



AOTF 声光可调近红外装备及其在制药行业中的应用*

□隋林艳** 董海平 吴杰 陈雷 邹振民

(济南金宏利实业有限公司 济南 250100)

摘要:近红外光谱(NIR)是近年来发展较为迅速的一种高新分析测试技术,具有分析效率高、不破坏样品、在线分析等特点。本文介绍了声光可调滤光器近红外光谱仪(AOTF)的原理、技术特点、仪器装备和在制药行业中的应用。资料表明:近红外光谱技术适于定量分析及定性鉴别、可做物理指标和化学指标的检测、可通过光纤进行远距离在线检测等特点,在制药分析领域中发挥了重要作用。

关键词:AOTF 近红外光谱仪 制药应用 快速分析

近红外光是指波长范围为 780-2526nm 的电磁波^[1],一般有机物在该区域的近红外光谱吸收主要是含氢基团(OH, CH, NH, SH, PH)的倍频和合频吸收,几乎所有有机物的主要结构和组成都可以在它们的近红外光谱中找到信号,且谱图稳定。近红外光谱(NIRS)技术是一种现代高新分析测试技术,主要包括近红外光谱仪、化学计量学软件和应用模型 3 个部分。目前,NIRS 技术已成功应用于谷物、烟草和化工等诸多行业产品的分析测试中,并成为当前国际上研究的热门课题。

在制药工业中,从药物的定性、定量分析到生产过程各个阶段(包括提取、浓缩、合成、混合、干燥、菌检、加工、制剂、压片及包装等过程),分析过程复杂、操作繁琐、浪费大量的人力和物力,而且检测结果滞后,远不能满足生产工业的要求,同时对实验人员的

健康造成很大危害。AOTF 近红外光谱技术是最先进的一代近红外技术,凭借其独特的技术优势,在制药分析领域发挥了重要的作用。AOTF 近红外仪器不仅能够完成其他近红外技术所能够完成的检测分析,而且也能很好解决其他近红外分析技术解决不了或技术存在缺陷的分析项目。在西药成分检测与质量控制方面,国外应用该技术已相对比较成熟。2002 年,美国 FDA 已把该项技术作为一种标准的检测方法。在国内,近红外光谱分析也取得了重要进展,《中华人民共和国药典》2005 版已将“近红外分光光度法指导原则”列入目录。近年来,NIRS 技术已初步显示出它在制药分析领域^[2-4]应用中的巨大潜力。

一、AOTF 近红外技术原理及优越性

1. 声光可调滤光器(AOTF)的原理及结构示意图
声光可调谐滤光器(Acousto-optic Tunable Filter, AOTF)是一种电光调制器件,其工作原理主要是

收稿日期: 2009-11-27

修回日期: 2009-12-11

* 国家科技部等 14 个部委和广东省人民政府共同主办的“2009’传统医药国际科技大会暨博览会”同期活动五——“现代中药制药装备研究开发论坛”推荐论文。

** 联系人:隋林艳,工程师,主要研究方向:AOTF 近红外光谱仪技术的应用, Tel: 0531-88908933, E-mail: suilinyan@yahoo.cn.

利用声波在各向异性介质中传播时对入射到传播介质中的光的布拉格衍射作用。声光可调谐滤光器由单轴双折射晶体(见图 1,通常采用的材料为 TeO_2),粘合在单轴晶体一侧的压电换能器,以及作用于压电换能器的高频信号源组成。当输入一定频率的射频信号时,AOTF 会对入射多色光进行衍射,从中选出波长为 λ 的单色光。单色光的波长 λ 与射频频率 f 有一一对应的关系,只要通过电信号的调谐即可快速、随机改变输出光的波长,见图 2。

2. 声光可调滤光器(AOTF)的技术优势

AOTF 作为分光系统,被誉为“90 年代近红外光谱仪最突出的进展”,是到目前为止最先进的近红外技术。以 AOTF 作分光元件的光谱仪与传统基于机械调谐分光元件的光谱仪(如傅立叶变换光谱仪)相比具有明显的优越性:

(1)AOTF 滤光器体积小、重量轻。

AOTF 滤光器可以做到光谱仪器的小型化。方便在各种工业场合进行安装应用。

(2)精度高。

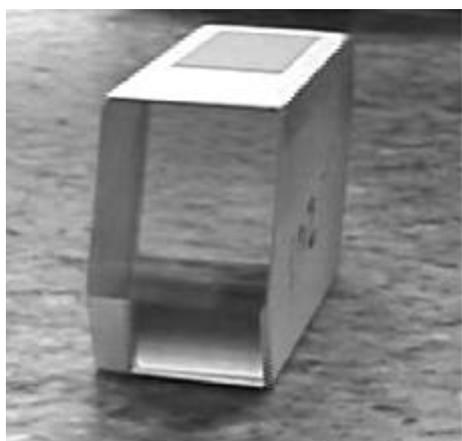


图 1 单晶体材料实物图

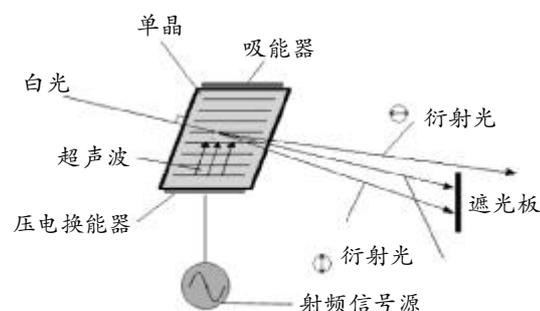


图 2 AOTF 分光原理结构示意图

采用双光路设计,极大提高仪器的抗干扰能力。

(3)分辨率高。

分辨率可以达到 1nm。

(4)扫描速度快。

16000 波长点/秒,即每秒钟可以扫描得到 32 张光谱图。

(5)波长稳定性好。

长时间不超过 0.01nm,能够在线长时间连续工作。

(6)信号能量大。

信噪比高,通常比傅立叶型仪器高 10~100 倍。

(7)AOTF 为全固态分光器件,无移动部件。

抗震性能好,光谱仪光学部件采用全密封设计,不受环境影响(如温度、湿度、粉尘等),仪器工作稳定。

(8)重现性好。

由于采用电子信号控制扫描,波长切换快,程序化的波长控制,满足了实时快速检测的需要。

(9)扫描范围广,可实现全光谱扫描。

在扫描范围内任意选定一组波长扫描,而不必进行全谱扫描,对于固定的工业应用对象,可以大大节省测量时间。

(10)建立模型速度快。

模型的移植性好(可以很方便地在不同仪器间转移)。

以上特点使得 AOTF 技术非常适合在线以及现场应用的要求,为实现产品质量各种形式的在线检测提供了可能。

2005 年,第十二届近红外光谱国际年会上对 AOTF 的评价:声光可调近红外光谱仪,整个仪器系统无移动部件,扫描速度快,具有很好的仪器稳定性,特别适用于在线分析。

二、仪器的种类

AOTF 近红外光谱仪主要有便携式、实验室型和在线使用 3 大种类 100 多款仪器。下面着重介绍一下制药行业经常使用的 4 款仪器。

1. Luminar 5030 近红外光谱仪(见图 3)

外观精美小巧、重量轻、携带方便、灵活性好、扫描速度快、准确度高,既可在实验室应用也可以在生产现场、在线应用,真正体现了一机多用的功能。既可以对粉末、固体进行非接触漫反射测量;也可以利用液体探头对液体进行透射测量。同时手持部分设计有液晶显示器,能够显示 4 行数据,可以将扫描状态以及测试结果直接显示出来,便于观察;内置的数据存储器可以存储 2000 张光谱。

2. Luminar 3070 近红外光谱仪(见图 4)

该设计用于在实验室环境下进行各种非接触非破坏测量粉末、固体、液体、凝胶等样品的化学和物理性质。在旋转模式下对粉末、液体、固体漫反射测量；在流动模式下对液体进行透射测量。

3. Luminar 4030 微型自由空间过程分析仪(见图 5)

自由空间光谱仪用来直接安装在生产线上以漫反射方式进行非接触、非破坏测量粉末、固体、液体、凝胶等样品的化学和物理性质,具有一体化的电子和光学模块,更好的便携性和更高的实时过程应用的性/价比,最典型的应用是混料机、干燥机、复烤在线监测等。对混合均匀度的测试不需要建立任何模型。全球已有 400 多台该型号分析仪的混料机应用案例。

