

近红外光谱法测定缓释制剂中冰片释放量

倪力军, 朱 静, 张立国

华东理工大学化学与制药学院, 上海 200237

摘 要 利用近红外光谱技术与化学计量学方法建立了冰片缓释样品近红外光谱与冰片浓度之间的定量模型, 以实现冰片释放量的快速测定。配制与缓释制剂具有相同物质体系的冰片醇水溶液, 获取其近红外光谱, 采用偏最小二乘法(PLS)建立冰片含量预测模型并考察了图谱类型、建模样品浓度及建模区间对校正模型和预测结果的影响。结果表明采用原始近红外光谱, 在 $5\,314\sim 7\,032\text{ cm}^{-1}$ 区间, 将样品按照中高浓度、低浓度范围建模可以获得最佳校正结果与预测结果。最后采用所建的中高浓度区模型测定了冰片包合物在醇水体系中冰片含量, 实现了对缓释制剂冰片累加释放量的快速测定, 可为冰片缓释制剂的研发快速提供评价数据。

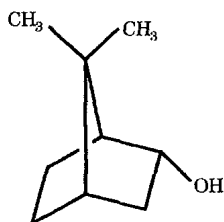
主题词 近红外; 偏最小二乘法; 冰片

中图分类号: O657.3, R927.2 **文献标识码:** A

文章编号: 1000-0593(2006)01-0067-03

引 言

冰片为龙脑香科植物龙脑香树脂中析出的天然结晶性化合物, 其主要成分为右旋龙脑。冰片化学结构如 Scheme 1 所示。冰片被广泛应用于治疗心脑血管疾病的中药复方制剂中, 其生物半衰期短, 药物起效快, 药效消失也快^[1], 不利于冰片与复方中其他药物发挥协同作用。欲使冰片与其他活性成分的药代动力学数据协调, 必须对冰片进行合理的缓释设计与包埋处理。这就要求对冰片的释放速率进行快速、准确的测定。常规的气相色谱法需对样品进行柱前处理, 操作复杂, 难以满足缓释剂型研究的需求。本文采用近红外光谱技术(NIRS)进行冰片释放量的定量测试方法, 具有操作简单, 无需对样品进行预处理, 分析速度快等优点。



Scheme 1 Structure of borneol

NIRS 技术通过对样品光谱和质量参数的关联, 建立数学校正模型, 再通过校正模型预测样品的组成和性质^[2, 3]。20

世纪 70 年代以来, 运用各类化学计量学方法建立的近红外校正模型使得过去无法用近红外光谱直接进行的定量、定性分析得到解决。NIRS 在药物制剂的研究和生产中得到了越来越多的重视和运用^[4-6]。文献[7]用无水乙醇配制冰片溶液, 采用 NIRS 测定溶液中冰片含量, 取得了良好结果。但其建模样品体系与实际冰片样品溶液不一致, 难以用于实际药品中冰片含量的测定。

1 实验部分

1.1 仪器设备与参数设置

仪器设备: 采用美国 Nicolet 公司 Avatar 360N 傅里叶变换近红外光谱仪, InGaAs 检测器, 2 mm 石英比色皿。

参数设置: 光谱采集范围 $4\,000\sim 10\,000\text{ cm}^{-1}$, 扫描分辨率 16 cm^{-1} , 扫描次数 80。

1.2 试剂来源和样品制备

试剂来源: CP 龙脑与聚乙二醇 4000 购自上海化学试剂公司, CP 无水乙醇产于上海振兴化工一厂, 乙基纤维素购自上海卡乐康包衣材料公司。

冰片缓释制剂的制备: 将冰片、乙基纤维素和聚乙二醇 4000 按 2 种不同配比制得 2 种缓释制剂(样品 1 与样品 2), 将其溶于一定量的乙醇中, 在室温下不断搅拌使乙醇挥发, 混合物再放置一段时间至没有乙醇味得到冰片固体分散物。

近红外建模样品制备: 因乙基纤维素不溶于 50% 乙醇, 准确称取一定量的冰片和聚乙二醇 4 000, 溶于 50% 乙醇溶

收稿日期: 2004 10 26, 修订日期: 2005 02 26

基金项目: 国家“十五”攻关(2001BA701A04)资助项目

作者简介: 倪力军, 女, 1963 年生, 华东理工大学化学与制药学院副研究员

液，配制成冰片浓度范围在 0.6~10 mg·mL⁻¹之间的一系列标准溶液作为建模样品。

1.3 实验步骤

- (1) 以空气作参比，环境温度保持 25 ℃，将配制好的建模样品放入 2 mm 石英比色皿进行扫描，获取其近红外光谱。
- (2) 按照缓释制剂释放度测定方法(中国药典 2000 版二部溶出度测定方法第三法)，将制备的缓释样品 1 和 2 分别溶于 50% 乙醇溶液，于 10 min 开始，每隔一定时间取样 1 mL 进行近红外光谱测试，得到不同时间下 2 个缓释制剂醇水溶液的近红外光谱。

