

- [5] BP.2013. [DB/OL]. [2015-01-27]. (<http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/BP2013/data/6745.html>).
- [6] 药品红外光谱集. 第1卷[S]. 1996: 510
- [7] JP. X VI. [DB/OL]. [2015-01-27]. (<http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/JP16/download.aspx?filename=Sulpiride-1955>).
- [8] BP.V. [DB/OL]. [2015-01-27] (<http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/BP2013/data/4314.html>).
- [9] 国家药典委员会. 药品晶型研究及晶型质量控制指导原则 (征求意见稿) [EB/OL]. 2014: 339. [2014-11-12]. (<http://www.chp.org.cn/export/sites/chp/resource/2014/2014072815285044809.pdf>)
- [10] 吕扬, 杜冠华. 晶型药物[M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 143-148.
- [11] ICH. Q6A.1999:8-9 [EB/OL]. [2015-01-23]. (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf).
- 收稿日期: 2015-02-27

近红外光谱法快速分析不同厂家炒栀子配方颗粒的质量

孙胜斌^{1,3}, 陈翔宇², 高晗¹, 姜国志³, 李军山¹, 李振江¹ (1.神威药业集团有限公司, 石家庄 051430; 2.河北省中药注射液剂工程技术研究中心, 石家庄 051430; 3.中药注射剂新药技术开发国家地方联合工程实验室, 石家庄 051430)

摘要: 目的 考察不同厂家炒栀子配方颗粒的质量。方法 利用近红外光谱仪直接对各厂家样品进行积分球漫反射全波长扫描, 用马氏距离法分类建模, 计算不同厂家配方颗粒间的距离。结果 A、B、C 厂家炒栀子配方颗粒间距离均较大, 相互间区别明显。结论 不同厂家生产的炒栀子配方颗粒质量相互间有一定差异。

关键词: 近红外光谱法; 炒栀子; 配方颗粒; 质量

中图分类号: R944.27

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)08-0960-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.015

Rapid Analysis of the Quality of Formula Granule of Stir-baked Gardeniae Fructus Formula from Different Manufacturers by Near-infrared Spectroscopy

SUN Shengbin^{1,3}, CHEN Xiangyu², GAO Han¹, JIANG Guozhi³, LI Junshan¹, LI Zhenjiang¹ (1. Shinyway Pharmaceutical Group Co., Ltd., Shijiazhuang 051430, China; 2. Hebei Province Engineering Research Center for TCM Injection, Shijiazhuang 051430, China; 3. State-local Joint Engineering Laboratory of New Drugs Development Technology for TCM Injection, Shijiazhuang 051430, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyse the quality of formula granule of stir-baked Gardeniae Fructus from different manufacturers. **METHODS** Integrating sphere diffuse full-wavelength scanning of samples from different manufacturers were measured by near-infrared spectroscopy. Mahalanobis distance was used to categoriz modeling and calculate the distance between different manufacturers. **RESULTS** The distances of formula granule of stir-baked Gardeniae Fructus formula produced by A, B and C were obviously different. **CONCLUSION** There are certain diversities of quality of formula granule of stir-baked Gardeniae Fructus from different manufacturers.

KEY WORDS: near-infrared spectroscopy; stir-baked Fructus Gardeniae; formula granule; quality

炒栀子配方颗粒为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实的炮制品经加工制成的单味颗粒。配方颗粒有免煎易服、携带方便、剂量准确、调配方便、依从性强等优点, 受到广大医师和患者的欢迎。配方颗粒质量越均一, 其作用和用量越容易控制^[1]。因此, 各厂家生产的配方颗粒的同一性显得尤为重要, 但目前还没有

方法快速评价同种配方颗粒的同一性。

近红外光谱法具有快速、高效、检测简便等优点^[2-3], 因此近红外光谱的定性判别分析被广泛应用于制药领域的原辅料、中间体和终产品的质量控制在^[4-7]。主成分分析——马氏距离分类法^[8-11]既充分利用量测信息表征过程质量, 又能快速获得多组分品质信息, 常应用于过程质量控制与分

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项项目(国中医药科 2013ZX07)

作者简介: 孙胜斌, 男, 工程师 Tel: (0311)88030066-6532 E-mail: sunshengbin2003@163.com

析、产品品质保证等方面。本研究利用近红外光谱法分析样品,用马氏距离法分类建模,从总体质量上快速判断不同厂家相同品种配方颗粒的差异。

1 仪器与试药

ANTARIS II FI-NIR Analyzer 近红外光谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)配有透射采样系统、Result 操作软件、TQ Analyst 8 建模分析软件。

