应用近红外光谱法快速测定聚乙烯醇的玻璃化转变温度

王倩倩[1,2]，王晓锋[2]，涂家生[1]，孙会敏[2]*

（1. 中国药科大学，江苏南京 211100；2. 中国食品药品检定研究院，北京 100010）

摘要：应用傅里叶变换近红外漫反射光谱技术，并通过选择光谱预处理方法和优化模型，建立了准确度较好的聚乙烯醇玻璃化转变温度的近红外定量分析模型，并验证了其可行性。验证试验结果表明，其预测值接近差示扫描量热法的测定值，适合快速筛选聚乙烯醇的玻璃化转变温度。

关键词：近红外光谱分析技术；差示扫描量热；聚乙烯醇；玻璃化转变温度

中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)10-1499-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.017

Rapid Determination of Glass Transition Temperature of Polyvinyl Alcohol by Near-infrared Spectroscopy

WANG Qianqian[1,2], WANG Xiaofeng[2], TU Jiasheng[2], SUN Huimin[2]*

(*1. China Pharmaceutical University, Nanjing 211100; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100010*)

ABSTRACT: A near-infrared quantitative analysis model on the glass transition temperature of polyvinyl alcohol with good accuracy was established using Fourier transform near-infrared diffuse reflectance spectroscopy technology. Both the choices of spectral preprocessing method and the model were optimized, and its feasibility was verified. The results of verification test showed that the predicted value according to the model was close to the measured value of differential scanning calorimetry, which was suitable for rapid screening of the glass transition temperature of polyvinyl alcohol.

Key Words: near-infrared spectroscopy; differential scanning calorimetry; polyvinyl alcohol; glass transition temperature

聚乙烯醇（polyvinyl alcohol，PVA）是由聚乙酸乙烯酯在碱催化下发生醇解反应得到的水溶性高分子聚合物，广泛应用于制药、生物医学及其他领域[1]。PVA可用作黏合剂、缓释基质材料、成膜剂、透皮吸收制剂材料、凝胶基质、微囊材料、药物载体和乳化剂等[2—3]，在药物新剂型研究中也具有重要作用[4—5]。PVA无毒、无害、无不良反应，具有良好的水溶性和生物相容性[6]。

玻璃化转变温度（glass transition temperature，T_g）是高分子材料的特征温度[7]，是高分子运动形式转变的宏观体现，T_g的大小会直接影响材料的使用性能和生产工艺性能，对高聚物的应用和研究有重要意义。

目前测定聚合物T_g的方法主要有差示扫描量热（differential scanning calorimetry，DSC）法、热机械分析（thermomechanical analysis，TMA）法和动态热机械分析（dynamic thermomechanical analysis，DMA）法等[8]。其中TMA法和DMA法的操作相对复杂，对样品形态、尺寸要求严格，不适合粉末样品的测试。DSC法是发展比较早的热分析技术，适于各种形态的聚合物，是测试聚合物T_g最常用

收稿日期：2022-05-19

作者简介：王倩倩(1997—)，女，硕士研究生，专业方向：药物制剂研究。

通信作者：孙会敏(1965—)，男，研究员，从事药用辅料和包装材料质量检验与控制研究。

E-mail：sunhm@126.com

的定义方法之一。但 DSC 法在测定聚合物的 T_g 时需要较长的升（降）温时间，难以在生产过程中对 T_g 进行快速、在线、有效地监控。因此，建立快速有效的方法确定 PVA 的 T_g 对于生产和理论研究都具有重要的意义。

近红外光谱法（near-infrared spectroscopy，NIR）以其速度快、效率高、成本低、无损伤采样和易实现在线分析等特点，已在高分子合成和加工过程中得到广泛应用[9—10]，采用 NIR 研究高分子的性能是国内外近几年的研究热点。本研究首次采用近红外漫反射法测定 PVA，并建立了测定其 T_g 的校正模型，用内部交叉验证法和外部验证法优化模型，并对训练集外的未知样品进行了定量检验，以期为 PVA 的 T_g 快速测定提供参考。