2 结果与讨论

图 1 给出了若干浓度下建模样品的近红外光谱。5 200 与 4 300 cm⁻¹附近的峰分别为水和乙醇的强吸收带，该区间的吸光度与浓度已不满足比尔定律，建模时应予剔除。冰片在 4 000~5 800，7 044，8 387 cm⁻¹附近有 5 个吸收峰^[7]。综合考虑上述因素，建模区间应在 5 300~8 500 cm⁻¹为宜。

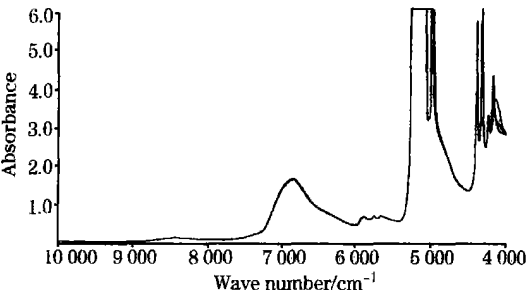


Fig 1 The NIR spectra of borneol with different concentrations

2.1 建模区间的优化

本文采用仪器自带软件 TQ Analyst V6 的偏最小二乘法(PLS)进行回归建模。在软件建议的建模波数范围(5 314~7 566 cm⁻¹)基础上经过比较不同区间所建模型的 R²，RMSEC(建模样品均方根差)和 r(预测集相关系数)，最终确定最佳波数范围为 5 314~7 032 cm⁻¹。

以浓度范围为 0.6~2 mg·mL⁻¹样品为例，采用原始谱图建模(校正集样本数为 29，预测集样本数为 8)，不同波数范围建模结果见表 1。

Table 1 The comparison of models established with different ranges of wave numbers

建模波数范围/cm ⁻¹	波长点个数	模型相关系数 R ²	均方根差	预测集样品真实值与预测值的相关系数 r
5 314~7 566	281	0.952 64	0.121	0.858 3
5 314~7 032	215	0.999 46	0.013 1	0.990 2

2.2 不同类型图谱建模的比较

近红外光谱仪所采集的原始光谱中不但包括与物质化学结构相关的信息，还包含其他干扰因素(如样品的物理信息、

仪器物理因素、基线漂移、噪声)等因素产生的信号。这些信号的存在会影响测定数据的准确性和重复性。通常采用对谱图求导的方法消除和减弱物理因素的影响。表 2 给出了采用原始谱图和一阶导数建模结果的比较，表明对本例采用原始谱图建模效果比较理想。为此，对同一样品重复 10 次进行光谱测量，选取 6 017 cm⁻¹处原始谱图和一阶导数谱图进行方差分析(见表 3)，由此可见，对原始谱图求导的同时也将误差与噪声放大了。微分处理对于固体样品和混合不均匀的悬浮液样品可以较好地消除样品物理尺度差异及基线漂移带来的影响，取得良好的建模效果^[8,9]，但对于本文澄清的液态样品不存在由样品物理因素引起的误差，干扰因素主要来自仪器噪声，因此采用原始图谱建模效果更佳。

Table 2 The comparison of models established from original spectra and first derivative spectra

光谱数据类型	R ²	RMSEC	r
原始谱图	0.999 46	0.013 1	0.990 2
一阶导数谱图	0.985 26	0.063 9	0.896 8

Table 3 Variance analysis of original and first derivative spectra

数据类型	最大吸收值	最小吸收值	平均吸收值	标准差	相对标准差
原始谱图	4.52e-1	4.50e-1	4.51e-1	6.47e-4	0.001 4
一阶导数谱图	4.56e-5	3.96e-5	4.13e-5	1.16e-6	0.028 1

2.3 样品浓度对模型的影响

分别对全浓度、高浓度、中低浓度样品集建立了模型 1(校正集 38 个样本，预测集样本数 6 个样本)、模型 2(校正集 22 个样本，预测集 5 个样本)、模型 3(校正集 29 个样本，预测集 8 个样本)。结果见表 4。

Table 4 The comparison of models established from samples in different concentration range

