

便携式拉曼光谱仪用于磺胺类药物成分识别的研究

刘朝霞¹, 张新², 魏京京¹, 张启明^{1*}

(1. 中国药品生物制品检定所, 北京 100050; 2. 山东临沂市药品检验所, 临沂 276001)

摘要 目的: 研究便携式拉曼光谱仪对磺胺类药物成分的识别能力。方法: 使用 TruScan 便携式拉曼光谱仪, 建立对照品图谱库, 并测定磺胺类药物的拉曼光谱, 通过图谱比对进行识别。结果: 该类药物各成分对照品图谱峰形良好, 特征性强, 可准确区分; 利用对照谱库可准确识别制剂中主成分。结论: 便携式拉曼光谱仪具有快速、简便、准确率高、无损测量及识别自动化等优点, 有望成为药品日常监督中一种有效的鉴别手段。

关键词: 磺胺类药物; 成分识别; 便携式拉曼光谱仪

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)04-0636-05

Study on identification of the constituents of sulfonamide drugs by the portable Raman spectrometer

LIU Zhao-xia¹, ZHANG Xin², WEI Jing-jing¹, ZHANG Qi-ming^{1*}

(1. National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products Beijing 100050, China

2. Linyi Province Institute for Drug Control in Shandong Linyi 276001, China)

Abstract Objective To investigate the capability of the portable Raman spectrometer for the identification of constituent of the sulfonamide drugs **Methods** The TruScan handheld Raman spectrometer was used to establish the standard spectrum library and identify constituents of the sulfonamide drugs **Results** The peak of the standard spectrum was well and characteristic. It was shown that the principal constituent of the preparation tested were exactly identified **Conclusion** The system is fast, simple, accurate, with automated identification and no sample damage, so it may be an effective identification means in daily inspection in the future

Key words sulfonamide drugs; component identification; portable Raman spectrometer

近年来, 一些不法分子制售假劣药品的事件时有发生, 传统识别方法如化学反应、薄层色谱、液相色谱及联用技术均须破坏样品, 且耗时较长, 难以满足实际药品打假工作的需求。

作为一种近年来发展迅速的光谱分析方法, 拉曼光谱在某些方面有着独特的优势。其具有准确、快速、无损等优点^[1, 2]。国内对拉曼光谱的应用逐渐增多, 但大都使用大型实验室拉曼光谱仪, 且需进行人工谱峰比对, 对仪器和人员的要求较高。近年来, 随着光学设计、检测技术的发展, 出现了便携式拉曼光谱仪。此类仪器体积小, 操作简便, 并且附带专门的拉曼光谱库和谱库识别软件, 可作为一个完整的系统使用。本文即应用便携式拉曼光谱仪, 考察了对磺胺类药物成分的识别情况, 并就其在药

品监督中的应用进行探讨。

1 仪器与试剂

TruScan 便携式拉曼光谱仪 (Ahura Scientific Inc) (785 ± 0.5) nm 激光源 (线宽 2 nm⁻¹); 半导体致冷 CCD 检测器; 光谱分辨率 7~10.5 nm⁻¹; 拉曼光谱范围: 250~2875 cm⁻¹; 光学采样 NA = 0.33; 仪器开机自动自检, 可定期用配备的聚苯乙烯柱进行校验; 仪器的扫描次数及时间视被测样品不同而异, 识别算法为专利化学计量程序, 从数据分析到给出结果大约 30 s; 仪器自带图谱库 (大约 3000 多个化学试剂、试剂及药物), 可自行扩充谱库, 内存为 2G; 图谱可导出至电脑; 工作温度 -20℃ ~ +40℃, 贮藏温度 -30℃ ~ +60℃; 内置电源: 7.4 V 可充电锂电池, 25℃ 可持续工作 5 h 以上; 外接电源:

