别。下列测试差异容易导致样品红外
谱图匹配时出现问题：

- 取样的重现性，如固体样品不均一导致两次测试结果的
偏差
- 基线波动
- 多次测试时噪音的不一致性

上述实验误差可以通过优化算法设置，尽量减小上述波
动带来的数据误差。通过算法优化，减小因仪器、样品、
空气环境带来的测试误差，提高样品光谱测试准确性和
精确性。

根据特定材料与参考材料的相关性以及参考材料中二
次匹配影响因素，对比算法设置了通过 / 未通过阈值，确
保准确测试原材料样品，避免因实验操作带来的测试误差。

软件独立建模分类法 (SIMCA) 是一种化学计量学方法，
它可以在参考光谱的集合范围内为特定材料建立数学模
型，区分不同样品间红外光谱图的细微变化。SIMCA 法
可以准确区分出不同纯度样品、不同批次样品以及因取
样不均一导致的红外光谱图的细微变化。

为了测试过程简单易操作，可以用软件自带宏为每一个
测试方法编制标准操作流程，如表 3 所示。

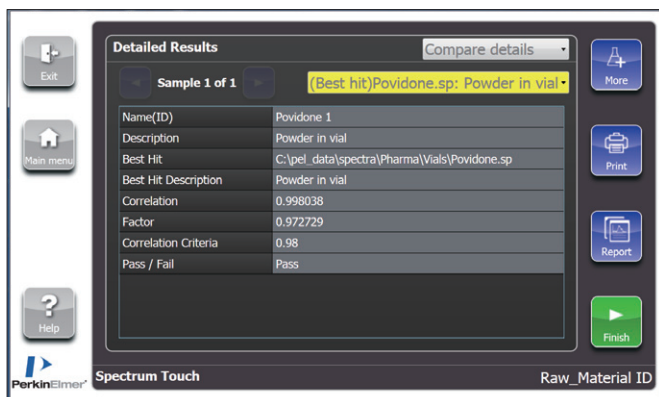


图 3. 原材料测试标准操作流程界面

(Spectrum Touch)™ ES 软件包括测试时所有操作步骤，知道用户完成仪器设置、数据采集、结果分析等整个测试过程。软件内置专业化数据处理模型，快速完成整个数据处理过程，即使无专业化学背景也可完成整个测试过程。Spectrum Touch™ ES 软件满足 21 CFR 第 11 部分的所有要求。

实验

针对不同原料样品测试，分别测试了大量样品近红外光谱图，针对不同样品分别进行数据处理，建立数据测试模型。

1. 测试了多达 34 种化学性质不同的固体原材料样品的近红外 (NIR) 光谱图，原材料“红外谱图库”包含少量几种活性物质 (AI)，其余均为辅料。这些原材料样品的化学性质不一样，其近红外 (NIR) 光谱图也不相同，利用软件对比算法 (Compare) 快速区分不同原材料样品。
2. 实验测试 7 种不同等级 Avicel® 样品，Avicel 为微晶状态的纤维素。上述材料的化学性质相同、物理性质不同，需用到更强大的算法 SIMCA 来区分各红外光谱图差异。
3. 对于测试失败样品进行二次确证。若出现部分原料样品比对测试失败，需进一步利用软件谱图库检索功能，检索商业谱图库进行二次检测确认。

表 2. 样品对比结果

样品名称	比对结果	相关值	区别值	通过 / 未通过
Avicel V1	Avicel	0.9993	0.0922	Pass
Avicel V2	Avicel	0.9993	0.0952	Pass
Avicel V3	Avicel	0.9991	0.0948	Pass
聚维酮 V1	聚维酮	0.9967	0.0804	Pass
聚维酮 V2	聚维酮	0.9980	0.0723	Pass
聚维酮 V3	聚维酮	0.9955	0.0698	Pass
抗坏血酸钙 V1	抗坏血酸钙	0.9980	0.5913	Pass
羟丙基甲基纤维素 V1	羟丙基甲基纤维素	0.9811	0.1534	Pass
硬脂酸镁 V1	硬脂酸镁	0.9965	0.0842	Pass

表 1. 样品测试

参数	数值
仪器	Spectrum Two N FT-NIR
样品测试	NIR 反射模式，样品置于一次性玻璃瓶中
光谱分辨率	8cm-1
扫描时间	40 秒
校正	AVI, 大气校正, 杂散光校正, 参比校正

