

DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20150265

## 激光拉曼和傅里叶变换红外光谱仪在安乃近冷却 结晶过程中的应用研究

周玲, 张美景, 王召, 许史杰, 郭明霞, 尹秋响  
(化学工程联合国家重点实验室, 天津大学化工学院, 天津 300072)

**摘要:** 采用激光拉曼和傅里叶变换红外光谱仪对乙醇-水体系中的安乃近质量浓度进行测定. 通过比较溶剂与溶液之间的谱图, 找到安乃近的特征峰, 并建立特征峰强度与溶液质量浓度的线性关系. 对安乃近冷却结晶过程中的浓度进行离线和在线比较监测, 结果表明: 与激光拉曼光谱比较, 傅里叶变换红外光谱信号对溶液质量浓度的变化有更好的反应, 可以利用其对安乃近工业化生产实现在线监控.

**关键词:** 激光拉曼光谱; 傅里叶红外光谱; 安乃近; 结晶; 在线监测

中图分类号: O657.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-6510(2017)03-0034-05

## Quantitative Application of Raman and ATR-FTIR Spectroscopy in Cooling Crystallization Process of Analgin

ZHOU Ling, ZHANG Meijing, WANG Zhao, XU Shijie, GUO Mingxia, YIN Qiuxiang  
(State Key Laboratory of Chemical Engineering, School of Chemical Engineering and Technology,  
Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Abstract:** The concentration of analgin in ethanol-aqueous system was determined by using laser Raman and ATR-FTIR spectroscopy. Through comparing the spectrogram of the solvent and the analgin solution, the characteristic peak position of analgin was found. A linear relationship between the peak intensity and solution concentration was established. Off-line analysis and online monitoring of the concentration of analgin in the cooling crystallization process were done with Raman and ATR-FTIR spectroscopy. From the results, it was found that the signal of ATR-FTIR has a better response than Raman spectroscopy in the cooling crystallization process of analgin, so ATR-FTIR spectroscopy could be used for in situ monitoring of industrial production.

**Key words:** Laser Raman spectroscopy; ATR-FTIR spectroscopy; analgin; in situ monitoring

在原料药的生产过程中, 结晶是控制医药产品内在质量和晶体形态指标(包括纯度、粒度、溶解性能、晶习、晶型等)的关键技术. 到目前为止, 由于结晶过程复杂、影响因素众多, 药物结晶技术研究与应用还处于半科学半经验状态, 结晶过程参数基本通过经验优化以达到产品要求.

随着近年来对药品质量控制要求的提高, 在线过程分析技术已被广泛应用于控制药物的生产过程, 以保证产品的质量和生产过程的可靠性, 从而提高生产和工作效率<sup>[1]</sup>. 目前常用的在线技术包括在线红

外、在线拉曼、在线太赫兹、在线粉末衍射、热台偏光显微镜、在线粒度及粒子成像技术等, 其中在线红外和在线拉曼技术在药物结晶过程中的定性和定量测量已经有广泛的应用<sup>[2-5]</sup>.

激光拉曼光谱法是一种很好的在线检测技术, 其快速、方便、无损等特点使拉曼光谱应用于广泛的领域<sup>[6]</sup>. 该方法是用一探针探测试样, 依据拉曼信号强度与试样区域物质浓度关系对所测定区域进行定量测定<sup>[7]</sup>. 大多数有机物都有很好的拉曼光谱, 因此可用于物质的定量和定性分析. 拉曼光谱常用于监测

收稿日期: 2015-12-28; 修回日期: 2016-05-05

作者简介: 周玲(1984—), 女, 湖北人, 在站博士后; 通信作者: 尹秋响, 教授, qxyin@tju.edu.cn

溶液结晶过程,包括在线监测多晶型并反馈控制生产过程,从而获得所需要的药物晶型<sup>[8-9]</sup>.

衰减全反射傅里叶变换红外光谱(ATR-FTIR)是最近发展起来的一种测试技术,多次实验结果<sup>[10-11]</sup>表明利用 ATR-FTIR 可以对多个结晶过程进行精确的质量浓度检测.通过该技术可以测定多种物系晶型的定性定量变化,还可以在线监测结晶过程中溶液质量浓度的变化,从而获得实时过饱和度,进而优化工艺条件,获得较好的应用效果.

