



纸基 - 表面增强拉曼光谱法快速检测 弱主药信号药品中的主药成分

李晓¹ 陈梦云² 王磊² 张倩倩² 方芳² 苗丽² 陆峰*¹

¹(福建中医药大学 福州 350122) ²(第二军医大学 ,上海 200433)

摘要 建立了弱主药信号药品中主药成分的纸基-表面增强拉曼光谱(SERS) 快速检测方法。采用浸泡法制备纳米银溶胶滤纸 SERS 基底(简称银胶纸) 将待检样品滴加于银胶纸上进行 SERS 检测。通过考察银胶纸制备条件、银胶纸增强能力、SERS 检测结果, 建立用于弱主药信号药品中主药成分的快速检测方法。通过本方法获得弱主药信号药品中主药成分的 SERS 图谱, 与其对应标准品图谱的相关系数大于 0.9, 较好地检测出弱主药信号药品中的主药成分, 有效克服了常规拉曼光谱分析的不足之处。新型银胶纸制备简单, 增强效果明显, 与 SERS 法结合可简便、快速、准确地实现对弱主药信号药品中主药信号的检测, 在弱主药信号药品快检中具有广阔的应用前景。

关键词 银胶纸; 表面增强拉曼光谱; 弱主药信号药品; 相关系数

1 引言

近年来, 新药研发的大方向是高效低毒, 因此药品中主药成分(API) 的含量总体趋势是越来越低, 即主药含量通常远低于辅料, 主药基本被掩埋于辅料中。目前针对此类药品的检测基本上仍是停留在实验室分析中, 如常用的高效液相色谱法^[1]、液相色谱-质谱联用法^[2]、光谱成像技术^[3]等, 但上述分析仪器庞大昂贵, 操作复杂、专业技术要求高、分析耗时长, 无法满足现场快检分析的需求。然而, 当采用基于光谱法, 如近红外光谱法^[4, 5]、拉曼光谱法^[6, 7]等快检分析时, 主药成分信息通常被部分或全部掩盖于辅料的光谱信息中, 呈现弱主药信号现象, 导致假阴性、假阳性或无法判别的情况, 从而给药品监督检验带来很大困难。

在常规拉曼光谱(NRS) 基础上发展起来的表面增强拉曼光谱(SERS) 能较好地弥补 NRS 的不足。SERS 技术更可使 NRS 信号增强 10^5 倍以上, 其基底^[8]也是多种多样, 尤其是纳米银溶胶滤纸(以下简称“银胶纸”), 因其制备简单、携带方便等优势, 结合 SERS 技术在环境样品分析^[9]、中药材染色筛查^[10, 11]等领域得到了应用, 但在弱主药信号药品研究中尚未见报道。

本研究以新型银胶纸作为 SERS 基底, 以几种弱主药信号药品(阿司咪唑片、苯磺酸氨氯地平片、盐酸特拉唑嗪片、盐酸西替利嗪片) 为研究对象, 采用研磨、溶解、离心等操作提取主药成分后, 进行 SERS 检测。此类药品及其标准品 NRS 图谱相关系数小于 0.2, 而 SERS 图谱相关系数大于 0.9, 因此 SERS 技术能较好地增强弱主药信号药品中的主药成分信号, 且方法操作简单、高效快捷、精密度好, 为当前盛行的小剂量、强药效、弱主药信号药品快检提供了有力支撑, 从而较好地保障药品的质量安全。

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

BWS415-785H 型便携式拉曼光谱仪(美国 B&W Tek 公司) 激发波长 785 nm, 分辨率 3 cm^{-1} , 光谱范围 $175 \sim 2700\text{ cm}^{-1}$; ALPHA 型傅立叶变换红外光谱仪(Bruker 公司) 光谱范围 $400 \sim 4000\text{ cm}^{-1}$, 分辨

2015-06-09 收稿; 2015-08-20 接受

本文系国家重大科学仪器设备开发专项资助项目(No. 2012YQ180132)

* E-mail: fenglufeng@hotmail.com

率 4 cm^{-1} ; 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); KQ-250DB 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); TG16-WS 型高速离心机(上海卢湘仪离心机有限公司); TU-1901 双光束紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司); 扫描电子显微镜(德国 Zeiss EVO MA-10 Carl-Zeiss 公司)。