4. Luminar 3060 多通道近红外光谱仪(见图 6)

仪器内置了 BRIMROSE 自行研制的多路转换器,最多可连接 16 个光路,每个通路又同时检测不同的工艺参数。通过光纤测样器件可以实现远程检测。光路切换时间最大不超过 0.25s,能够随时掌握整个工艺操作的进行情况,适合石化、制药、烟草等工业的多路在线监测。

三、制药行业应用研究

1. Luminar5030 便携式 AOTF 近红外光谱仪的应用

中药鉴别是保证中药质量的首要环节,是过程质量分析和控制的源头。传统的中药鉴别方法主要有性状鉴别、显微鉴别和理化鉴别等,不仅操作复杂、时间长,而且对一些亲缘关系较近的品种和伪品很难获得准确的鉴别结果。将 NIR 技术用于中药药材现场质量鉴别,可以确保原料的产地、真伪、主成分含量是否合格等。Luminar5030 体积小、重量轻,它可简便、快速、准确识别假药、劣药,鉴别正品、伪品以及不同产地的中药材,如大黄及其混伪品的鉴别,银黄和双黄连口服液鉴别。定量方面可以广泛应用于药物各种有效成分测量,如复方丹参片中丹参酮和丹酚酸的含量测定^[9],药物粉末的湿度测量,药物片剂的涂层测量药物原料的化学成分以及微生物的检测。近红外可同时分析多个组分,一张光谱图可以同时得到想要的所有指标。

2. Luminar4030 自由空间式 AOTF 近红外光谱仪的应用

混合过程是制剂生产的重要环节,对于保证制剂活性成分分布均匀、质量长期稳定具有重要意义。混合不充分和过度混合都将导致药品质量不均一,药品疗效不可靠,最终产品不合格,而混合过久同时极大地浪费能源,且过长时间的加热可能导致药材的质量变化,影响后续加工过程。传统对混合均匀度的检测方法是在混合过程中根据经验混合一段时间后,取不同点采样检测,若其中某一种成分含量一致,认为该批次物料已经达到混合均匀,一般确定混



图 3 便携式近红外光谱仪



图 4 3070 近红外光谱仪

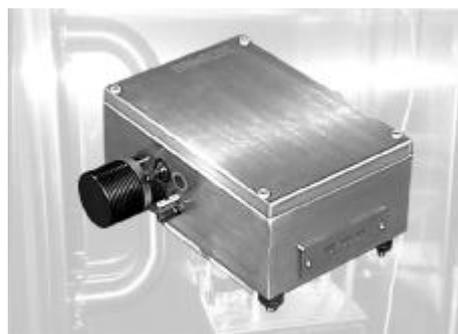


图 5 自由空间式近红外光谱仪



(a) (b)
图 6 Luminar 3060 近红外光谱仪(a)
及仪器旁路测样系统(b)

合均匀的時刻后,就很少进一步进行化学数据分析,以后便以该时间作为混料均匀的时间。但是,这种方法会存在这样的问题:

(1)周期长,分析滞后。

(2)操作人员和实验室人员劳动强度高。

(3)操作人员暴露于高浓度的 API 环境中。

(4)取样时必须中止混合器运行。

(5)对于某些微量或者痕量的物质很难达到混合均匀的。通过这种检测方法,无法保证这些物质的混合均匀性。

(6)对于存在批次性差异的中药而言,采用相同的验证时间很可能产生混合不充分或者过度混合的现象。

(7)结果重现性不好(导致混合结果不好)。

自由空间式近红外光谱仪可以采用无线传输的方式传送信号,同时仪器本身可以带有电池,因此直接安装在混料机上,随着混料机一起转动,测量混料机中物料的混合程度。目前,我们已经和北京同仁堂、承德颈复康等多家企业合作,已经将此项目成功开展起来,为企业带来巨大的经济效益。另外,将仪器直接安装在生产线上还可以在线检测各种药物的化学成分,达到实时监控的目的。