安乃近(analgin),化学名称[(1,5-二甲基-2-苯基-3-氧代-2,2-二氢-1H-吡唑-4-基)甲氨基]甲烷磺酸钠盐一水合物<sup>[12]</sup>.作为老牌的解热镇痛药,安乃近至今已经上市 100 多年,其疗效确切、使用方便、剂型多样、价格低廉,多年来在医学临床上发挥着重要的作用.但其不良反应报道较多,其主要不良反应表现为注射后局部可产生疼痛和红肿,过敏体质使用可出现过敏皮疹等.现在欧美市场主要为兽药,在我国及其他一些发展中国家安乃近的片剂、注射剂仍在使用中,在急性高热、病情急重,又无其他有效解热药可用的情况下用于紧急退热<sup>[13]</sup>.

目前,安乃近的生产存在着生产周期长、粒度小且分布不均匀等问题.冷却结晶作为安乃近生产的最终关键步骤,结晶过程的控制直接影响着产品的纯度和粒度分布等<sup>[14]</sup>.为了优化结晶操作,结晶操作的最佳过饱和度应该处于介稳区范围内,以便控制结晶过程中的成核速率及晶体的生长速率<sup>[15]</sup>.因此通过实时监测体系质量浓度及过饱和度,从而调控工艺参数可以稳定生产操作.

本文利用激光拉曼光谱法和 ATR-FTIR 测定了安乃近在体积分数为 88% 的乙醇水溶液体系中的质量浓度,经过对光谱原始数据的预处理,运用标准曲线法建立得到能进行安乃近质量浓度预测的数学模型,结合所建立的质量浓度预测数学模型,对安乃近冷却结晶过程中的质量浓度变化进行实时监测,并与离线检测数据进行比较,研究结果表明傅里叶变换红外光谱信号对溶液质量浓度的变化有更好的反应,可以利用其对安乃近工业化生产实现在线监控.

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与仪器

安乃近,纯度大于 99.5%,山东新华制药股份有限公司;乙醇,分析纯,天津江天化工技术有限公司;实验室用水为自制超纯水(电阻率 18.3 MΩ·cm).

Raman RXN2<sup>TM</sup>型激光拉曼光谱仪,美国 Kaiser Optical Systems 有限公司;ReactIRTM45<sup>m</sup>型衰减全反射傅里叶变换红外光谱仪、AB-204-N 型分析天平,瑞士 Melder Toledo 有限公司;XOYS-2006 型匀速率控恒温槽,南京先欧仪器制造有限公司;玻璃夹套结晶器,天津友丰技术玻璃工作室.

### 1.2 安乃近溶液质量浓度测定方法

#### 1.2.1 拉曼光谱测定方法

将待测样品溶液盛于结晶器中,使拉曼激光探头浸入溶液液面下,并将结晶器避光.测试条件:波长 785 nm,曝光时间为 10 s,扫描次数为 3 次,扫描间隔为 1 min.

#### 1.2.2 ATR-FTIR 测定方法

将待测样品溶液盛于结晶器中,使 ATR-FTIR 探头浸入溶液液面下,开启在线测定设备.测试条件:Durasdisc Dicomp 探头,扫描间隔为 1 min,保护气(氮气)的流量为 50 mL/min.

## 2 结果与讨论

### 2.1 安乃近特征峰的选择

#### 2.1.1 拉曼特征峰

将乙醇-水溶剂的拉曼光谱图与加入安乃近后的溶液谱图进行比较,结果见图 1.安乃近的特征峰位于 1 002、1 600  $\text{cm}^{-1}$ ,溶剂的特征峰位于 420、885  $\text{cm}^{-1}$ .实验过程中发现,当溶液中有固体存在时,固相安乃近的特征峰在 1 600  $\text{cm}^{-1}$  附近,会对 1 600  $\text{cm}^{-1}$  峰存在一定的影响.所以选定 1 002  $\text{cm}^{-1}$  为安乃近的定量峰(峰强度为  $I_{a1}$ ),885  $\text{cm}^{-1}$  为溶剂的定量峰(峰强度为  $I_{s1}$ ).