阿司咪唑、苯磺酸氨氯地平、盐酸特拉唑嗪、盐酸西替利嗪、对乙酰氨基酚标准品均购自中国食品药品检定研究院, 批号分别为 100301-199901, 100374-201204, 100375-201103, 100660-201102, 100018-200408; 实验所用药品均购自市售药店。

AgNO_3 、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、甲醇等试剂均为分析纯(国药集团化学试剂有限公司); 定量滤纸(杭州沃华滤纸有限公司); 实验用水为二次蒸馏水。

2.2 溶液的配制

2.2.1 标准品溶液

分别准确称取阿司咪唑、苯磺酸氨氯地平、盐酸特拉唑嗪、盐酸西替利嗪标准品适量, 加甲醇溶解, 分别制成 5 mg/mL 的溶液, 作为标准品溶液备用。

2.2.2 样品溶液 分别取阿司咪唑片(规格: 3 mg)、苯磺酸氨氯地平片(5 mg)、盐酸特拉唑嗪片(2 mg)、盐酸西替利嗪片(10 mg)各 1 片, 研碎, 溶于 1 mL 甲醇中, 超声 30 min , 离心取上清液, 作为样品溶液备用。

2.3 银胶纸的制备

将 5 mL AgNO_3 -PVP(0.02 mol/L AgNO_3 、 9 mg PVP)混合溶液加入至 50 mL 沸腾的 DMF 中, 继续加热一段时间后, 倒入棕色瓶中, 冷却备用。

将普通滤纸浸泡于上述银胶液中, 避光放置 22 h 后取出, 吹干, 将上述滤纸裁剪成 $1\text{ cm}\times 1\text{ cm}$ 方形备用。

2.4 SERS 检测

取上述样品溶液与标准品溶液各 $10\text{ }\mu\text{L}$, 分别滴加于银胶纸上, 滴加区立即进行检测, 激光功率为 180 mW , 积分时间为 15 s , 得到各自的 SERS 图谱并进行比对。

2.5 数据处理

利用 Matlab2013a 对光谱数据进行谱段选取($300\sim 1800\text{ cm}^{-1}$)、基线校正、平滑滤噪、矢量归一化等预处理后, 采用统计学方法计算相关系数, 如公式(1)所示。采用 Origin 8.0 软件对最终结果进行绘图。

$$R = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i \cdot Y_i)}{\sqrt{\sum_{i=1}^n X_i^2 \cdot \sum_{i=1}^n Y_i^2}} \quad (1)$$

式中 X 和 Y 分别代表样品与标准品光谱数据, i 代表每条光谱的第 i 个变量, n 为该条光谱变量总数。

3 结果与讨论

3.1 弱主药信号药品筛选

3.1.1 弱主药信号药品与强主药信号药品对比

以对乙酰氨基酚片为例, 检测 NRS, 并与其标准品 NRS 进行对比(如图 1), 其相关系数为 0.9978 , 表明样品常规拉曼光谱中几乎完全是主药信号, 辅料对检测无干扰, 故可作为强主药信号药品。

将阿司咪唑片、苯磺酸氨氯地平片、盐酸特拉唑嗪片、盐酸西替利嗪片及其标准品 NRS 光谱进行对比(如图 2), 得到相关系数分别为 0.1711 , 0.1562 , -0.0534 和 0.129 , 均低于 0.2 , 表明样品 NRS 几乎未检测出主药成分图谱, 辅料严重干扰

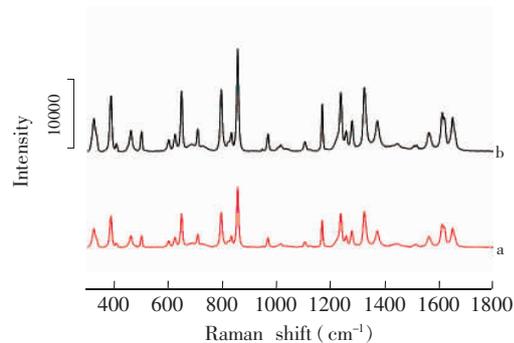


图 1 对乙酰氨基酚片(a)与其标准品(b)的拉曼光谱
Fig.1 Raman spectra of paracetamol tablet (a) and its standard (b)

