

近红外漫反射光谱法同时测定复方甲氧那明胶囊中四个主成分含量

唐海霞¹, 杨美成², 陈桂良¹ (1.上海市药品检验所, 上海 200233; 2.复旦大学药学院在职研究生, 上海 200032)

摘要:目的 同时测定复方甲氧那明中四个主成分含量。方法 通过近红外漫反射光谱法, 采用偏最小二乘法, 并选择一阶导数光谱及对其他因子进行了优化, 建立了数学模型, 对实际样品的四个主成分含量进行了测定, 同时以高效液相分析法作为参照比较。结果 48个样品经内部交叉验证, 相关系数分别达到了 0.9949、0.9997、0.9991、0.9985。结论 本法可有效地同时检测四组分含量, 快速、简便、结果准确。

关键词:近红外漫反射光谱; 复方甲氧那明胶囊; 偏最小二乘法; 药物分析

中图分类号: R917.780.2 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2005)05-0401-03

Simultaneous determination of four components in compound methoxyphenamine capsules by NIR diffuse reflectance spectroscopy

TANG Hai-xia¹, YANG Mei-chen², CHEN Gui-liang¹ (1. Shanghai Institute of Drug Control, Shanghai 200233, China; 2. School of Pharmacy Medical Center, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To determine four components in compound methoxyphenamine capsules simultaneously. **METHOD** Near infrared diffuse reflectance spectrometry was applied. Partial least square (PLS) was utilized to build the calibration models with first derivative spectra using HPLC as a reference method for each component. Optimum models were found by choosing proper spectral ranges and number of PLS factors. **RESULTS** The determination coefficients R were 0.9949, 0.9997, 0.9991 and 0.9985 respectively as indicated from the cross-validation. **CONCLUSION** The method is rapid, simple and accurate.

KEY WORDS: Near-infrared diffuse reflectance spectroscopy; compound methoxyphenamine capsules; partial least squares (PLS); pharmaceutical analysis

复方甲氧那明是上海三共制药有限公司生产的用于治疗支气管哮喘和喘息性支气管炎。其中有四个主要成分: 盐酸甲氧那明、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏, 且各成分的处方量相差较大, 在生产过程中常存在混匀等方面的难度, 因此有效的生产过程控制可提高产率和产品质量, 将产生巨大的经济效益。本品的质量标准^[1]是以高效液相色谱法测定, 结果精确但方法繁琐, 耗用大量试剂, 不利于快速检测和实现生产在线实时监控。近红外光谱分析技术快速、方便和适应在线分析, 近年来特别是在食品、农产品分析等领域得到了广泛的重视^[2-4]。本实验通过采集样品的近红外漫反射光谱, 采用偏最小二乘法 (PLS) 有效的解析组分的光谱重叠和相互干扰, 同时快速测定样品中盐酸甲氧那明、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏的含量, 结果较为满意。

1 试剂与仪器

Antaris傅里叶变换 NIR光谱仪 (美国 Thermo Nicolet公司), 配有积分球漫反射采样系统, Result操作软件和 TQ Analyst分析软件; 电子天平 AE200 (Mettler公司); 盐酸甲氧那明、氨茶碱、那可丁、马来酸氯苯那敏均为药用原料。辅料按照配方比精密称定、混合。

2 实验方法

2.1 基础数据的设计和测定

取四个组分以及混合辅料按照正交实验设计共 48个试样计算出百分含量作为建立数据库的样品。配制后的含量分布范围 (均设计为含标示量的 80% ~ 120%) 盐酸甲氧那明为 8.82% ~ 14.50%; 氨茶碱为 18.48% ~ 29.10%; 那可丁为 5.27% ~ 8.02%; 马来酸氯苯那敏为 1.50% ~ 2.29%。

2.2 样品的 NIR光谱采集

分别把 48批样品粉末装入样品杯中, 采集其 NIR漫反射光谱。光谱采集条件: 以仪器内置背景为参比, 波数范围 10000 ~ 4000 cm⁻¹, 扫描次数 32次, 每个样品作 3次平行实验, 取其平均光谱。

分别对应 4个成分从 48个样品数据随机选取 40, 39, 45, 45个组成校正集, 其余组成验证集, 校正集用于建立定量分析校正模型, 验证集用于验证模型的预测效果和推广能力。

2.3 定量校正模型的建立

2.3.1 数据处理方法 光谱数据经多元散射校正技术 (multiplicative scatter correction, MSC) 处理和 Norris导数平滑滤波后, 采用偏最小二乘 (partial least square, PLS) 回归法建立定量校正模型, 以校正集样品的交叉验证均方差 (RM-

