注射用甘草酸二铵近红外光谱定性分析模型的建立

贾飞[1],李珏[1],陶巧凤[1],施华琴[2](1.浙江省食品药品检验研究院,杭州 310004;2.浙江奥托康制药集团股份有限公司,浙江 金华 321053)

摘要：目的 采用近红外光谱(NIR)技术和化学计量学分析软件，建立注射用甘草酸二铵的定性分析模型。**方法** 近红外漫反射光谱法结合 OPUS 软件，建立定性鉴别模型，并进行外部验证。**结果** 模型能准确鉴别注射用甘草酸二铵并区分不同的生产厂家。**结论** 该模型可以快速方便地进行注射用甘草酸二铵的鉴别区分，并可以有效地应用于药品检测车的现场筛查。

关键词： 近红外；定性分析模型；注射用甘草酸二铵

中图分类号： R917.101 **文献标志码：** B **文章编号：** 1007-7693(2013)06-0664-03

Establishment of the Near-infrared Spectroscopy Qualitative Model for Diammonium Glycyrrhizinate Injection

JIA Fei[1], LI Jue[1], TAO Qiaofeng[1], SHI Huaqin[2](*1.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China; 2.Zhejiang AO Tuo-kang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Jinhua 321053, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish the qualitative model for diammonium glycyrrhizinate for injection by near-infrared spectroscopy combined with chemometrics method. **METHODS** A qualitative model was established by NIR combined with OPUS software and with external validation. **RESULTS** Diammonium glycyrrhizinate for injection could be identified and distinguished between different manufacturers by the model. **CONCLUSION** The model identifies diammonium glycyrrhizinate for injection, and the model can be used in the drug testing vehicles effective.

KEY WORDS: near-infrared spectroscopy; qualitative model; diammonium glycyrrhizinate for injection

甘草酸苷又称甘草甜素，是甘草提取物三萜类皂苷的一种，具有非特异性抗炎、抗过敏等作用，其制剂在临床上治疗慢性乙型肝炎已有数十年之久，国内应用主要有其α体制剂甘草酸二铵(甘利欣)和β体制剂复方甘草酸苷(美能)、复方甘草酸单铵(强力宁)等[1]。药理和毒理研究证实[2]，α体比β体抗炎作用强，肝脏靶向性高，不良反应小，安全性强，更适用于临床肝病的治疗。

本实验通过近红外漫反射光谱技术[3]，建立了注射用甘草酸二铵的定性鉴别模型。通过近红外光谱(near-infrared spectroscopy，NIR)可以非常方便地进行注射用甘草酸二铵不同厂家区分以及与复方甘草酸苷、复方甘草酸单铵的鉴别；结合药品检测车的运行实践，可以帮助我们准确快速地识别市场上的假劣药品。

1 仪器与试药

1.1 仪器

MATRIX-F 型近红外光谱仪(德国 Bruker 公司)，配有光纤探头测样附件，铟镓砷(InCaAs)检测器，Bruker 公司 OPUS 5.5 光谱分析软件。

1.2 样品的来源及分组

所有样品均经实验室法定方法检验。16 家生产企业的 55 批注射用甘草酸二铵(规格：0.15 g)样品均为 2011 年全国药品评价品种抽验所得，其中每个厂家各一批作为验证集样品，其他 39 批作为训练集样品；4 个厂家的 6 批注射用复方甘草酸单铵样品和 3 个厂家的 10 批注射用复方甘草酸苷样品均为 2011 年国家药品标准提高研究用样品，其中各 2 个厂家各 1 批，作为验证集样品，其他共 12 批样品作为训练集样品；训练集组样品共 51 批，用于建立模型；验证集组样品共 20 批，用于评价模型的质量和有效性。

2 方法与结果

2.1 近红外光谱的采集

采样方式：样品均为西林瓶包装，用光纤探头直接扫描测定 NIR 图谱；光谱采集条件：以仪器内置背景为参比，波数范围为 12 000~4 000 cm^{-1}，扫描累加次数为 32 次，分辨率为 8 cm^{-1}；每批样品选 3 瓶测定，每瓶重复测定 3 次，得到 9 张原始光谱，计算平均光谱。

2.2 建立定性鉴别模型 1

将训练集组样品分为注射用甘草酸二铵和非

作者简介： 贾飞，男，硕士，副主任药师 Tel: (0571)86459413 E-mail: cpujf@yahoo.com.cn

注射用甘草酸二铵两组，建立定性鉴别模型。

2.2.1 谱段的选择　首先考虑避开 7 100~7 500 cm^{-1} 和 5 000~5 500 cm^{-1} 波数处的水峰，全谱(12 000~4 000 cm^{-1})和适当预处理后谱图见图 1。由图 1 可知，相对特征吸收 6 000~5 500 cm^{-1} 和 5 000~4 000 cm^{-1} 内存在较大差异，因此，建立模型选择该谱段，可以较好地区分 3 个品种样品。