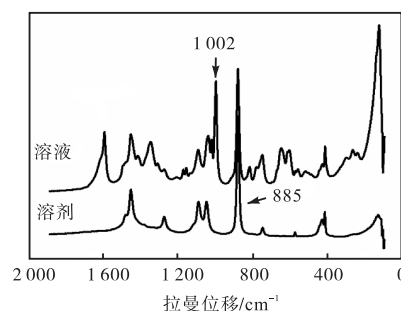


图 1 安乃近溶液与乙醇-水的拉曼光谱图

Fig. 1 Raman spectra of analgin solution and ethanol-water

#### 2.1.2 ATR-FTIR 特征峰

采取 ATR-FTIR 测定乙醇-水溶剂和安乃近溶液的红外谱图,结果如图 2 所示.溶剂的 ATR-FTIR 峰

较强,但是溶液在  $1594\text{ cm}^{-1}$  处的峰较为明显,且该峰的峰强度随着溶液质量浓度增大而增强. 因此选定  $1594\text{ cm}^{-1}$  处的峰作为安乃近的定量峰(峰强度为  $I_{a1}$ ),  $883\text{ cm}^{-1}$  为溶剂的定量峰(峰强度为  $I_{s1}$ ).

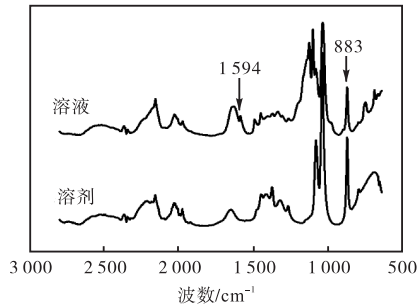


图2 安乃近溶液与乙醇-水的 ATR-FTIR 光谱图  
Fig.2 ATR-FTIR spectra of analgin solution and ethanol-water

### 2.2 标准曲线的绘制

#### 2.2.1 拉曼标准曲线

采用质量浓度变化范围在  $0.05 \sim 0.6\text{ kg/L}$  的 12 组标准溶液来建立拉曼校准模型,每个溶液重复测量 3 次取平均值. 对采集到的拉曼光谱数据运用仪器的自带软件 iC Raman™ 软件进行扣除背底、平滑操作,读取安乃近和溶剂特征峰的峰强度,计算相对峰强度  $R_1 = I_{a1}/I_{s1}$ . 经拟合发现相对峰强度和安乃近溶液质量浓度存在良好的线性关系,拟合得到如图 3 的标准曲线方程  $y = 1.3527x + 0.1249$ ,线性相关系数为 0.9999.

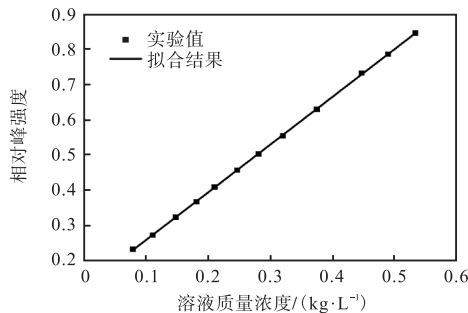


图3 拉曼光谱信息随安乃近溶液质量浓度变化的标准曲线  
Fig.3 Solution calibration curve showing analgin concentration as a function of Raman response

#### 2.2.2 ATR-FTIR 标准曲线

采用质量浓度变化范围在  $0.05 \sim 0.6\text{ kg/L}$  的 12 组标准溶液来建立 ATR-FTIR 校准模型,每个溶液重复测量 3 次取平均值. 对采集到的红外光谱数据运用 ATR-FTIR 仪器自带软件 iC IR™ 软件进行扣除背底、平滑操作,读取软件中处理后的安乃近和溶剂特

征峰的峰强度,计算相对峰强度  $R_2 = I_{a2}/I_{s2}$ . 经拟合发现相对峰强度和安乃近溶液质量浓度存在良好的线性关系,拟合得到如图 4 的标准曲线方程  $y = 0.6247x + 0.1337$ ,线性相关系数为 0.9994.