作者简介: 唐海霞 (1973), 女, 主管药师, 从事药品检验、质量标准研究工作。Tel: 021-64829582

SECV)及其相对偏差 (RSECV)为指标优化建模参数,并以对预测样品的预测均方差 (RMSEP)及其相对偏差 (RSEP)作为考察模型的预测准确度。RMSECV, RSECV, RMSEP和 RSEP的计算方法见文献[5]。所有数据处理均在仪器自带的 TQ Analyst 6.2 软件中进行。

2.3.2 光谱预处理方法的选择 近红外光谱在采集过程中,由于样品颗粒大小、均匀性及仪器条件的影响,往往会导致光谱基线产生偏移和漂移,通常通过导数处理加以校正。表1为分别采用原始光谱、一阶导数和二阶导数光谱进行建模时的 RMSECV值。从下表中各成分综合情况选择一阶导数光谱建立模型。

表 1 导数处理对 PLS校正模型 RMSECV的影响

Tab 1 Influence of difference preprocessing methods on root mean square error of cross-validation (RMSECV) of partial least square (PLS) calibration models

光谱预处理方法	RMSECV			
	盐酸甲氧那明	氨茶碱	那可丁	马来酸氯苯那敏
原始光谱	1.52997(4)	2.95240(4)	1.04(2)	0.283(3)
一阶导数	1.55024(5)	2.92932(2)	0.946(2)	0.282(3)
二阶导数	1.36075(6)	3.12275(2)	1.13(2)	0.273(3)

注:上表中括号内为 PLS主因子阶数

Note: In the bracket was number of PLS factors

2.3.3 光谱范围选择 表2为使用不同谱区的光谱信息建立校正模型时的 RMSECV值,其中谱区 10000~4000cm⁻¹为全谱区,括号内数字为 PLS主因子阶数。表2中各光谱范围根据 RMSECV值选择打“*”者为所选光谱范围。

表 2 光谱范围对 PLS校正模型 RMSECV的影响

Tab 2 Influence of NIR spectra wavelength on root mean square error of cross-validation (RMSECV) of partial least square (PLS) calibration models

成分	光谱范围 (cm ⁻¹)	RMSECV
盐酸甲氧那明	10000~4000	1.26070(2)
	95000~6021	1.26571(2)
	9500~7300, 7100~6500, 6074~6021*	1.24026(2)
氨茶碱	10000~4000*	3.08508(2)
	10000~7000	3.35915(2)
	9900~7260, 7210~7000	3.49833(5)
那可丁	10000~4000	0.95612(3)
	9900~6565	0.97763(2)
	9592~7170, 7116~6564*	0.56956(5)
马来酸	10000~4000*	0.27375(2)
氯苯那敏	9900~6565	0.29884(2)
	9592~7170, 7116~6564	0.28842(2)