1　仪器与试药

PE Diamond DSC 型差示扫描量热仪（美国 PerkinElmer 公司）；AntarisII 型傅里叶变换近红外光谱仪（美国 Thermo Fisher 公司）；光谱数据处理采用美国 Thermo Fisher 公司 TQ 软件。

PVA 样品（共 41 批，来源于 7 个厂家，企业 A，批号 20190104、20190503、20200401、20200801、20200802、20201001、20201002、20200303、20200302、20200803、20200506、20201004；企业 B，批号 STBJ7985、STBJ8596、BCCB9529、BCCB1633、STBJ4862、BCCC2522、BCCC3552、BCCB2872、BCCB0103、BCBX0541；企业 C，批号 20201201、20201202、20201203；企业 D，批号 20200501；企业 E，批号 J2009420、I2016111、L2014083、K1928024、G2010148；企业 F，批号 88N26、97N055、9YN620、86N61、86N62、86N63、85N11、62N42、8YN055；企业 G，批号 19P506）。

2　方法与结果

2.1　DSC 法测定 PVA 的 T_g

为建立 PVA 的 T_g 定量分析模型，首先需要得出 PVA 建模样品 T_g 的确切数值，因此首先采用 DSC 法测定 PVA 的 T_g。

取 7 个厂家的 41 批 PVA 样品（编号为 1 ～ 41）各约 10 mg，装入铝坩埚，设置控温程序：初始温度 20 ℃，以 20 ℃ /min 的速率升至 150 ℃，再降至 20 ℃；氮气 50 ml/min，采用 DSC 法测量 PVA 的 T_g 值[11]，结果见表 1。

表 1　DSC 法测得 PVA 的 T_g 值

Tab.1　T_g Values of PVA Samples Measured by DSC Method

编号	厂家	批号	T_g/℃	编号	厂家	批号	T_g/℃
1	A	20190104	52.84	22	B	BCBX0541	62.91
2	A	20200801	62.19	23	C	20201201	47.72
3	A	20200802	61.19	24	C	20201202	46.63
4	A	20200401	64.1	25	C	20201203	47.64
5	A	20201001	63.34	26	D	20200501	61.94
6	A	20201002	62.6	27	E	J2009420	64.87
7	A	20200302	65.02	28	E	I2016111	63.9
8	A	20200303	63.38	29	E	L2014083	61.99
9	A	20200803	65.29	30	E	K1928024	65.01
10	A	20190503	64.27	31	E	G2010148	60.99
11	A	20200506	66.74	32	F	88N26	64.37
12	A	20201004	58.22	33	F	97N055	66.8
13	B	STBJ7985	59.39	34	F	85N11	61.83
14	B	STBJ8596	57.64	35	F	62N42	61.33
15	B	BCCB9529	58.04	36	F	8YN05	64.2
16	B	BCCB1633	55.44	37	F	9YN620	61.45
17	B	STBJ4862	54.03	38	F	86N61	61
18	B	BCCB0103	56.16	39	F	86N62	64.09
19	B	BCCC2522	61.8	40	F	86N63	62.56
20	B	BCCC3552	61.68	41	G	19P506	65.11
21	B	BCCB2872	64.93				

2.2　近红外漫反射法测定 PVA

上述 41 批样品，采用漫反射光纤探头采集样品的近红外光谱，采集波数为 10 000 ～ 4 000 cm^{-1} 的光谱作为基准光谱和预测光谱，分辨率为 8 cm^{-1}，每个批号的样品分别平行测定 3 次，并计算平均光谱作为样品光谱。

PVA 样品的光谱图集见图 1，采用 PVA 样品作校正样品集，建立校正模型，经一阶导数（1st Deriv.）+Norris 平滑处理后，得到图 2。

2.3　模型的建立及评价

将所有 PVA 样品划分为校正集和验证集，验证集用于外部验证（随机抽取 10 批 PVA 样品，编号见表 2，对于厂家 D、G，由于分别只搜集到了 1 批样品，因此，选取厂家 D 作为校正集，厂家 G 作为验证集以兼顾样品的随机性和代表性），校正集用于建模（除表 2 外的其他批次 PVA 样品）。结合校正集样品的近红外光谱和通过 DSC 法测定的