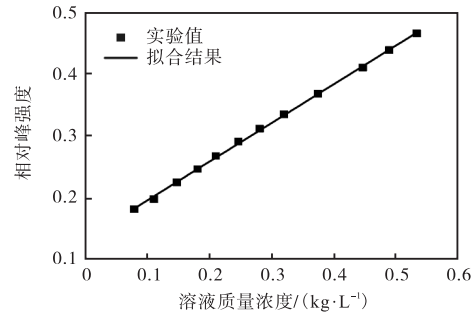


图4 ATR-FTIR 光谱信息随安乃近溶液质量浓度变化的标准曲线  
Fig.4 Solution calibration curve showing analgin concentration as a function of the ATR-FTIR response

### 2.3 在线监测安乃近冷却结晶过程

将  $200\text{ mL}$  体积分数为  $88\%$  的乙醇水溶液和  $108\text{ g}$  的安乃近固体置于结晶器中,固定搅拌转速  $300\text{ r/min}$ ,循环水浴温度控制在  $80\text{ }^\circ\text{C}$ ,待固体完全溶解后,设置安乃近的冷却结晶控温程序. 在控温程序开始运行的同时,分别采集溶液的拉曼和 ATR-FTIR 光谱信息,时间间隔设为  $1\text{ min}$ ,冷却结晶过程的拉曼和 ATR-FTIR 光谱的 3D 图分别如图 5、图 6 所示. 这些图谱数据经过处理后计算出相对峰强度  $R$ ,运用上述校准模型可得到溶液质量浓度随时间的变化,如图 7 所示. 此外,分别在开始采集信息后的  $25、40、80、135、160\text{ min}$  时取样,用质量分析法测定其离线质量浓度,列于图 7 中.

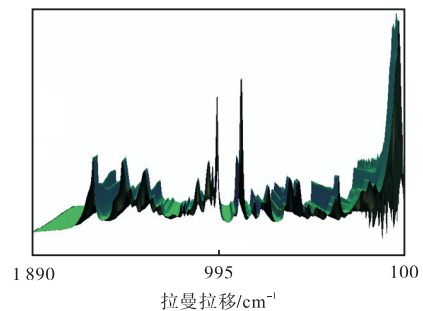


图5 冷却结晶过程中拉曼光谱图  
Fig.5 Raman spectra of analgin solution during the cooling crystallization process

从图 7 可以看出,在开始的  $20\text{ min}$  内拉曼和 ATR-FTIR 信号均出现了一段平台,虽然溶液温度下降,但未析出晶体,因此安乃近溶液质量浓度保持  $0.54\text{ kg/L}$  不变. 在  $20\text{ min}$  后成核发生,晶体析出,溶

液质量浓度减小,体系温度继续下降,溶液质量浓度继续减小.图中拉曼和ATR-FTIR光谱从135 min即溶液温度15℃后体系质量浓度变化减缓,这是因为体系温度降至终温,保持温度为15℃不变.用两种方法监测体系质量浓度时,在体系出品之前,两种方法在线监测的结果基本一致,且与离线测定质量浓度误差小.当体系中有晶体析出,尤其是固体质量浓度较高时,在线监测出现一定的偏差,尤其是拉曼在线监测曲线比ATR-FTIR在线监测曲线偏离离线测定值更大.这可能是因为体系中有大量固体析出,对拉曼光谱测量产生影响更大.

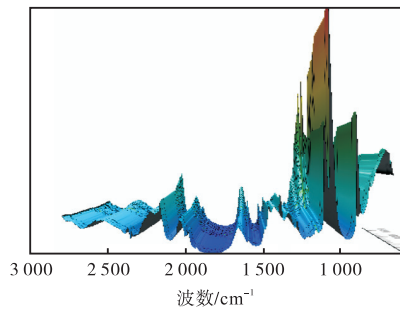


图6 冷却结晶过程中ATR-FTIR光谱图

Fig. 6 ATR-FTIR spectra of analgin solution during the cooling crystallization process