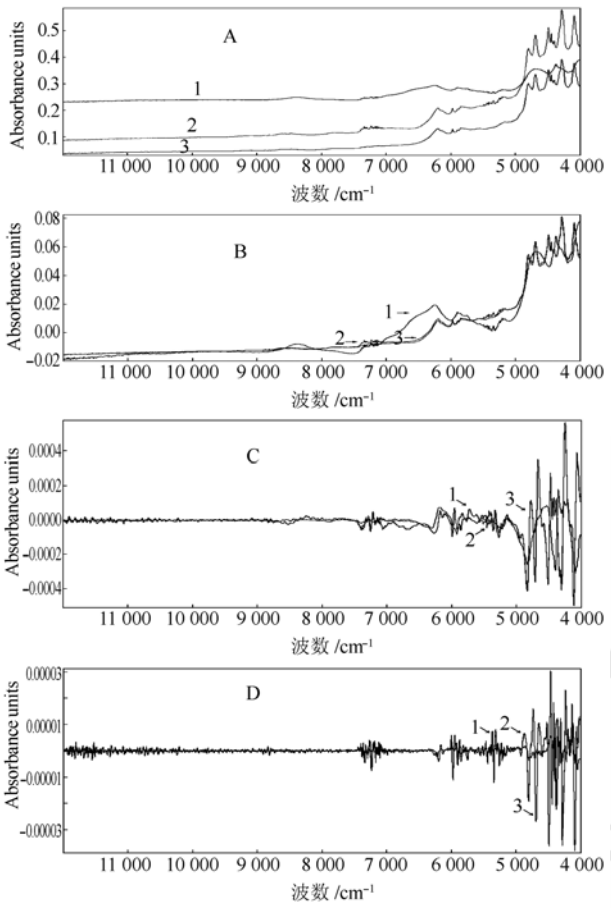

图 1　3 种样品 NIR 图谱比较

A–近红外原始光谱；B–矢量归一化处理光谱；C–一阶导加矢量归一化处理光谱；D–二阶导加矢量归一化处理光谱；1–注射用甘草酸二铵；2–注射用复方甘草酸单铵；3–注射用复方甘草酸苷

Fig 1　Comparison of three samples of near-infrared spectral

A–the original NIR spectra; B–the NIR spectra by vector normalization; C–the NIR spectra by first derivation and vector normalization; D–the NIR spectra by second derivation and vector normalization; 1–diammonium glycyrrhizinate for injection; 2–compound monoammonium glycyrrhizinate for injection; 3–compound glycyrrhizin for injection

2.2.2 预处理方法的选择　用不同的预处理光谱，对比不同品种光谱的差异，结果见图 1。由图 1 可知，样品光谱经过一阶导数+矢量归一化法处理后，不仅消除了光谱的漂移，而且在 6 000~5 500 cm^{-1} 和 5 000~4 000 cm^{-1} 谱段最大限度地体现了不同品种光谱的差别。因此选择一阶导数+矢量归一化法为预处理方法。

2.2.3 定性鉴别分析模型 1 的建立　利用 OPUS 5.5 光谱软件中“Setup Identity Test Method”选项，通过对训练集样品光谱按“2.2.1”和“2.2.2”项下的谱段和预处理方法，优化光谱距离计算方法，最终确定注射用甘草酸二铵 NIR 定性鉴别分析模型，模型分注射用甘草酸二铵和非注射用甘草酸二铵 2 组，一层。参数为：谱图预处理选择一阶导数+矢量归一化，13 点平滑，谱段选择 6 001.5~5 496.2 cm^{-1} 和 5 002.5~3 999.7 cm^{-1}，光谱距离计算方法选择因子法，因子数为 2。计算结果，选择性值(S)为 3.72(应>1)，注射用甘草酸二铵与非注射用甘草酸二铵样品能够实现唯一识别。

2.3　建立定性鉴别模型 2

注射用甘草酸二铵样品个别生产厂家批次较少，将训练集组批次>3 批的 6 个生产厂家选取 3~4 批样品光谱图聚类分组，结果分为 6 类，如图 2。分别求取每一类的平均光谱，共 6 张平均光谱，作为建模分析用样本，利用 OPUS 5.5 光谱软件中“Cluster Analysis”选项，建立注射用甘草酸二铵聚类分析模型。模型参数为：谱图预处理选择一阶导数+矢量归一化，13 点平滑，谱段选择 4 200~10 000 cm^{-1}，光谱距离计算方法选择标准化法。计算结果，6 个厂家注射用甘草酸二铵样品能够实现区分。