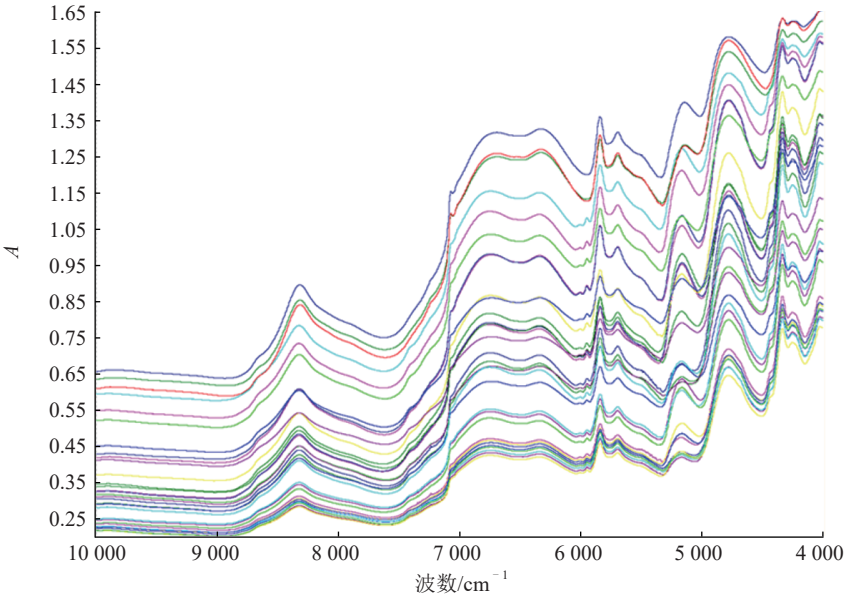


图 1 PVA 样品的 NIR 原始图谱

Fig.1 Original NIR Spectra of PVA Samples

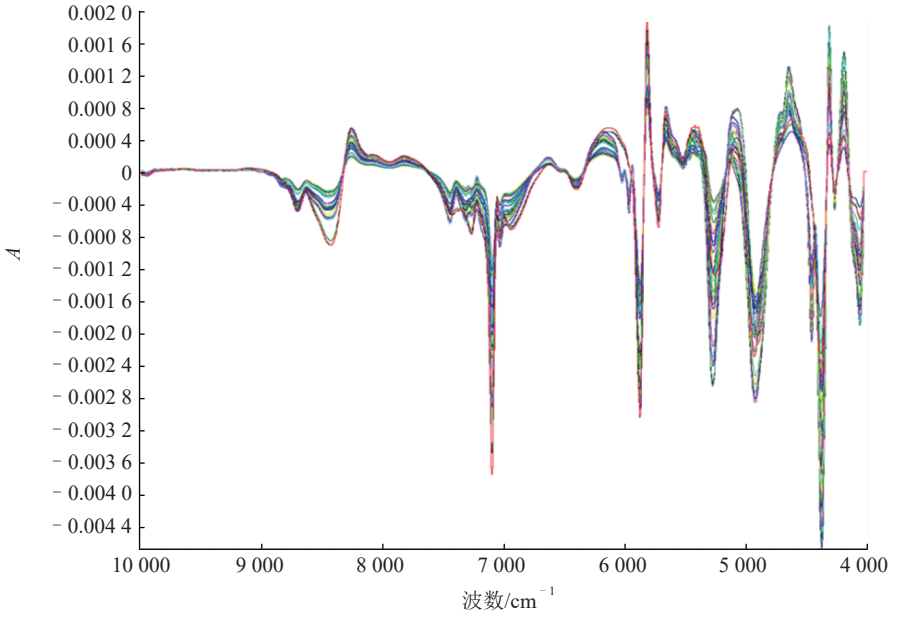


图 2 PVA 经一阶导数 +Norris 预处理的图谱

Fig.2 PVA Sample Spectra after the First Derivative and Norris Pretreatment

T_g 值，利用 TQ 光谱处理软件进行光谱预处理、谱区选择和回归统计分析并建立校正模型。首先采用 PVA 样品作校正集，建立校正模型，通过软件自动选择最优的光谱范围，使用多元信号修正（MSC）、标准正则变换（SNV）、一阶导数（1st Deriv.）、二阶导数（2nd Deriv.）、Savitzky-Golay 平滑处理和 Norris 平滑处理等光谱预处理方法对模型进行优化，然后应用内部交叉验证和外部验证法对模型进行验证。优化模型时以模型的校正相关系数（RC）、交叉检验相关系数（RCV）、校正标准误差（RMSEC）、