* 通讯作者 Tel: (010) 67095301 E-mail: zqm@nicbpb.org.cn

100~ 240 V 交流电, 频率 50/60 Hz

磺胺嘧啶、磺胺脒、磺胺甲噁唑和甲氧苄啶对照

品由中国药品生物制品检定所提供; 对应的各制剂的提供单位见表 1。

表 1 磺胺类药物制剂

Tab 1 Sulfonamide preparation

样品名称 (name of sample)	生产厂家 (producer)
磺胺嘧啶片 (sulfadiazine tablets)	广东台山市新宁制药厂、湖南制药有限公司、海南制药厂有限公司各 1 批 (Xinyu Pharmaceutical Factory in Taishan City of Guangdong Province, Hunan Pharmaceutical Co., Ltd., Hainan Pharmaceutical Factory Co., Ltd. to provide a batch each)
磺胺甲噁唑片 (sulfamethoxazole tablets)	湖北华中药业有限公司 1 批 (Hubei Province Huazhong Pharmaceutical Co., Ltd. to provide a batch)
复方磺胺甲噁唑片 (compound sulfamethoxazole tablets)	哈药集团制药六厂 1 批 (Hanyao Group Pharmaceutical Liu Chang to provide a batch) 西南合成制药股份有限公司 8 批 (Southwest Synthetic Pharmaceutical Co., Ltd. to provide 8 batches) 吉林制药股份有限公司 5 批 (Jilin Pharmaceutical Co., Ltd. to provide 5 batches) 南宁市金马制药厂 4 批 (Jinma Pharmaceutical factory in Nanning City to provide 4 batches) 东北制药集团沈阳第一制药厂 4 批 (the first pharmaceutical factory of Northeast Pharmaceutical Group in Shenyang to provide 4 batches) 广西桂泰药业有限公司 (Guitai Pharmaceutical Co., Ltd. in Guangxi province) 山西太行药业股份有限公司 (Taihang Pharmaceutical Co., Ltd. in Shanxi province) 郑州环科药业有限公司 (Central Bureau Pharmaceutical Co., Ltd. in Zhengzhou city) 安徽丰泽药业有限公司 (Fenze Pharmaceutical Co., Ltd. in Anhui province)
复方磺胺脒片 (compound sulfaguanidine tablets)	吉林鹿王制药有限公司 6 批 (LuWang Pharmaceutical Co., Ltd. in Jilin province to provide 6 batches) 吉林制药股份有限公司 5 批 (Jilin Pharmaceutical Co., Ltd. to provide 5 batches) 吉林省东方制药有限公司 (East Pharmaceutical Co., Ltd. in Jilin province) 长春市新安药业有限公司 (Xinan Pharmaceutical Co., Ltd. in Changchun city)
联磺甲氧苄啶片 (sulfadiazine and trimethoprim tablets)	北京双鹤药业股份有限公司 5 批 (Beijing Shuanghe Pharmaceutical Co., Ltd. to provide 5 batches) 北京大恒格业制药有限公司 4 批 (Beijing Daheng Rongye Pharmaceutical Co., Ltd. to provide 4 batches) 石家庄康力药业有限公司 3 批 (Shijiazhuang Kangli Pharmaceutical Co., Ltd. to provide 3 batches) 石药集团欧意药业有限公司 (Shijiazhuang Pharmaceutical Group Ouyi Pharmaceutical Co., Ltd.) 吉林恒和制药股份有限公司 (Jilin Henghe Pharmaceutical Co., Ltd.) 北京市永康药业有限公司 (Beijing Yongkang Pharmaceutical Co., Ltd.) 石家庄市华新制药厂 (Huaxin Pharmaceutical Factory in Shijiazhuang City) 黑龙江蓝天制药有限公司 (Heilongjiang Lantian Pharmaceutical Co., Ltd.)
磺胺新林胶囊 (sulfamethoxazole, trimethoprim, bromhexine hydrochloride and cloprenaline hydrochloride Capsules)	广州白云山何济公制药厂 3 批 (Guangzhou Baiyunshan Hejigong Pharmaceutical Factory to provide 3 batches) 广西圣保堂药业有限公司 (Guangxi Shengbaotang Pharmaceutical Co., Ltd.) 哈尔滨华雨制药集团有限公司 (Harbin Huayu Pharmaceutical Group Co., Ltd.)