3. Luminar3060 多通道 AOTF 近红外光谱仪的应用

提取过程是中药工业化生产的首要环节,直接关系到药材的利用率、后续工序的加工难易程度、药品药效成分的含量以及工厂的经济效益。中药提取液成分复杂,各组分间还可能存在着相互作用。传统的检测方法是现场取样到实验室化验的离线分析方法,分析时间长,存在严重的数据滞后的缺陷,无法及时反馈信息。此环节需要实时检测提取过程的各种参数以及各种有效成分含量的提取曲线,摸清提取过程有效成分溶出规律,有助于确定最佳提取工艺,提高药材利用率,保障生产过程顺畅。中药浓缩过程是提高药液中有效成分的含量、减少药液体积。在浓缩过程中,药效成分和溶剂的含量对工艺过程的影响很大。目前,中药浓缩技术及装备还是凭操作者经验进行工艺操作。浓缩过程中的各项参数通过离线分析方法进行检测,同样存在着数据结果滞后的缺陷。此环节采用近红外技术需要实时检测浓缩过程中水分含量(密度变化)、有效成分含量的变化曲线,通过各种参数的优化,确定最佳浓缩工艺。

多通道近红外光谱仪最多同时可以接 16 个通道,每个通道可以检测多个指标,特别适合多条生产线的检测。我们曾与浙江大学合作,开展黄芪甲

甙的提取与浓缩过程的检测项目。检测方法是采用旁路检测的方式,从主管道引出一旁路,在旁路上接上十字型流体测样器,液体检测完后再继续流回主管道。十字形流体测样器的两端接有光纤,采用透射的方式采集光谱。采用这种方法,直接在生产线上检测浓缩溶液的密度和浓缩溶液中黄芪甲甙的含量。在线检测的结果非常接近一级数据的结果,说明此款仪器能够满足生产线检测的需要。同时证明我们的仪器在生产线上使用时,不受温度环境和气泡的影响,不需要预处理系统,给企业节省了投资。

四、应用展望

以近红外光谱分析技术为手段,解决我国中药的真伪鉴别、分级和中成药的在线质量监控,是实现中药现代化的有力技术保证。近红外光谱分析技术具有样品不需化学前处理、可实现多组分同时分析、快速、简便、运行成本低等特点,不会造成环境污染,故被称为是一种“绿色分析技术”。将这种技术应用于中药行业,将从根本上解决中药真伪鉴别、分级靠人工经验的落后面貌,同时可实现中成药生产在线质量监控,从而使我国的中药产业上一个新台阶,将是我国中药走向世界的关键。

本项技术属于中药现代化的关键技术和共性技术,将对我国中药行业提升产品质量产生不可估量的影响,其技术本身具有巨大的市场需求。这是因为我国当前正处在国民经济大调整时期,中药生产从原来以数量为主转成以重视质量、重视效益与重视环境保护的持续发展经济,为此质量控制技术具有特殊的意义。近红外光谱分析作为一种高新分析技术,对提高我国传统的中药质量,特别是中成药生产过程的质量控制方面,将产生难以估量的作用。

参考文献

- 1 陆婉珍,袁洪福,徐广通.现代近红外光谱分析技术.中国石化出版社,2001.
- 2 扬海雷,刘雪松,瞿海滨,等.一种基于近红外的红参药材质量快速评价方法.中草药,2005,36(6):912.
- 3 杨南林,瞿海斌.近红外光谱法快速测定三七总皂甘的方法研究.浙江大学学报,2002,36(4):463.
- 4 宋丽丽,范丙义,徐晓杰,等.近红外光谱法用于六味地黄丸模拟样品中熊果酸的含量测定.中国制药杂志,2006,31(19):1590.
- 5 中国药典(2005版).复方丹参片,2005:577.

The AOTF-based NIR Spectrometer and Its Application in the Pharmaceutical Industry

Sui Linyan, Dong Haiping, Wu Ping, Chen Lei, Zhou Zhenmin

(Jinan Jinhongli Industry Co. Ltd., Jinan 250100, China)

Abstract: Near-infrared spectroscopy (NIR) is rapidly developing as a high-tech analytical technique, with the advantages of high efficiency and on-line analysis, while not destructing any samples. The acousto-optic tunable filter near infrared spectroscopy (AOTF) is introduced here for its principles, technical characteristics, apparatus, applications in the pharmaceutical industry, as well as its prospect. As usable in quantitative analysis and qualitative identification, testing physical and chemical indicators, and distance on-line detection through the fiber, the near-infrared spectroscopy is a contributing factor in the field of pharmaceutical analysis.