交叉检验校准误差（RMSECV）、外部检验相关系数（r）等作为衡量模型优劣的重要指标[12]。

2.3.1 T_g 的近红外定量测定数学模型的建立

通过偏最小二乘法对 PVA 样品的近红外光谱信息和通过 DSC 测定的 T_g 值进行分析处理，建立了合适的 PVA T_g 定量分析模型，该模型的 RC 为 0.990 2，RMSEC 为 0.758 0，预测均方差（RMSEP）为 2.90。一般来说，一个好的模型能使 RC 接近 1，RMSEC 接近 0；当 RC 的值大于 0.9 时，认为预测值与实际值有较强的相关性，RMSEP 值在 2.5 以上时具有较好的预测精度[13—16]。此结果说明建立的模型内部稳健性、拟合度和预测能力均比较好。

2.3.2 定量模型的内部验证

内部验证的试验结果见图3，RMSECV 为 0.789 5，RMSEC 为 0.758 0，两者差值为 0.031 5。差值通常低于 0.05 即可认为模型具有较高的准确度，PVA T_g 内部交叉验证的差值表明建立的 T_g 定量测定数学模型具有较高的准确度。

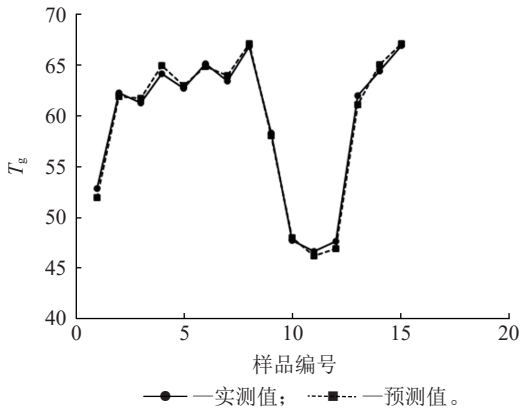


图 3　PVA T_g 值的内部验证

Fig.3　Internal Verification of T_g Values of PVA

2.3.3 定量模型的外部验证

取验证集 PVA 样品近红外扫描图谱，对建立的 PVA T_g 定量测定近红外模型进行外部验证。验证的结果见表 2，平均相对误差为 0.14，说明利用建立的 T_g 定量近红外数学模型进行快速分析时，预测结果具有较高的准确度。

表 2　PVA T_g 近红外分析预测与 DSC 实测值对比

Tab.2　Comparison of the Predicted T_g Values of PVA by NIR Analysis with the Measured Values by DSC

编号	厂家	批号	近红外分析预测值/℃	DSC测定值/℃	相对误差绝对值/%	RSD/%
4	A	20200401	63.98	64.10	0.19	0.57
8	A	20200303	63.11	63.38	0.43	
13	B	STBJ7985	60.09	59.39	1.18	
32	B	BCCC2522	62.19	61.80	0.63	
23	C	20201201	48.01	47.72	0.61	
37	E	I2016111	63.38	63.90	0.81	
40	E	G2010148	61.64	60.99	1.07	
34	F	85N11	61.79	61.83	0.06	
38	F	86N61	61.36	61.00	0.59	
41	G	19P506	64.37	65.11	1.14	

3　结论与讨论

近红外光谱主要是倍频和合频的集合，波数在 10 000 ～ 4 000 cm^{-1} 内，集中了 PVA 样品的合频、第一倍频和第二倍频，是 PVA 样品的主要信息区，因此在进行样品采集过程中均只采集波数在 10 000 ～ 4 000 cm^{-1} 内的光谱作为基准光谱和预测光谱。