2 实验部分

2.1 光谱采集方法 对于待测样品, 直接将仪器采样口对准样品即可; 如需建立高质量样品图谱时, 对于片剂样品可置于仪器附带的遮光样品夹上, 对于固体粉末或颗粒样品及液体样品, 可置于遮光样品小瓶中采集, 无需对样品进行前处理。使用该仪器, 对被测样品有以下要求: ①片芯或颗粒为白色或浅色; ②包衣若有色, 则需去除; ③样品内包装若为不透光或深色材质, 需取出后检测。

2.2 对照谱库建立 本试验共收集到磺胺类 7 个

品种 28 个厂家的 65 批药品, 见表 1 所示。根据所收集的磺胺类药物所含的主要成分, 采用磺胺嘧啶、磺胺脒、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶对照品进行扫描, 建立对照谱库。对照图谱如图 1 所示。结果表明, 各对照品拉曼图谱峰形良好, 特征性强, 彼此之间可以准确无误地区分。

2.3 原料药测试 测试上述对照品相应的原料药, 结果表明, 便携式拉曼光谱仪可以快速准确地对原料药唯一识别, 目前该仪器可以方便地用于单一原料药的真伪鉴别。

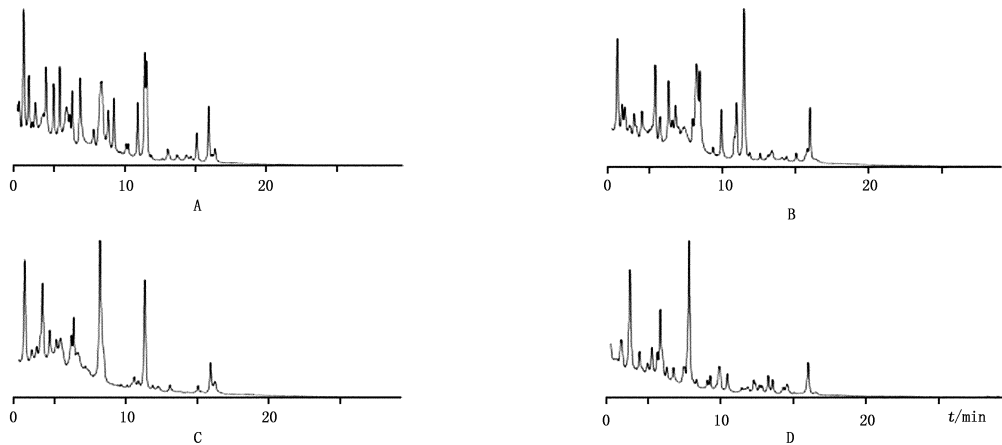


图 1 对照品拉曼图谱

Fig1 Raman spectra of reference substances

A. 磺胺甲噁唑 (sulfamethoxazole) B 磺胺嘧啶 (sulfadiazine) C. 磺胺脒 (sulfaguanidine) D. 甲氧苄啶 (trimethoprim)

2.4 制剂识别 假药识别主要是针对制剂的, 考察该拉曼仪识别制剂中主要成分的能力, 是评价该仪器能否用于药品真伪筛查领域的关键指标。本文考察的磺胺类药物识别如表 2 所示, 对应图谱如图 2 所示。测试结果表明, 该类制剂的拉曼光谱与其主