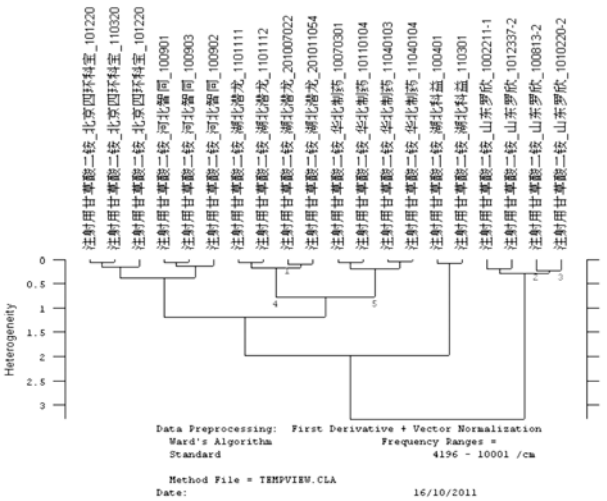

图 2　注射用甘草酸二铵聚类分析结果

Fig 2　Cluster analysis result of diammonium glycyrrhizinate for injection

2.4　模型验证

选取验证集组中样品，利用 OPUS 5.5 光谱软件中“Identity Test”选项，调用定性鉴别模型 1，

16 批注射用甘草酸二铵鉴别结果显示为注射用甘草酸二铵，2 批注射用复方甘草酸单铵样品和 2 批注射用复方甘草酸苷样品鉴别结果为非注射用甘草酸二铵，准确鉴别注射用甘草酸二铵真伪。

从验证集组中选取定性鉴别模型 2 建模 6 个厂家样品，利用 OPUS 5.5 光谱软件中“Cluster Analysis Test”选项，调用定性鉴别模型 2，结果显示，选取样品归属厂家均与真实生产厂家一致，准确区分不同厂家产品。

3 讨论

实验室对 16 个厂家注射用甘草酸二铵 55 批样品检验结果显示，不同厂家的质量存在较大差异，其中有关物质结果为 4.0%~11.1%，含量结果为 97.5%~109.0%，因此通过定性鉴别模型 2 确定样品的归属厂家，可以保证所用药品的质量，防止以劣充好，确保市场秩序稳定。

建立模型的基础是原始光谱，因此光谱的准确性决定了模型的准确性和专属性。本品为粉针剂，因此扫描光谱前应轻敲西林瓶，使内容物粉末厚度均匀，使近红外光线照射到足够量的样品粉末上，获得准确的 NIR 信息。

建立定性鉴别模型是利用样品的图谱库，因此样本的代表性、图谱库的大小决定了模型的准确性。一般要求训练集和验证集总样品量≥50 批，样品预测偏差可大大降低。

近红外漫反射光谱法以其快速、无损、无污染等优点在医药领域得到了广泛的应用[4-6]。尤其是随着药品检测车在全国范围内的使用，作为其主要的检测手段，近红外仪利用建立的模型可以快速筛查，鉴别真伪[7]。而本实验建立的注射用甘草酸二铵定性鉴别模型，也可装载于药品检测车近红外系统中，填补系统中无该品种模型的空白，可以在日常的现场检测中快速鉴别注射用甘草酸二铵的真伪。

通过破坏或配制一系列浓度的注射用甘草酸二铵样品，经实验室测定含量后，可建立注射用甘草酸二铵的定量模型，可以更加全面地获取样品质量状况。

REFERENCES

[1] LEI Y, LU H Y, XU X Y, et al. Clinical research that three kinds of glycyrrhizin to chronic B liver suffers blood sugar and liver function viruses affect [J]. J Dalin Univ(大连大学学报), 2006, 27(4): 35-38.

[2] AMAGAYA S, SUGISHITA E, OGIHARA Y, et al. Comparative studies of the stereoisomers of glycyrrhetinic acid on anti-inflammatory activities [J]. J Pharmacobiodyn, 1984, 7(12): 923-928.

[3] LU W Z. Modern Near Infrared Spectroscopy Analytical Technology(现代近红外光谱分析技术) [M]. 2nd Ed. Beijing: China Petrochemical Press, 2007: 165.

[4] LIU Y M, RUAN D, WANG J. Rapid determination of cefmenoxime and moisture in cefmenoxime hydrochloride for injection by near-infrared spectroscopy [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(1): 61-65

[5] BAI Y, GUO Y L, LEI J W. Rapid determination of magnolol and honokiol in Xiangshayangwei pill by near-infrared spectroscopy [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(11): 1022-1025.

[6] XIE C X, ZUO C F, LEI J W, et al. Quantitative analysis on extracts by ethanol from *Dioscorea zingiberensis* C.H. Wright by near-infrared diffuse reflection spectroscopy [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(6): 501-504.

[7] JIN S H. Development and role of drug testing vehicles [J]. China Pharm Aff(中国药事), 2007, 21(1): 8.

收稿日期：2012-08-22

本刊投稿须知

本刊只接受网上投稿，步骤如下：

①登陆网址：www.chinjmap.com 点击作者在线投稿；②进行注册登陆(*为必填项)；③所投稿件如果由多位作者合写，可以点击“增加作者”，填入所有合写作者的信息(*为必填项)；④请输入对应的中英文关键词，并点击“添加”添至关键词框内，如稿件有多个关键词，请依次逐个添加；⑤您可以提供您想回避的审稿专家和建议的审稿专家，供我们参考；⑥提交成功以后，将在“待处理稿件”中显示您的稿件。若未成功则请点击“草稿箱”进行“修改并继续投稿”。⑦通过“稿件查询”可查看稿件状态，若为“审稿中”说明稿件正在外审，敬请耐心等待。