实验 1. 采用对比 (compare) 测试不同原材料样品

测试 34 种不同粉末状原材料样品的近红外反射光谱图，作为对比原材料识别方法的参考光谱库。另外测试九种独立原材料样品红外光谱图，分别包含不同批次的三种聚维酮样品，不同批次的三种 Avicel® 样品，和抗坏血酸钙、羟丙基甲基纤维素和硬脂酸镁各一个样品。上述原材料样品来自于不同的供应商，五种原材料样品近红外光谱见图 4。比对成功 / 失败阈值设为 0.98，最小辨识因子为 0.05。

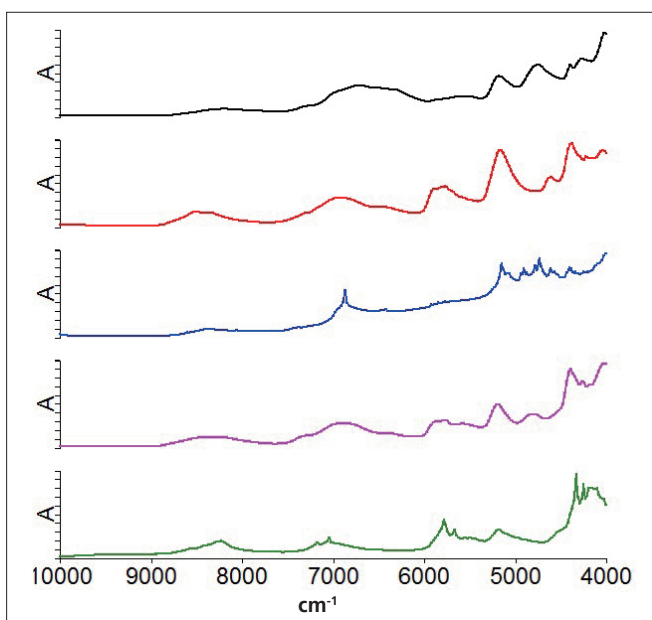


图 4. 样品近红外光谱; 从上至下依次是: Avicel®、聚维酮、抗坏血酸钙、羟丙基甲基纤维素、硬脂酸镁

表 3. Avicel 复测对比结果

样品	Avicel 1	Avicel 2	Avicel 3	Avicel 4	Avicel 5	Avicel 6	Avicel 7	Avicel 8	Avicel 9	MEAN	STD DEV
相似度	0.99837	0.99843	0.99826	0.99836	0.99825	0.99826	0.99817	0.99819	0.99837	0.99829	9.1206E-05

所有材料比对结果均超过设定的相关值和区别值的阈值，比对结果为通过。上述原材料样品的化学性质不同，通过近红外光谱图和对比算法可以轻松识别出各种材料。

进一步分别测试三个批次同一等级 Avicel® PH10 样品，验证上述结果。取每批次的样品放置于玻璃瓶振荡混合均匀，每个样分别取三份放入近红外光谱仪上测试。上述 9 份样品测试结果见表 3，结果显示对于微小变化样品，测试结果重复性好。

实验 2、相似样品近红外测试

Avicel® PH 原料因 PH 适中，是广泛应用于医药原料的一类微晶纤维原料，它具有良好的压缩性，可用于压缩片剂生产和湿法颗粒生产过程中。Avicel® PH 有多种不同等级原料，例如 PH101、PH102、PH103、PH301 和 PH302，主要区别在于颗粒大小和水分含量。选择适当等级原料对于保证片剂生产过程中压缩性和对水份敏感药品生产过程中水份含量控制显得非常重要。不同等级 Avicel® 原料化学性质完全相同，其近红外 (NIR) 光谱几乎一样，通过红外光谱图区分不同等级原料有一定难度。但是样品近红外光谱图会受样品颗粒大小和水分含量影响，其指纹谱图会存在一定差别。首先测试一系列不同等级的 Avicel® PH 样品近红外 (NIR) 光谱图，建立 SIMCA 模型。不同等级的 Avicel®：PH101、PH102、PH103、PH105、PH113、PH301 和 PH302，分别取三份样品测试。将上述不同等级样品放在 NIRM 平台上测试，每个样品测试 3 次，最终每个等级样品得到 9 份近红外光谱图，上述 7 个等级样品最终得到 63 张近红外光谱图。所有样品的光谱图见图 5。