成分对应得很好, 仅是在低波数区基线有些漂移, 这也说明该类药物分子的拉曼光谱特征性较强, 即使在辅料的存在下, 所受到的干扰也较小, 不影响识别。

表 2 磺胺类药物测试结果

Tab 2 Test results of sulfonamide preparation

样品名称 (name of sample)	识别结果 (result)
磺胺嘧啶片 (sulfadiazine tablets)	均识别为磺胺嘧啶 (all positive match with sulfadiazine)
磺胺甲噁唑片 (sulfamethoxazole tablets)	识别为磺胺甲噁唑 (positive match with sulfamethoxazole)
复方磺胺甲噁唑片 (compound sulfamethoxazole tablets)	均识别为磺胺甲噁唑 (all positive match with sulfamethoxazole)
复方磺胺脒片 (compound sulfaguanidine tablets)	均识别为磺胺脒 (all positive match with sulfaguanidine)
联磺甲氧苄啶片 (sulfadiazine and trimethoprim tablets)	均识别为磺胺甲噁唑 (all positive match with sulfamethoxazole)
磺胺新林胶囊 (sulfamethoxazole, trimethoprim, bromhexin hydrochloride and cloprenaline hydrochloride capsules)	均识别为磺胺甲噁唑 (all Positive match with sulfamethoxazole)

3 讨论

3.1 测试条件 测试样品绝大多数为铝塑或塑料袋包装, 可以直接扫描, 少数几批为深色玻璃或不透明深色胶囊包装, 需取出后扫描。考虑到假药筛查现场的实际条件, 本文就测试条件 (如环境光线、内包装等) 的改变对图谱的影响进行了考察。试验中考察了扫描时外界光线的影响, 分别在避光、自然光及荧光灯下测试, 图谱的峰形和峰位没有明显差异。对于带包装与去包装分别扫描的情况, 也进行了考察, 结果发现其图谱除低波数区基线抬高以外基本无差异, 不影响识别结果。因此, 在实际建立对照图谱和扫描样品时, 对环境光线没有特殊要求, 并且可不破坏内包装进行。

3.2 识别结果分析 磺胺类药物的识别结果可分为以下 2 种情况: ①对于单方制剂, 仪器可以准确识别出主成分; ②对于复方制剂, 基本只识别出含量最

高的组分。拉曼信号强弱不仅与组分结构有关, 而且也受其含量的影响, 这种影响有待于我们作进一步的考察研究。通过与对照品谱库比对来识别制剂中的成分, 在一定程度上, 只能得到制剂的部分信息, 为了更充分利用制剂的整体信息, 以制剂来建库识别, 不失为提高识别准确率更有效的方法, 这也是我们下一步考察工作的重点。

便携式拉曼光谱仪用于磺胺类药品的识别是很成功的, 这给我们将该仪器推广到更多药品的识别增添了信心。药品自身的复杂性决定了我们对便携式拉曼光谱仪要求更高, 需要在仪器分辨率、减少荧光干扰及识别算法上作进一步的提高与完善。目前也有针对这些弊病的改进方法, 比如傅立叶变换-近红外拉曼光谱^[3~6]、激光共振拉曼光谱^[7~11]、表面增强拉曼光谱^[12,13]等, 但由于体积等因素的制约, 目前还仅限于实验室研究使用。