炒栀子配方颗粒: A 厂(30 批,规格:每袋 1 g,相当于饮片 10 g)、B 厂(30 批,规格:每袋 1 g,相当于饮片 10 g)、C 厂(30 批,规格:每袋 1 g,相当于饮片 10 g)。

2 方法与结果

2.1 近红外光谱采集

取样品,粉碎,过 80 目药典标准筛,统一装入 50 mL 样品杯,堆积紧密,采集光谱。采样方式:光谱扫描范围 10 000~4 000 cm^{-1} ,样品厚度约 1 cm,分辨率 8 cm^{-1} ,1 倍增益,以空气为空白,扫描 32 次,每个样品重复 5 次,求平均光谱,结果见图 1。

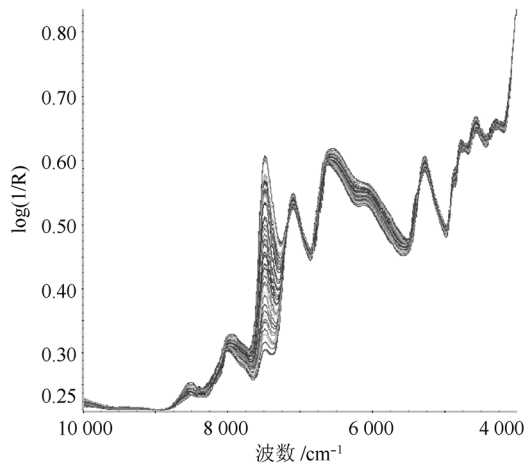


图 1 样品原始光谱图
Fig. 1 Original spectrum of samples

2.2 模型建立与参数选择

2.2.1 光谱预处理 对扫描得到的原始吸收光谱进行光谱预处理,以消除噪音和基线漂移的影响。随机选取 A、B、C 厂各 24 批样品共计 72 批作为校正集,其余 18 批作为验证集。分别采用一阶导数、二阶导数和 OSC 方法对近红外光谱进行预处理,同时采用 Savitzky-Golay 算法处理十一点平滑光谱。

2.2.2 判别分析与主成分数选择 对光谱预处理,减少无用信息及噪声信息后,分别采用主成

分分析判定模型的优劣。主成分数的多少取决于保留部分的累积方差在方差总和中所占的百分比(即累计方差贡献率)^[12]。结果见表 1。

表 1 主成分分析的累积方差贡献率和错判例数
Tab. 1 The cumulative variance contribution rate and the number of false samples

主成分 个数	一阶导数		二阶导数		OSC	
	累积方差 贡献率/%	错判 例数	累积方差 贡献率/%	错判 例数	累积方差 贡献率/%	错判 例数
1	84.513	21	89.712	18	88.414	17
2	88.126	13	92.462	9	91.376	8
3	89.904	10	95.754	6	93.477	5
4	92.417	7	96.431	3	95.642	3
5	95.330	5	97.242	1	97.927	3
6	97.102	4	98.335	1	98.058	2
7	98.231	3	98.563	0	98.465	1
8	98.668	1	98.824	0	98.852	0
9	98.924	0	99.033	0	99.017	0
10	99.016	0	99.214	0	99.218	0

从表 1 可见,随主成分数增加,方差贡献率不断提高,错判例数不断减少,但主成分数过多时,虽然错判数为 0,但模型的辨别力会大大降低。因此,选择二阶导数对光谱进行预处理,主成分数为 7 可有效区分不同厂家的样品。

2.2.3 波长区间的选择 样品在 10 000~4 000 cm^{-1} 近红外光谱区进行扫描,吸收小及样品间吸收差异小的波段区间往往干扰信息增加,模型辨别计算的效率降低,对模型的辨别力会产生影响,因此,选择“特征吸收”波段对有效建立定性模型有积极的影响。实验分别选取全谱区(10 000~4 000 cm^{-1}); 8 074~7 122, 6 662~5 317, 4 863~4 234 cm^{-1} ; 8 743~7 119, 6 652~5 136 cm^{-1} 3 组光谱,采用二阶导数对光谱进行预处理,按主成分数为 7 的校正集所建模型的样品的错判个数及增加验证集样品的错判个数来筛选最佳波段。结果见表 2。

从结果可见,采用全谱区建立的模型辨别力不够,导致增加验证集时出现 1 例错判;应用 8 743~7 119, 6 652~5 136 cm^{-1} 建立的模型主成分数不够,导致丢失的光谱信息较多,出现了校正集 1 例错判及校正集+验证集 2 例错判;结果证明最佳谱区为 8 074~7 122, 6 662~5 317, 4 863~4 234 cm^{-1} 。