检测,由此可见,此类药品的检测难度远大于强主药信号药品。一般情况下,NRS 无法达到对此类弱主药信号药品快速检测的目的。

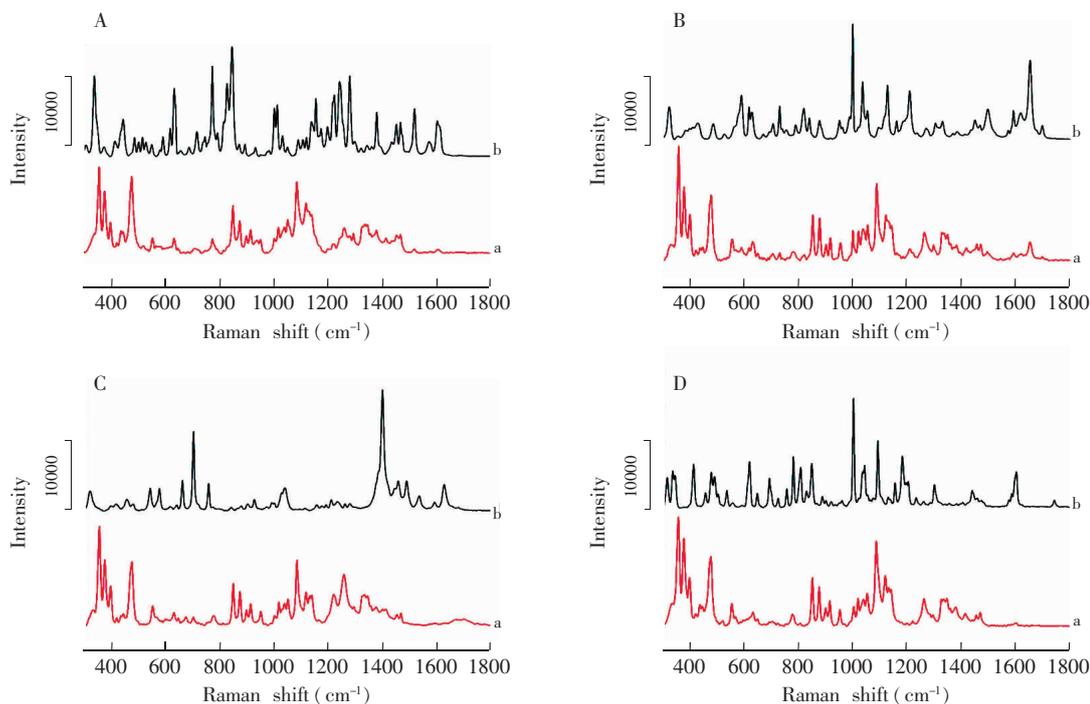


图 2 4 种药品(a)与其标准品(b)的拉曼光谱

Fig.2 Raman spectra of the four drugs (a) and their standards (b)

A: 阿司咪唑片; B: 苯磺酸氨氯地平片; C: 盐酸特拉唑嗪片; D: 盐酸西替利嗪片。

A: Astemizole tablet; B: Amlodipine besylate tablet; C: Terazosin hydrochloride tablet; D: Cetirizine hydrochloride tablet.

3.1.2 弱主药信号药品解析 经过深度剖析,将上述 4 种药品与辅料乳糖的 NRS 图谱^[12]对比(图 3A) 相关系数分别为 0.9483, 0.9512, 0.9626 和 0.9878,表明该类药品拉曼光谱几乎反映的是乳糖信号。由于 NRS 是散射光谱,部分物质拉曼极化效应弱,对物质检测有一定局限性,而通常红外光谱与拉曼光谱能互相补充,互相佐证。因此,将上述 4 种药品与乳糖的红外图谱对比(图 3B) 发现,相关系数分别为 0.9746, 0.9718, 0.9566 和 0.9595,该类药品红外光谱检测出的同样是辅料乳糖的信号,由此可进一步说明,弱主药信号药品存在主药信号被辅料信号覆盖的问题。