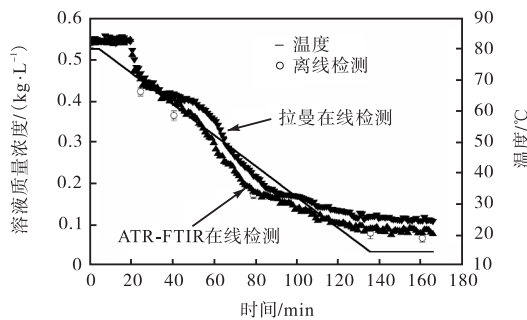


图7 在线监测冷却结晶过程中安乃近溶液质量浓度的变化

Fig. 7 Obtained analgin concentration profile in the cooling crystallization process

#### 2.4 温度和固含量对激光拉曼和ATR-FTIR测定的影响

实验进一步考察了温度和固含量对拉曼和ATR-FTIR测定结果的影响.固定溶液质量浓度为0.06 kg/L,分别测定溶液温度为20℃、50℃和80℃时拉曼和ATR-FTIR光谱图,计算目标峰的相对峰强度 $R = I_a/I_s$ ,结果如图8所示.随着温度的变化,目标峰相对强度相对于整体变化不大,这说明温度对拉曼和ATR-FTIR光谱的相对峰强度的影响相对较小.

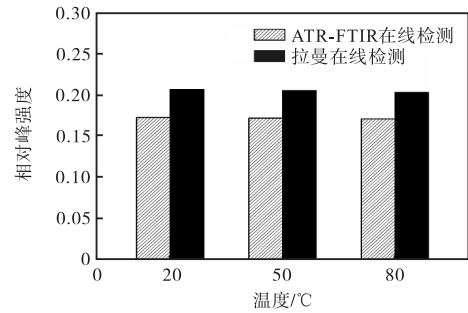


图8 温度对相对峰强度的影响

Fig. 8 Effect of different temperatures on calibration parameter  $R$

实验温度恒定在20℃,向安乃近饱和溶液(0.06 kg/L)中加入固体,使安乃近在溶液中固含量分别为0.1、0.3、0.5 kg/L,测定拉曼和ATR-FTIR光谱图,计算目标峰的相对峰强度 $R = I_a/I_s$ ,实验结果如图9所示.

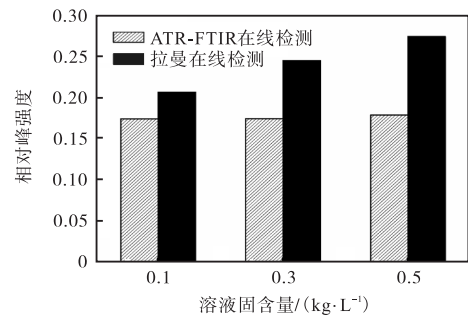


图9 固含量对相对峰强度的影响

Fig. 9 Effect of different solid densities on calibration parameter  $R$

从图9可以看出固含量对拉曼检测结果影响较大,而对ATR-FTIR检测结果影响不大,此结果与文献结论一致<sup>[16-17]</sup>.这可能是因为拉曼光谱法在测定时不仅对溶液体系进行检测,当固体存在时,也会反映出固体物质的拉曼谱图,因此可能对液相体系质量浓度检测产生干扰,拉曼光谱法更多地应用于监测体系中多晶型及转晶过程<sup>[7-9]</sup>.ATR-FTIR光谱法测定溶液体系质量浓度时,衰减全反射探头可以避免固体颗粒的存在对测定结果的影响,ATR-FTIR光谱法更适用于结晶过程中质量浓度的在线监测<sup>[18-19]</sup>.

### 3 结语

本文运用标准曲线法建立了拉曼光谱的特征峰相对峰强度、红外光谱的特征峰相对峰强度和安乃近标准溶液质量浓度之间的线性关系,得到校准模

型. 分别利用拉曼光谱法和 ATR-FTIR 法对安乃近乙醇-水溶液冷却结晶过程中的质量浓度进行了实时监测, 并通过离线取样检测的方法进行比较研究. 结果表明: 溶液中大量固体的存在对拉曼光谱仪的测量产生的影响远大于对 ATR-FTIR 光谱仪测定的影响. 而溶液体系温度和固含量的变化对 ATR-FTIR 检测影响不大, 通过 ATR-FTIR 标准模型计算得到的质量浓度与离线检测结果较为一致, 这说明利用 ATR-FTIR 光谱法可以较好地实现对安乃近冷却结晶过程的在线监测.