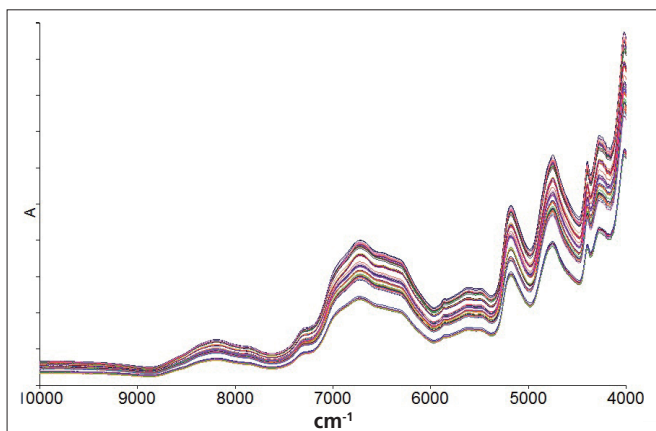


图 5. Avicel® 样品光谱图

利用软件自带对比 (Compare) 算法来区分不同等级 Avicel® 样品红外光谱图，对比后得出通过 / 未通过相关系数还是无法区分不同等级样品。采用 SIMCA 化学建模方法，它不仅能够发现不同材料之间的谱图差异，还能检测出因批次差异造成的同一材料之间的细微变化。我们将上述 Avicel® 样品的 63 个光谱图导入到 SIMCA 模型中，结果见图 6。

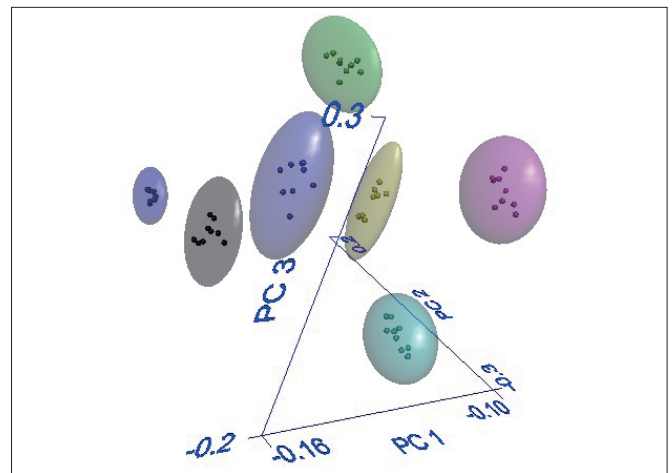


图 6. Avicel® 样品 SIMCA 模型图

图中每一个球体代表一个 Avicel® 等级样品；球体之间间距越远（材料之间的差距越大），区分就越容易。图 7 为样品 Coomans 图，显示两类材料间模型距离，可以看到 Avicel® PH101 和 PH102 两个样品有着明显的区别。在上述模型中，不同等级样品之间没有重叠，表明不会因此导致误判的情况。

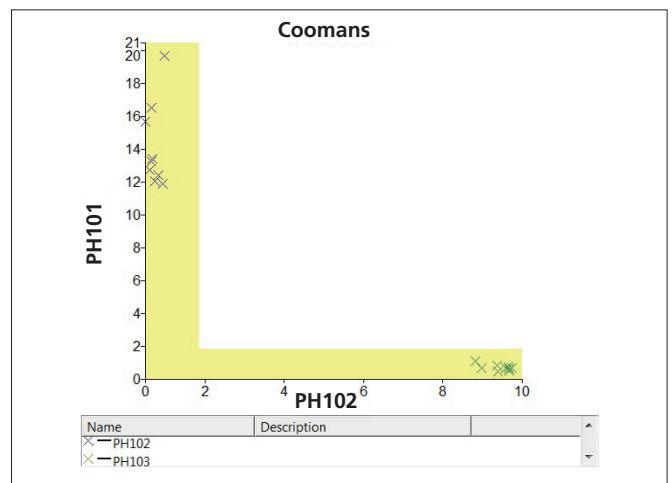


图 7. 不同样品的 Coomans 图

上述实验结果表明 SIMCA 算法强大的区分能力，能够区分出具有不同物理属性、但有相同化学属性的物质间细微的差异。本实验中 SIMCA 成功地区分了七个不同等级的 Avicel[®]，不同等级样品间只存在颗粒大小和水分含量的差异。而对比算法能正确地识别样品是不是 Avicel[®]，但无法区分不同等级 Avicel[®] 样品。

实验 3、样品谱图检索

有时候原材料样品近红外光谱分析可能会失败，这个时候就需要作进一步的测试确认样品成分。例如当新供应商供应某一特定原材料，或者在极端情况下采购了完全错误的原材料。尽管这个意外概率极低，但仍需要做进一步研究，确认上述原材料样品成分。这个时候可以利用商业药品近红外（NIR）光谱谱图库，它包括药用赋形剂、药物或活性物质、药品行业所使用的其他辅助性化学药品等 1300 多种光谱图。通过谱图库检索识别上述未知原材料样品。