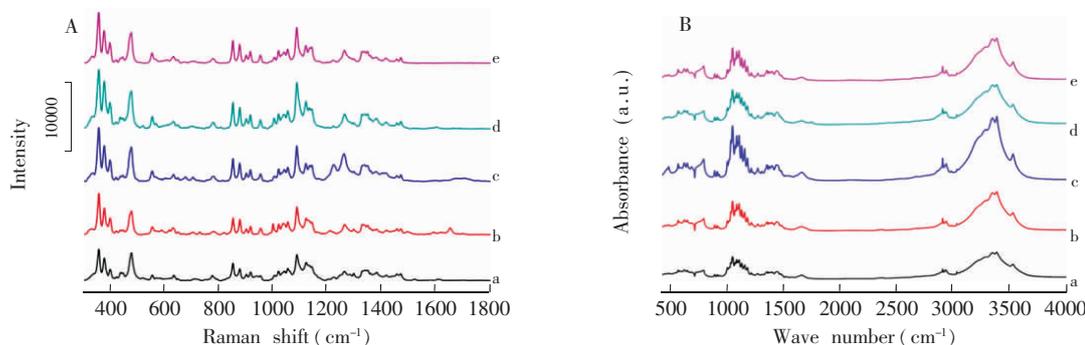


图 3 弱主药信号药品及乳糖的拉曼光谱(A)与红外光谱(B)

Fig.3 Raman spectra (A) and infrared spectra (B) of weak active pharmaceutical ingredient (API) signal drugs and lactose

a: 阿司咪唑片; b: 苯磺酸氨氯地平片; c: 盐酸特拉唑嗪片; d: 盐酸西替利嗪片; e: 乳糖。

a: Astemizole tablet; b: Amlodipine besylate tablet; c: Terazosin hydrochloride tablet; d: cetirizine hydrochloride tablet; e: lactose.

3.2 银胶纸制备条件优化

3.2.1 银溶胶表征 DMF 溶剂胶的紫外吸收光谱如图 4A。其最大吸收峰在 420 nm 处,呈单峰且半峰宽较窄,表明此峰为银纳米粒子的等离子共振吸收峰,呈球形均匀分布。扫描电镜结果(图 4B)也证明其呈球形均匀分布,且银纳米粒子直径约为 50 nm^[13]。

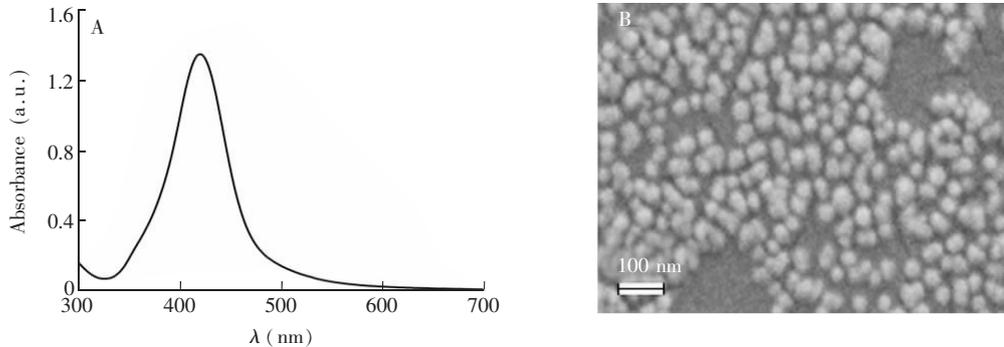


图 4 DMF 溶剂胶的紫外-可见吸收光谱(A)及电镜(B)表征图

Fig.4 UV-vis spectra (A) and SEM image (B) of silver colloids

3.2.2 银溶胶考察 采用 Lee 法银溶胶^[14]与 DMF 溶剂胶^[15]分别浸泡滤纸相同时间后,以罗丹明 (10^{-4} g/mL) 为探针,在相同检测条件下获得两种银胶纸的 SERS 图谱(图 5)。由图 5 可知, Lee 法银溶胶制备的银胶纸的增强效果远低于 DMF 溶剂胶制备的银胶纸,造成该现象可能因为 DMF 溶剂胶在滤纸上沉积量大。SERS 检测时,待测分子与银纳米粒子间距适宜,且均匀分布,才会有更好的活性及增强效果。如图 6 所示,DMF 溶剂胶的银纳米粒子在滤纸上沉积量大,且分布均匀(图 6A),而 Lee 法银溶胶在滤纸上沉积量较小(图 6B),故 SERS 增强效果较差。

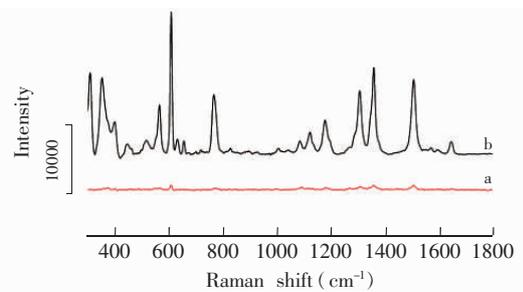


图 5 (a) Lee 法银溶胶浸泡的银胶纸和(b) DMF 溶剂胶浸泡的银胶纸的 SERS 图谱

Fig.5 Ag NPs-paper synthesized by Lee method (a) and *N,N*-dimethylformide (DMF) method (b)