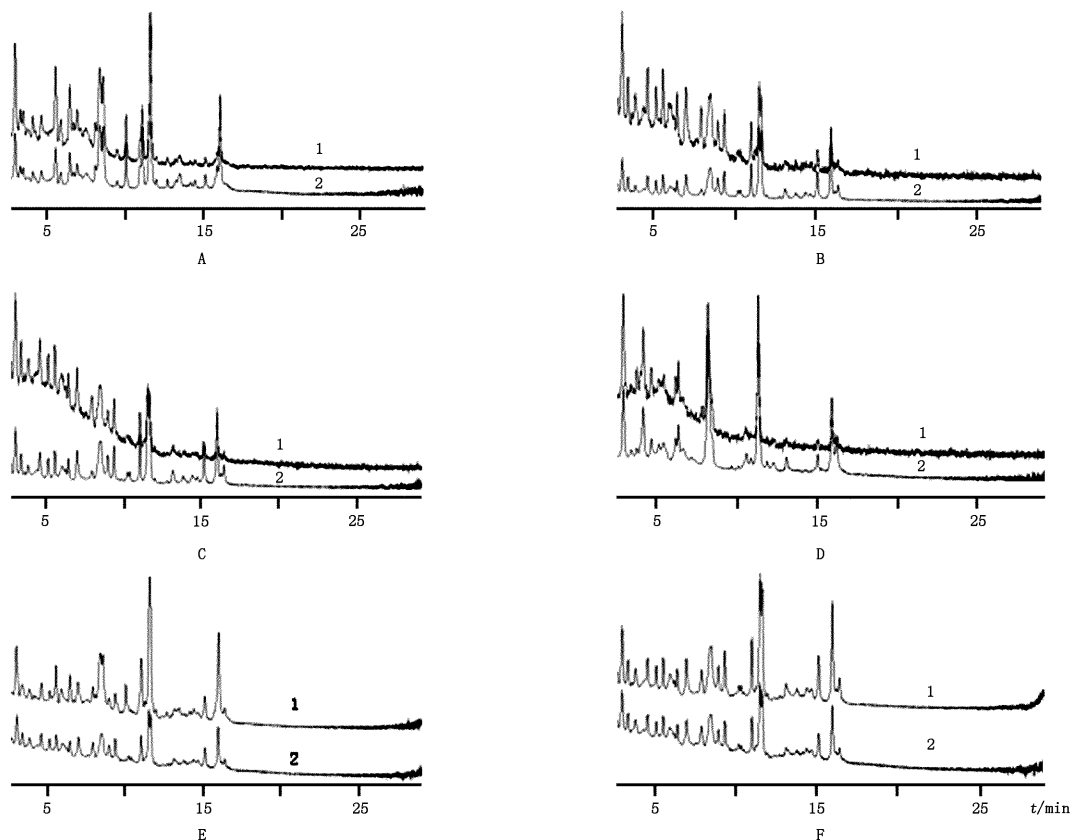


图 2 制剂拉曼图谱

Fig 2 Raman spectra of preparation

A. 磺胺嘧啶片 (sulfadiazine tablets) B. 磺胺甲噁唑片 (sulfamethoxazole tablets) C. 复方磺胺甲噁唑片 (compound sulfamethoxazole tablets)
D. 复方磺胺脒片 (compound sulfaguanidine tablets) E. 联磺甲氧苄啶片 (sulfadiazine and trimethoprin tablets) F. 磺胺新林胶囊 (sulfamethoxazole, trimethoprin, bromhexin hydrochloride and clopidogrel hydrochloride capsules)
1 样品 (sample) 2 对照品 (reference substance)

4 结论

本文研究了便携式拉曼光谱仪用于磺胺类药品成分的识别, 结果表明使用该仪器具有如下优势: 仪器体积小, 整机仅重 1.8 kg 轻巧便捷, 不需要其他辅助测量装备即可完成检测; 样品需要量少, 无需前处理; 透过铝塑或玻璃包装即可无损检验; 仪器集采样、检测、图谱扫描处理及比对识别于一体, 操作简便快速; 识别准确率高。便携式拉曼仪所具备的这些优点, 恰恰正是目前我国药品市场日常监督中最迫切需要检测仪器所具备的条件。

总之, 目前便携式拉曼光谱仪以其检测速度快、准确率高、使用简便、无样品前处理以及数据处理识别自动化等突出优势, 有望成为药品日常监督中一柄利器。

参考文献

1 WU Lin(伍林), OUYANG Zhao-hui(欧阳兆辉), CAO Shu-chao(曹淑超), *et al* Research development and application of Ra-

man scattering technology(拉曼光谱技术的应用及研究进展).

Chin J Light Scat(光散射学报), 2005, 17(2): 180

2 WANG Yu(王玉), LI Zhong-hong(李忠红), ZHANG Zheng-xing(张正行), *et al* Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis(拉曼光谱在药物分析中的应用). *Acta Pharm Sin*(药学学报), 2004, 39(9): 764

3 SUN Su-qin(孙素琴), LIU Jun(刘军), YANG Yan-yan(杨严严), *et al* A rapid method for identification of untreated cortex cinnamomi rhizome gastrodiae and their confused samples by FT-Raman spectroscopy(药用植物真伪品的 FT-Raman 光谱法鉴别研究). *Chin J Light Scat*(光散射学报), 2002, 14(3): 158