Keywords: AOTF Near-Infrared spectrometer; Pharmaceutical analysis; Rapid analysis

(责任编辑:李沙沙,责任译审:张立崑)

中医药行业启动特有职业资格认定

中医药特有职业技能鉴定启动系列报道之一:中医刮痧师、中药调剂员、中药材种植员、中药炮制与配制工、中药检验员等多种过去缺乏规范的中医药相关职业,如今统归中医药行业管理并成立专门部门开展职业技能鉴定。

建立机构 出台政策 国家对中医药事业高度重视

“开展中医药行业特有工种职业技能鉴定,推行职业资格证书制度,是落实党中央、国务院提出的‘科教兴国’战略方针和‘在全社会实行学历证书、职业资格证书并重制度’的重要举措,也是中医药行业管理和人力资源开发的一项战略措施。”国家中医药管理局人事教育司司长姜在珏告诉记者,“这对提高中医药行业从业人员素质,规范行业秩序,加强技能人才培养,繁荣和发展中医药事业具有重要意义。”

随着时代的进步和中医药事业的大发展,人民大众对保健服务水平的要求日益提高,市场呼唤中医药特有工种职业亟需专业化、规范化、秩序化。

在国家中医药管理局职业技能鉴定指导中心,王北婴主任介绍了开展中医药行业特有工种职业技能鉴定的工作轨迹:

2007年,经中编办批准,国家中医药管理局中医师资格认证中心加挂国家中医药管理局职业技能鉴定指导中心牌子,作为开展中医药行业特有工种职业技能鉴定工作的专门机构。2008年,劳动和社会保障部下发《中医药行业特有工种职业技能鉴定实施办法(试行)》,确定了各级管理部门的主要职责和工作规则,并公布了中医药行业10个特有职业工种:中药购销员、中药调剂员、中药材种植员、中药材养殖员、中药材生产管理员、中药炮制与配制工、中药液体制剂工、中药固体制剂工、中药检验员和中医刮痧师。2009年,人力资源和社会保障部与国家中医药管理局联合颁布了5个国家技能职业标准,即中药调剂员、中医刮痧师、中药材种植员、中药固体制剂工、中药检验员。

王北婴说,5个《标准》的制定遵循了有关技术规程的要求,既保证了《标准》体例的规范化,又体现了以中医药职业能力为核心的特点。

培训考评 执证上岗 搭建行业人力资源发展快车道

今后,从事中医药行业10种特有职业的人们,要想名正言顺地上岗,必须获得职业资格证书。怎样才能拿到职业资格证书呢?

王北婴说,从事中医药特有职业人员可参加业务培训和初、中、高级技能的考核和技师、高级技师资格的考评,合格者由国家中医药管理局人事教育司颁发国家职业资格证书。有特殊贡献的技术工人可不受申报条件规定的工作年限限制。面临人员少、时间紧、任务重、头绪多的现状,中心成立专家委员会,组织调研,商讨修订一系列鉴定标准和培训教材等,做了大量细致的工作。目前,已经完成试点前期工作:5个特有职业的国家职业标准、考试大纲、教材和试题编制;建立考试系统以及考试分析评估平台;制订鉴定站和培训基地资质标准、审批程序、工作规则、督导制度等;考评人员、考务管理系统的建立等。

稳扎稳打 逐步推进 合理规划培训鉴定试点

在国家中医药管理局职业技能鉴定指导中心,记者看到一张开展培训鉴定试点工作的思路框架图:

在全国范围内,分批遴选并申报5个试点职业的中医药行业特有工种职业技能鉴定站和培训基地,逐步推开5个试点职业的全员培训和鉴定考试工作;

启动中药购销员、中药材生产管理员、中药炮制与配制工、中药液体制剂工等中医药行业特有工种职业技能鉴定的试点工作;

随着中医药行业特有工种职业技能鉴定工作的开展,对市场进行进一步深入调查,逐步开发中医药行业特有的新职业。

“此次制订中医药行业特有职业技能培训鉴定体系的出发点和落脚点,就是加快促进劳动者改善素质结构和提高素质水平,促进劳动者就业和再就业能力的提高,规范行业秩序,促进产业升级。”王北婴说,在经过一段时间的培训和鉴定考试后,将形成较为符合中医药行业特有工种职业技能鉴定工作实际需要的工作模式,稳步建立中医药行业国家级职业技能考试平台和评价信息系统。(文摘)