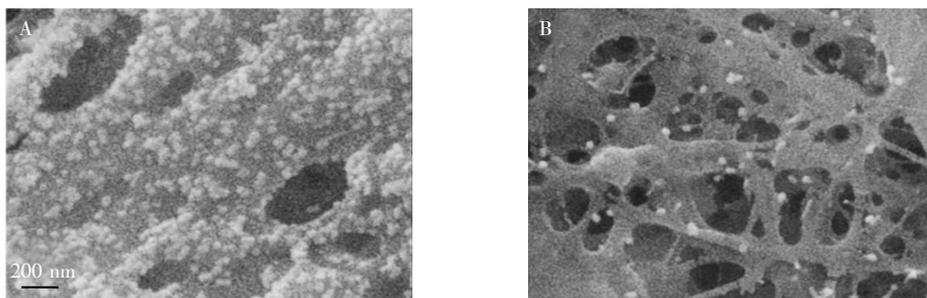


图 6 DMF 溶剂胶浸泡的银胶纸(A)与银溶胶浸泡的银胶纸(B)的电镜表征图

Fig.6 SEM image of Ag NPs-paper synthesized by DMF method (A) and Lee method (B)

3.2.3 浸泡时间考察 DMF 胶浸泡滤纸得到的银胶纸呈棕色,随着浸泡时间延长,银胶纸颜色加深,而其增强能力也发生相应变化,本实验以罗丹明 (10^{-4} g/mL) 为探针,考察不同浸泡时间(2, 7, 12, 17, 22, 27 和 32 h)胶纸的增强能力(图 7A)。选取 612 cm^{-1} 处峰为特征峰,将 3 次制备的银胶纸分别进行检测,以 3 次峰强的平均值作图(图 7B),当浸泡时间超过 27 h 后,增强效果较之前有大幅降低,其原因可能是长期暴露于空气中的银溶胶发生了氧化或团聚,而 22 h 时增强效果最佳。考虑到银胶纸的增强能力与颜色加深易被激光破坏的特点,最终选择 22 h 为最优浸泡时间。

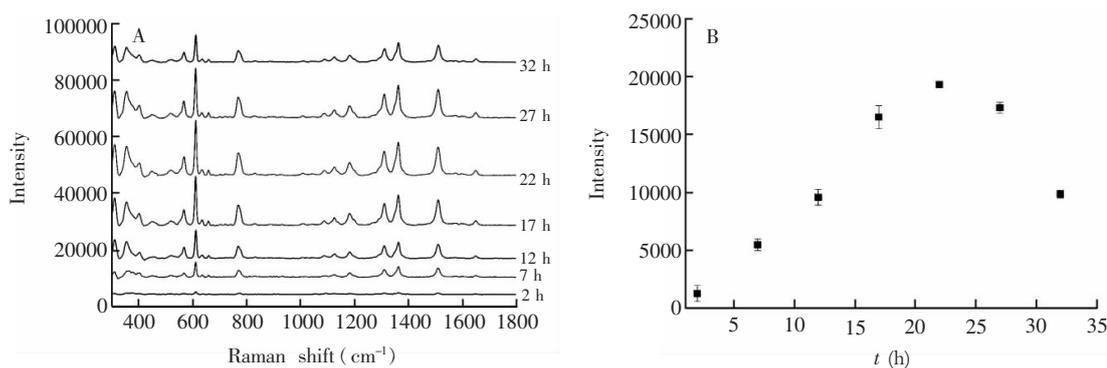


图 7 银胶纸不同浸泡时间的增强效果(A) 及其散点图(B)

Fig.7 The enhanced intensity of Ag NPs-paper at different soaking time (A) and its scatterplot (B)

3.3 银胶纸增强能力考察

3.3.1 银胶纸与滤纸检测结果比较 以盐酸西替利嗪片为例 将样品溶液直接滴加于滤纸上进行拉曼检测(图 8A) , 所得拉曼图谱中只有滤纸背景信号, 而无样品信息。将样品溶液直接滴加于银胶纸上进行 SERS 检测(图 8B) 时 SERS 图谱中样品信息得到充分体现。将滤纸与银胶纸的背景信号比较 滤纸制备成银胶纸后 其本身的信号减少减弱 对样品检测的干扰也变小。