4 WANG Zhi-guo(王志国), SUN Su-qin(孙素琴), ZHOU Qun(周群), *et al* Examination of dyestuffs in dyed fiber by NR FT-Raman spectroscopy(纤维上染料的 FT-Raman 光谱法研究). *Chin J Light Scat*(光散射学报), 2003, 14(5): 212

5 Huang ZW, Lu H, Chen XK, *et al* Raman spectroscopy of in vivo cutaneous melanin. *J Biomed Opt* 2004, 9: 1198

6 Christos G, Kouto Y, Nikos V V. Calcium Carbonate Phase Analysis using XRD and RE-Raman Spectroscopy. *Analyst* 2000, 125: 251

7 Nie S Emory SR. Probing single molecules and single nanoparticles by surface-enhanced Raman scattering. *Science*, 1997, 275: 1102

- 8 Thomas G J Raman spectroscopy of protein and nucleic acid assemblies *Anne Rev Biomol Struct* 1999, 28: 1
- 9 Wen A Q, Thomas G J UV Resonance Raman spectroscopy of differences in DNA organization of viruses *Biochemistry*, 1998, 45: 247
- 10 Shortin A, Lu H, Mclean D, *et al* Changes in nuclei and peritumoral collagen within nodular basal cell carcinomas via confocal micro-Raman spectroscopy. *J Biomed Opt* 2006, 11(3): 34
- 11 Cho I J, Clivio J, Chung H, *et al* Direct observation of spectral differences between normal and basal cell carcinoma (BCC) tissues using confocal Raman microscopy *Biopol* 2005, 77: 264
- 12 XU Li-li (许莉莉), DING Ku-ke (丁库克), GAO Xue-qian (郭学谦), *et al* Raman spectra of salicylic acid, p-methoxybenzoic acid and metronidazole (水杨酸、对甲氧基苯甲酸和甲硝唑的拉曼光谱). *J Cap Univ Med Sci* (首都医科大学学报), 2006, 27(6): 785
- 13 WANG Yuan (汪媛), WANG Ying-feng (王英锋), REN Gui-fen (任桂芬). In situ identification of thin-layer chromatography-Fourier Raman spectroscopy of yohimbine in *Rauvolfia verticillata* Bail (萝芙木生物碱中育亨宾在薄层色谱原位的傅立叶表面增强拉曼光谱研究). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2004, 24(1): 30

(本文于 2008 年 3 月 6 日收到)

《中国组织工程研究与临床康复》(CRTER)杂志征订单

CRTER 杂志是一本传播组织工程领域一流学术研究成果的专业期刊,系卫生部主管,中国康复医学会、《中国组织工程研究与临床康复》杂志主办的国家级学术期刊。ISSN 1673-8225, CN 21-1539/R, 国内外公开发行, 发行代号 8-584, 周刊, 200 页/期, A4 开本, 插图随文, 印刷精致。

CRTER 被美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EM)、SCOPUS 数据库 (SCOPUS)、EM Care 数据库 (EM Care)、EM Biology 数据库 (EM Biology)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、波兰《哥伯尼索引》(IC)、俄罗斯全俄科学技术信息研究所数据库 (VNIIT)、中国科技论文统计源期刊、中国中文 (临床医学类) 核心期刊、中国科学引文数据库等收录。

○ 2008 年版中国科技期刊引证报告 (核心版), 中国科技论文统计源期刊最新数据显示: CRTER 总被引频次为 5343, 在 1765 种科技期刊中排位第 8 名, 影响因子 0.593, 他引率 0.77, 基金论文比 0.44。

○ 2008 年北大图书馆《中文核心期刊要目总览》(第 5 版): CRTER 为其核心期刊。

○ 2009 年每月出版重点: 生物材料研究、干细胞研究、组织工程研究、医学植入物与数字化医学研究、器官移植研究。

○ CRTER 杂志全年 53 期, 25 元/册, 1325 元/套。

○ 汇款地址: 沈阳 1200 邮政信箱 邮编: 110004