表 2 不同光谱范围的错判例数

Tab. 2 The numbers of false samples of different spectral range

光谱范围/cm ⁻¹	校正集		校正集+验证集	
	累积方差	错判	累积方差	错判
	贡献率/%	例数	贡献率/%	例数
10 000~4 000	98.563	0	98.205	1
8 074~7 122, 6 662~5 317, 4 863~4 234	98.492	0	98.431	0
8 743~7 119, 6 652~5 136	98.161	1	97.688	2

2.2.4 模型性能的确认 以校正集均方差(root mean square error in calibration, RMSEC)和验证集均方差(root mean square error in validation, RMSEV)为指标来考察不同主成分下的校正模型的性能。结果见表 3。

表 3 校正模型的校正集均方差和验证集均方差

Tab. 3 The RMSEC and RMSEV of correcting model

预处理方法	主成分数	RMSEC	RMSEV
二阶导数	6	0.122	0.171
	7	0.104	0.136
	8	0.112	0.135

性能确认结果表明, 虽然主成分数 8 的 RMSEV 与主成分数 7 时相当, 但 RMSEC 仍然是主成分数 7 较优。因此, 最优模型选取主成分数 7 进行光谱分析。

2.3 样品的检测

采集未参与建模的验证集样品光谱, 应用建好的模型进行主成分分析, 其结果用来确定验证集样品光谱的得分值, 通过得分值分别计算与每个类别的马氏距离^[13], 马氏距离越接近 0, 即归属于该类。结果见图 2、表 4。

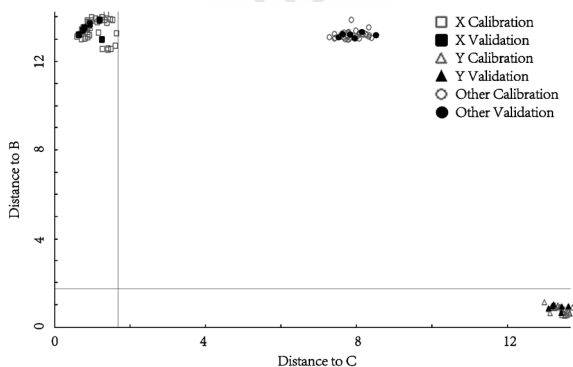


图 2 炒栀子配方颗粒近红外距离分析图

Fig. 2 Distance analysis of formula granule of stir-baked Fructus Gardeniae by near-infrared spectroscopy

表 4 炒栀子配方颗粒定性模型验证

Tab. 4 Modeling validation of formula granule of stir-baked Fructus Gardeniae

样品	分类	距离	距下一类	距离
A-101203	A	0.21	B	3.42
A-101206	A	0.76	B	3.89
A-110516	A	0.78	B	3.96
A-110523	A	0.64	B	3.23
A-120326	A	0.81	B	3.94
A-120328	A	0.56	B	3.78
B-20110518	B	0.42	A	3.34
B-20110522	B	0.84	A	3.22
B-20110524	B	0.77	A	3.19
B-20120422	B	0.92	A	3.46
B-20120425	B	1.10	A	3.37
B-20120428	B	0.14	A	3.84
C-5110419	C	0.32	B	4.69
C-5110423	C	0.44	B	4.43
C-5110624	C	0.86	B	4.66
C-5110628	C	0.53	B	4.52
C-5120721	C	0.24	B	4.63
C-5120726	C	0.75	B	4.24

3 讨论

对配方颗粒直接进行近红外扫描时重复性很差, 可能是颗粒大小不匀、膏粉和辅料的分布不匀等原因引起。粉碎成细粉后扫描, 可得到良好的近红外光谱数据。

由结果可见, 各厂生产的炒栀子配方颗粒较易区分开, 说明各厂家配方颗粒质量存在一定的差异, 可能与各厂家使用栀子的产地、采收条件、炒制方法和时间不同有关, 具体原因有待进一步研究。

配方颗粒旨在使广大患者使用中药更加方便、快捷, 要求一定的同一性, 但目前市场上各厂家炒栀子配方颗粒存在一定差异。这需要配方颗粒生产厂家和相关部门在今后做更多的工作, 使市场上使用的配方颗粒药品质量更加一致和稳定, 以发挥更大的作用。

REFERENCES

[1] TU Y S, BI X L, LOU W H, et al. Quality control of traditional Chinese medicine formula granules [J]. World Sci Tech Mod Tradit Chin Med Mater Med(世界科学技术—中医药现代化), 2011, 13(1): 41-46.