从表2数据可以看出,谱区范围的选择对定量分析精度影响较大。

2.3.4 PLS主因子阶数的选择 采用 PLS法建立定量校正模型时,为充分利用光谱信号的有效信息,同时避免过度拟合现象,需对主因子的阶数进行合理选择。四者分别以用主因子数为 5, 5, 2, 3 为最佳。

3 结果

3.1 综合以上因素以及相关系数、模型的稳定等因素,每个成分随机取 3~9 个样品作为外部验证,其余作为校正集用于建模,最终对四个主成分建立分析验证模型见图1。

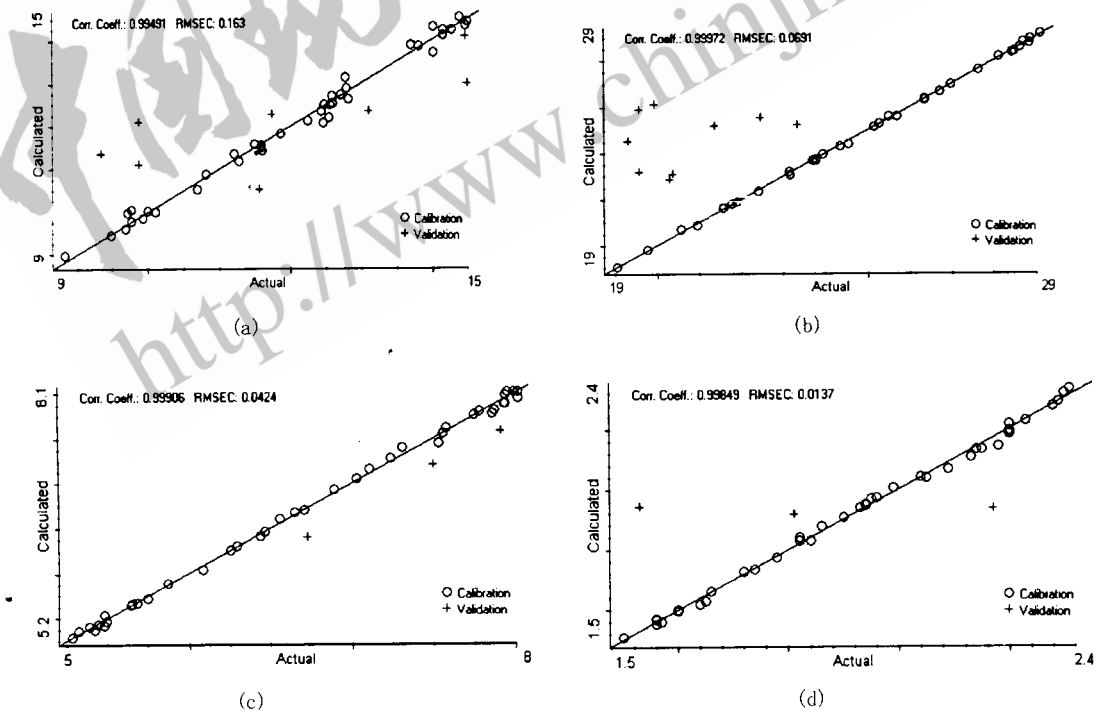


图 1 盐酸甲氧那明 (a)、氨茶碱 (b)、那可丁 (c)、马来酸氯苯那敏 (d) 的外部验证相关图

Fig 1 Correlation between calculated concentration of methoxyphenamine (a), aminophylline (b), noscapine (c), chlorpheniramine maleate (d) and actual concentration

3.2 实际样品分析

将上述所建立的校正模型用于对 3 批复方甲氧那明胶囊实际样品进行分析。分别取各批次胶囊 6 粒,将粉末置于样品瓶中,按“2.2”节方法采集 NIR 漫反射光谱,并用上述建立

表 3 高效液相色谱法 (HPLC) 分析值与近红外 (NIR) 分析值对比

Tab 3 Analysis value comparison of HPLC and NIR

主要成分	标示量 (mg/粒)	高效液相分析值 (mg/粒) HPLC法			近红外分析值 (mg/粒) NIR法			回收率 (%) *		
		批号 1	2	3	1	2	3	1	2	3
甲氧那明	12.5	12.71	12.56	13.08	13.008	13.616	11.602	102.3	108.4	93.7
氨茶碱	25	25.25	25.10	26.22	27.040	26.306	25.718	107.1	104.8	98.1
那可丁	7	7.273	7.434	7.217	7.555	7.847	7.238	103.9	105.6	105.9
氨苯那敏	2	2.080	2.154	2.036	2.039	2.055	2.135	98.1	95.6	104.7

注: * 回收率为 NIR 法所测得值与 HPLC 法所测得值的比值

Note: * The recovery meant the ratio of the result determined by NIR to that by HPLC

4 讨论

4.1 从以上结果分析可以看出,用近红外漫反射光谱能够较准确地测定复方盐酸甲氧那明中四组分的含量,由于近红外漫反射光谱法是一种对样品无破坏性的检测方法,而且不需样品制备,操作简便,在建好模型后,分析速度很快,更是对环境无污染的检验方法。

4.2 本实验用于建模配制的样品分布范围较广,这充分保证了该模型的稳定性和适应性。

4.3 通过实际样品 HPLC 分析值和近红外分析值对比,表明此模型有一定实用性,可用于工厂在线分析,监控生产过程。

立的定量校正模型对其进行分析,其中每片盐酸甲氧那明的标示量为 12.5mg,氨茶碱的标示量为 25mg,那可丁的标示量为 7mg,马来酸氯苯那敏的标示量为 2mg。3 个实际样品的 NIR 法分析值能够良好地逼近 HPLC 方法的测定值。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部标准 (试行) WS-131 (X-103)-98
- [2] 任玉林,李伟,沈今明等,近红外反射光谱法评价安乃近药物质量[J].光谱学与光谱分析,1997,17(3):51.
- [3] Zhou XJ, Hines P, Borer MW. Moisture determination in hygroscopic drug substances by near infrared spectroscopy [J]. J Pharm Biochem Anal, 1998, (17): 219.
- [4] Plugge W, C. an der Vlies. Near-infrared spectroscopy as a tool to improve quality [J]. J Pharm Biomed Anal, 1996, (14): 891.
- [5] 安登魁.现代药物分析选论[M].北京:中国医药科技出版社, 2001, 200.

收稿日期: 2004-06-01