模型	样品浓度范围/(mg·mL ⁻¹)	模型相关系数 R ²	均方根差	预测集样品真实值与预测值的相关系数 r
模型 1	0.6~10	0.821 38	1.49	0.718 7
模型 2	4~10	0.999 94	0.017 0	0.997 3
模型 3	0.6~4.0	0.999 46	0.013 1	0.990 2

可见全浓度范围内建模模型参数与预测效果均不及划分浓度范围的结果。

2.4 冰片缓释制剂体外释药考查

缓释制剂中冰片释放度的测定以冰片相对累积释放率(c_i/c)为指标，c_i为定时取样的样品浓度，采用模型 2 预测；c 为完全释放时样品浓度(以溶液超声 0.5 h 的样品浓度作为完全释放时浓度)。根据模型 2 预测的 2 个缓释样品 1、2 在 13 个时间点下冰片的累积释放率见图 2。

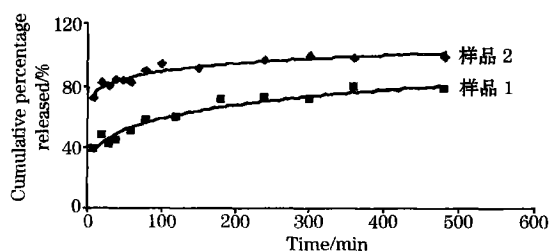


Fig 2 Release profile of borneol sustained-release preparation

由图 2 可知缓释样品 1 在 30 min 达到突释 (释药 41.02%), 以后缓慢释放, 8 h 释放不完全 (释药 76.89%)。样品 2 在 10 min 释药 71.01%, 100 min 释药 93.06%, 480 min 释药 97.38%。药物 10 min 达到突释, 8 h 后几乎释放完全。表明样品 2 的缓释效果优于样品 1。

综上所述, 本文采用合适的近红外区间, 根据样品浓度范围建立冰片预测模型, 对于配制的样品取得了很好的预测效果。所建模型可用于采用乙基纤维素和聚乙二醇 4000 制备的冰片包合物中冰片释放量的快速测定。

参 考 文 献

- [1] LIU Yang, ZHANG Bo li, HU Li min, et al (刘 洋, 张伯礼, 胡利民, 等). Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine (天津中医药), 2003, 20 (4): 85.
- [2] YAN Yarr lu, ZHAO Long lian, LI Jurr hui, et al (严衍禄, 赵龙莲, 李军会, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis (光谱学与光谱分析), 2000, 20(6): 777.
- [3] XU Guang tong, YUAN Hong fu, LU Warr zhen (徐广通, 袁洪福, 陆婉珍). Spectroscopy and Spectral Analysis (光谱学与光谱分析), 2000, 20(2): 134.
- [4] Corti P, Savini L, Dreassi E, et al. Process Control Qual., 1992, 2(2): 131.
- [5] Zannikos Peter N, Li Wen I, Drennen James K. Pharm. Res., 1991, 8(8): 974.
- [6] Drennen James K, Loddler Robert A. Pharm. Sci., 1990, 79(7): 622.
- [7] GU Xiar yu, WANG Yan, XU Ke xin et al (谷筱玉, 汪 , 徐可欣, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis (光谱学与光谱分析), 2004, 24(2): 155.
- [8] Candolfi A, De Maesschalck R, Jouar Rimbaud D, et al. Pharm. Biomed. Anal., 1999, 21(1): 115.
- [9] NI Li jun, SHI Xiar hao, GAO Xir jiao, et al (倪力军, 史晓浩, 高秀蛟, 等). J. of Chin. Pharm. (中国药学杂志), 2004, 39(8): 628.

Near Infrared Spectrometry (NIRS) Method for the Determination of Borneol in Sustained-Release Drugs

NI Li jun, ZHU Jing, ZHANG Li guo

East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

Abstract In order to detect the release profile of borneol in sustained-release preparations, a series of NIRS calibration models were established on the basis of chemometrics and internal relationships between NIRS and analytical concentrations of samples, which contained the same substances as the preparations. Partial least square (PLS) algorithm was used to establish the model for predicting the content of borneol. The effect of spectra types, concentration range of samples, and calibration range on the models and predicting results were investigated. It was found that the best calibration models and prediction results can be obtained by using original spectra in the $5\,314\text{--}7\,032\text{ cm}^{-1}$ region. The models established according to standards' concentration levels are better than those established without considering concentration levels. Using the model 2 in which calibration standards had medium or high concentration levels, rapid and accurate measurement of borneol released from sustained-release preparation was realized. The results indicated that the method and models provide valuable criteria for developing sustained-release borneol preparations.

Keywords NIRS; PLS; Borneol

(Received Oct. 26, 2004; accepted Feb. 26, 2005)