[2] LI Y Z, MIN S G, LIU X. Applications of near-infrared spectroscopy to ananalysis of traditional Chinese herbal medicine [J]. Spectrosc Spectral Anal(光谱学与光谱分析), 2008, 28(7): 1549-1553.

- [3] JIA F, LI J, TAO Q F, et al. Establishment of the near-infrared spectroscopy qualitative model for Diammonium Glycyrrhizinate injection [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(6): 664-666.
- [4] MACHO M, LARRECHI M S. Near-infrared spectroscopy and multivariate calibration for the quantitative determination of certain properties in the petrochemical industry [J]. Trends Anal Chem, 2002, 21(12): 799-806.
- [5] ZANG H C, ZANG L X, ZHANG H, et al. Research progress on application of near-infrared spectroscopy in pharmaceuticals [J]. J Pharm Res(药学研究), 2014, 33(3): 125-128.
- [6] HU H W, GENG S, LI S H, et al. Rapid analysis of Zhizi percolation liquid mixture physical and chemical indicators with NIR spectroscopy [J]. Appl Chem Ind(应用化工), 2011, 40(4): 725-727.
- [7] YU D H. Research of near infrared spectroscopy application in the quality control of post-market drug [D]. Hubei: Hubei University of Chinese Medicine.
- [8] ZHANG R P, HE Y, SHI S L, et al. Evaluation of *Trinpterygium wilfordii* Hook. f. from different habitats by HPLC fingerprint and principal component analysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(11): 1338-1344.
- [9] 严衍祿. 近红外光谱分析基础与应用[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2005.
- [10] 梁逸曾, 俞汝勤. 分析化学手册[M]. 第2版. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [11] ZHANG L S, WANG W D, GU Y H, et al. Identification of authentic and fake cigarettes using near infrared spectroscopy combined with principal component analysis-mahalanobis distance [J]. Spectrosc Spectral Anal(光谱学与光谱分析), 2011, 31(5): 1254-1257.
- [12] TANG H, ZHENG W B, LI X X. Application of principal component analysis to selection of characteristic wavelengths with total light scattering [J]. Opt Precis Eng(光学精密工程), 2010, 18(8): 1691-1698.
- [13] DU W F, JIA Y Q, JIANG D J, et al. Rapid identification of crude and sweated Dipsaci Radix based on near-infrared spectroscopy combined with principal component analysis-Mahalanobis distance [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(23): 4603-4607.

收稿日期: 2015-03-06

HPLC 测定三层共挤输液用袋中抗氧剂 PEPQ 的含量

陈瑜, 金立, 俞辉, 洪利娅(浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004)

摘要: 目的 建立三层共挤输液用袋中抗氧剂四(2,4-二叔丁基酚)-4,4-联苯基二亚磷酸酯(PEPQ)的含量测定法。方法 采用 Dikma Diamonsil C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-四氢呋喃(80:20), 柱温 30 °C, 检测波长 270 nm。结果 抗氧剂 PEPQ 在 0~200.0 μg·mL⁻¹ 内呈良好的线性关系($r=0.999$), 抗氧剂 PEPQ 回收率为 92.3%(RSD=1.97%)。结论 该方法准确、灵敏、简便, 适用于测定三层共挤输液用袋中抗氧剂 PEPQ 的含量。

关键词: 高效液相色谱法; 三层共挤输液用袋; 抗氧剂四(2,4-二叔丁基酚)-4,4-联苯基二亚磷酸酯

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)08-0963-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.016

Content Determination of Antioxidants PEPQ in Infusion of 3-layer Co-extrusion Bags by HPLC

CHEN Yu, JIN Li, YU Hui, HONG Liya(Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a method for content determination of PEPQ infusion of 3-layer co-extrusion bags by HPLC. **METHODS** The analysis was performed on Dikma Diamonsil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm) column, using acetonitrile- tetrahydrofuran(80:20), Column temperature 30 °C and detection wavelength 270 nm. **RESULTS** The method has a linear range between 0~200.0 μg·mL⁻¹($r=0.999$), The average recovery of antioxidants PEPQ was 92.3%(RSD=1.97%). **CONCLUSION** This method is accurate, sensitive, simple, it can be used for content determination of antioxidants PEPQ in infusion of 3-layer co-extrusion bags.

KEY WORDS: HPLC; infusion of 3-layer co-extrusion bags; antioxidants PEPQ

基金项目: 浙江省省级重点实验室(2014E10006); 浙江省科技厅公益性技术应用研究计划项目(2015C37028)

作者简介: 陈瑜, 女, 副主任药师 Tel: 13588166969 E-mail: jean.cy@163.com