用反射模式测试玻璃瓶中未知粉末样品近红外光谱图，与上面实验得到的 34 个参考标准品对比组光谱图对比。样品比对显示未通过，最佳匹配材料是右旋糖，相似系数为 0.48，远远低于软件设置的阈值 0.98，见图 8。

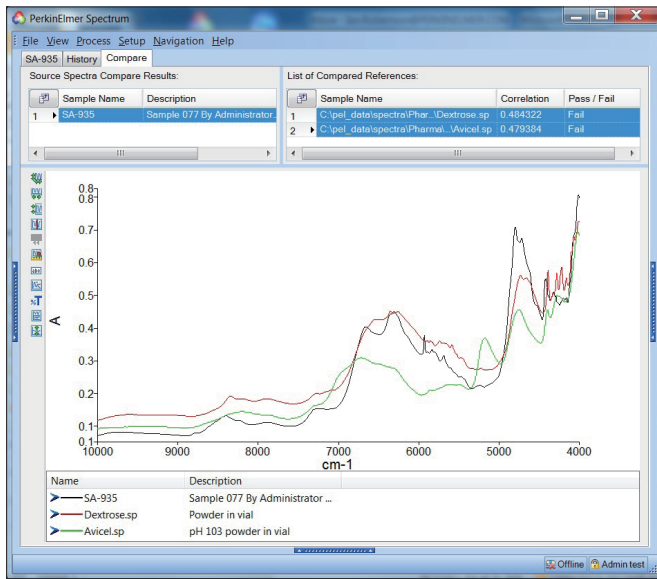


图 8. 位置样品比对结果

比对失败后，利用软件自带检索功能，检索谱图库为日本的 STNIR 药品数据库（含有 1340 张光谱图）。通过谱图库检索功能正确识别出该样品为甘露醇，匹配系数为 0.99，如图 9 所示。

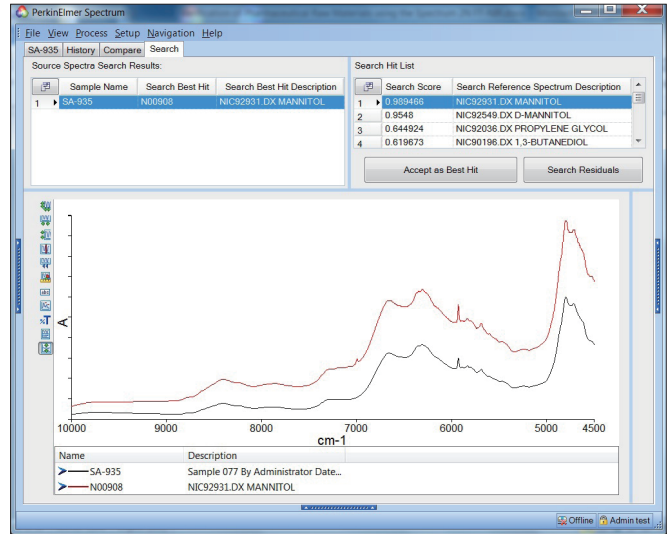


图 9. 未知样品检索结果

结论

上述实验表明近红外（NIR）光谱学是药品行业快速简单地测试原材料的一重要方法，可以在数秒类完成样品测试。取样简单，例如直接将样品放在玻璃瓶中测反射，无需样品制备过程。近红外光谱法将待测样品与标准参考光谱数据库进行对比，分析样品谱图差异，确认样品成分。可以根据不同测试需求选择不同的算法，不仅能识别化学性质不同的材料，还能区分化学性质极其相似的材料样品，以及确认未知材料样品可能成分。可以通过软件建立样品测试方法模型，满足数据完整性（Enhanced Security）[™]（ES）版本软件所有要求，符合 21 CFR 第 11 部分的要求。

珀金埃尔默企业管理（上海）有限公司
 地址：上海张江高科技园区张衡路1670号
 邮编：201203
 电话：021-60645888
 传真：021-60645999
www.perkinelmer.com.cn



要获取我们全球办公室的完整列表，请访问 www.perkinelmer.com/ContactUs

©2017, PerkinElmer, Inc. 版权所有。保留所有权利。PerkinElmer[®] 是 PerkinElmer, Inc. 的注册商标。所有其他商标均为其各自所有者的财产。所有解释权归PerkinElmer。

013596_CHN_01 PKI



欲了解更多信息，
 请扫描二维码关注我们的
 微信公众号