#### 参考文献:

- [ 1 ] Yu Z Q, Chew J W, Chow P S, et al. Recent advances in crystallization control: An industrial perspective[J]. *Chemical Engineering Research and Design*, 2007, 85(7): 893-905.
- [ 2 ] Ono T, Ter Horst J H, Jansens P J. Quantitative measurement of the polymorphic transformation of L-glutamic acid using in-situ Raman spectroscopy[J]. *Crystal Growth & Design*, 2004, 4(3): 465-469.
- [ 3 ] Falcon J A, Berglund K A. In situ monitoring of antisolvent addition crystallization with principal components analysis of Raman spectra[J]. *Crystal Growth & Design*, 2004, 4(3): 457-463.
- [ 4 ] Groen H, Borissova A, Roberts K J. In-process ATR-FTIR spectroscopy for closed-loop supersaturation control of a batch crystallizer producing monosodium glutamate crystals of defined size[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2003, 42(1): 198-206.
- [ 5 ] Groen H, Roberts K J. An examination of the crystallization of urea from supersaturated aqueous and aqueous-methanol solutions as monitored in-process using ATR FTIR spectroscopy[J]. *Crystal Growth & Design*, 2004, 4(5): 930-936.
- [ 6 ] 刘志广, 张华, 李亚明. 仪器分析[M]. 大连: 大连理工大学出版社, 2007: 307-310.
- [ 7 ] Fevotte G. In situ Raman spectroscopy for in-line control of pharmaceutical crystallization and solids elaboration processes: A review[J]. *Chemical Engineering Research and Design*, 2007, 85(7): 906-920.
- [ 8 ] Raut S, Karzuon B, Atef E. Using in situ Raman spectroscopy to study the drug precipitation inhibition and supersaturation mechanism of vitamin E TPGS from self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2015, 109: 121-127.
- [ 9 ] Barrett M, Hao H, Maher A, et al. In situ monitoring of supersaturation and polymorphic form of piracetam during batch cooling crystallization[J]. *Organic Process Research & Development*, 2011, 15(3): 681-687.
- [ 10 ] Yu Z Q, Chow P S, Tan R B H. Application of attenuated total reflectance-Fourier transform infrared (ATR-FTIR) technique in the monitoring and control of anti-solvent crystallization[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2006, 45(1): 438-444.
- [ 11 ] Chen Z P, Morris J, Borissova A, et al. On-line monitoring of batch cooling crystallization of organic compounds using ATR-FTIR spectroscopy coupled with an advanced calibration method[J]. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 2009, 96(1): 49-58.
- [ 12 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2010 年版第二部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 286.
- [ 13 ] 陈新谦. 新编药物学[M]. 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 155.
- [ 14 ] Sangwal K. Effect of impurities on the metastable zone width of solute-solvent systems[J]. *Journal of Crystal Growth*, 2009, 311(16): 4050-4061.
- [ 15 ] Lenka M, Sarkar D. Determination of metastable zone width, induction period and primary nucleation kinetics for cooling crystallization of l-asparaginohydrate[J]. *Journal of Crystal Growth*, 2014, 408: 85-90.
- [ 16 ] Groen H, Roberts K J. Nucleation, growth, and pseudo-polymorphic behavior of citric acid as monitored in situ by attenuated total reflection Fourier transform infrared spectroscopy[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2001, 105(43): 10723-10730.
- [ 17 ] 王津津, 李秀喜. 在线红外结合 PLS 方法在线测量反应过程中的物质浓度[J]. *化工进展*, 2011, 30(10): 2163-2166.
- [ 18 ] Kadam S S, van der Windt E, Daudey P J, et al. A comparative study of ATR-FTIR and FT-NIR spectroscopy for in-situ concentration monitoring during batch cooling crystallization processes[J]. *Crystal Growth & Design*, 2010, 10(6): 2629-2640.
- [ 19 ] Kadam S S, Mesbah A, Van der Windt E, et al. Rapid online calibration for ATR-FTIR spectroscopy during batch crystallization of ammonium sulphate in a semi-industrial scale crystallizer[J]. *Chemical Engineering Research and Design*, 2011, 89(7): 995-1005.

责任编辑: 周建军