本研究首次应用近红外漫反射光谱技术，通过对光谱进行预处理和模型优化，建立了准确度较好的 PVA T_g 定量分析模型，适合 PVA T_g 的快速筛选，为仿制药一致性评价提供了一种药用辅料的快速检测分析方法，以达到提高药用辅料批间质量一致性的目的，保证产品的安全性和有效性质量一致，也为辅料生产企业提高产品品质、制剂生产企业合理选择 PVA、降低生产成本提供了参考。

在模型优化过程中，本研究曾尝试了多元信号修正（MSC）、标准正则变换（SNV）、一阶导数（1st Deriv.）、二阶导数（2nd Deriv.）、Savitzky-Golay 平滑处理和 Norris 平滑处理等多种光谱预处理方法。结果显示，经一阶导数（1st Deriv.）+Norris 平滑处理的模型内部稳健性、拟合度和预测能力均比较好。

在实际应用中，可通过增加校正集和预测集的样品容量，对模型进行进一步再优化和验证完善，并做进一步的仪器间转移和验证，可不断提高模型的适用性和可靠性，以更好地满足实际生产需求，对在线检测有重要的指导意义。

参考文献：

[1] MUHAMMAD A, MAZHAR A K, ZULFIQAR A R. Polyvinyl alcohol: a review of research status and use of polyvinyl alcohol based nanocomposites [J]. *Polym Eng Sci*, 2018, **58**(12): 2119-2132.

[2] 日本Vam and Poval公司. 聚乙烯醇(PVA)[J]. 中国制药信息, 2020, **36**(1): 17-24.

[3] 陈 静. 药用辅料聚乙烯醇在药物制剂中的应用探讨[J]. 企业科技与发展, 2020, **9**: 72-76.

[4] KELLISA H, GWANGSEONG K, KASHAPPA-GOUD H, *et al*. Feasibility investigation of cellulose polymers for mucoadhesive nasal drug delivery applications [J]. *Mol Pharmaceutics*, 2015, **12**(8): 2732-2741.

[5] ALAN D, LESLIE A, AMANDA L R. Influence of polymeric excipient properties on crystal hydrate formation kinetics of caffeine in aqueous slurries [J]. *J Pharm Sci*, 2012, **101**(5): 1755-1762.

[6] 马晓黎, 张 蕾, 张娇娇, 等. 药用辅料聚乙烯醇质量标准对比研究[J]. 海峡药学, 2016, **28**(8): 89-93.

[7] 马延贵, 牟长荣, 吴三华. 聚乙烯醇生产技术[M]. 纺织工业出版社, 1991: 32-45.

[8] 常伟伟, 王丽娜. 非晶态聚合物玻璃化转变温度的测定方法综述[J]. 广州化工, 2020, **48**(14): 27-30.

[9] LACHENAL G. Structural investigations and monitoring of polymerization by NIR spectroscopy [J]. *Near Infrared Spectrosc*, 1998, **6**: 299-306.

[10] ROHE T, BEEKER W, KREY A, *et al*. Extrusion Processes by NIR spectroscopy [J]. *Near Infrared Spectrosc*, 1998, **6**: 325-332.

[11] 范金华. DSC法在测定聚乙烯醇玻璃化转变温度中的应用[J]. 维纶通讯, 2020, **40**(1): 56-59.

[12] QIN Q W. Rapid determination of alcoholysis degree of polyvinyl alcohol using near infrared spectroscopy [J]. *Chem Res Appl*, 2021, **24**(6): 1005-1008.

[13] YUN Y H, LI H D, DENG B C, *et al*. An overview of variable selection methods in multivariate analysis of near-infrared spectra [J]. *Trends Anal Chem*, 2019, **113**: 102-115.

[14] YI Y, HUA H M, SUN X F, *et al*. Rapid determination of polysaccharides and antioxidant activity of Poria cocos using near-infrared spectroscopy combined with chemometrics [J]. *Spectrochim Acta Part A*, 2020, **240**: 1-7.

[15] ROBERTO K H G, MARIO C U A, GLEDSON E J, *et al*. A method for calibration and validation subset partitioning [J]. *Talanta*, 2005, **67**(4): 736-740.

[16] KRZYSZTOF B, JUSTYNA G, CHRISTIAN W H. Near-infrared spectroscopy in bio-applications [J]. *Molecules*, 2020, **25**(12): 1-37.