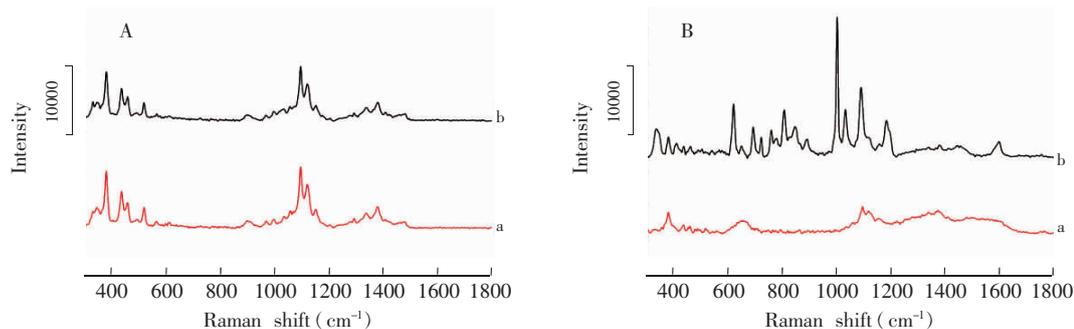


图 8 普通滤纸(A) 与银胶纸(B) 的增强能力

Fig.8 The enhanced intensity of filter paper (A) and Ag NPs-paper (B)

a. 背景信号; b. 样品信号。

a: Background; b: Sample signal.

3.3.2 银溶胶不同加入方式比较 比较银溶胶加入方式对检测的影响 , 方法一是将滤纸浸泡于银溶胶中制备银胶纸 , 再于银胶纸上滴加样品溶液进行 SERS 检测; 方法二是在滤纸上先滴加银溶胶 , 再滴加样品溶液进行 SERS 检测; 方法三是在滤纸上先滴加样品溶液 , 再滴加银溶胶进行 SERS 检测。

以盐酸西替利嗪片为例 3 种方式所检测的结果如图 9 所示 , 结果表明 , 按方法一操作时 , 立即可检测到样品信号, 而无银溶胶信息干扰; 但以方法二和方法三操作时 , 检测多张图谱后 , 只有银溶胶信号 , 而无样品信号 , 可能是在这两种方法中仅通过滴加银溶胶 在滤纸上沉积的银纳米粒子远低于银胶纸上沉积的银纳米粒子数 , 待测物分子很难与银纳米粒子结合成有活性的分子以被检测。在银溶胶制备过程中 , DMF 作为溶剂与还原剂 , 使得银溶胶有

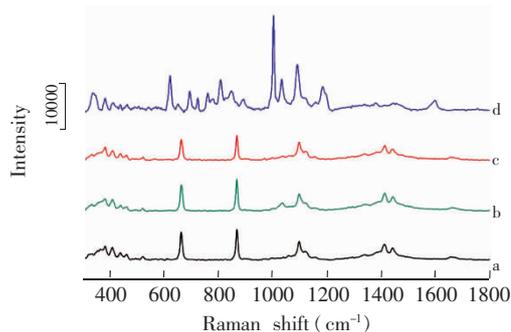


图 9 滤纸与银溶胶不同混合方式的增强效果

Fig.9 Intensity of different mixed pattern of paper and Ag NPs-solution

a. 银溶胶背景信号; b. 方法三; c. 方法二; d. 方法一。

a: Background signal of Ag NPs , b: method 3 , c: method 2 , d: method 1 .

DMF 溶剂背景信号存在。然而,方法一中的银胶纸通过浸泡后烘干,同时使 DMF 溶剂挥发,与方法二和方法三中银溶胶的简单滴加而存在的 DMF 溶剂信号相比,方法一中以银胶纸检测样品时,无银溶胶背景峰的干扰。

3.4 SERS 检测结果

3.4.1 SERS 图谱的匹配 通过优化点样量与激光功率,选取点样量 $10\ \mu\text{L}$,激光功率 $180\ \text{mW}$ 将滴加于银胶纸上的样品溶液与标准品溶液立即检测,得各自 SERS 图谱(图 10),并计算其相关系数,分别为 $0.9402, 0.9488, 0.9551$ 和 0.9704 。可知弱主药信号药品经过简单的研磨、溶解、离心,排除了辅料干扰,使主药信号得以分离,达到鉴别真伪的目的。

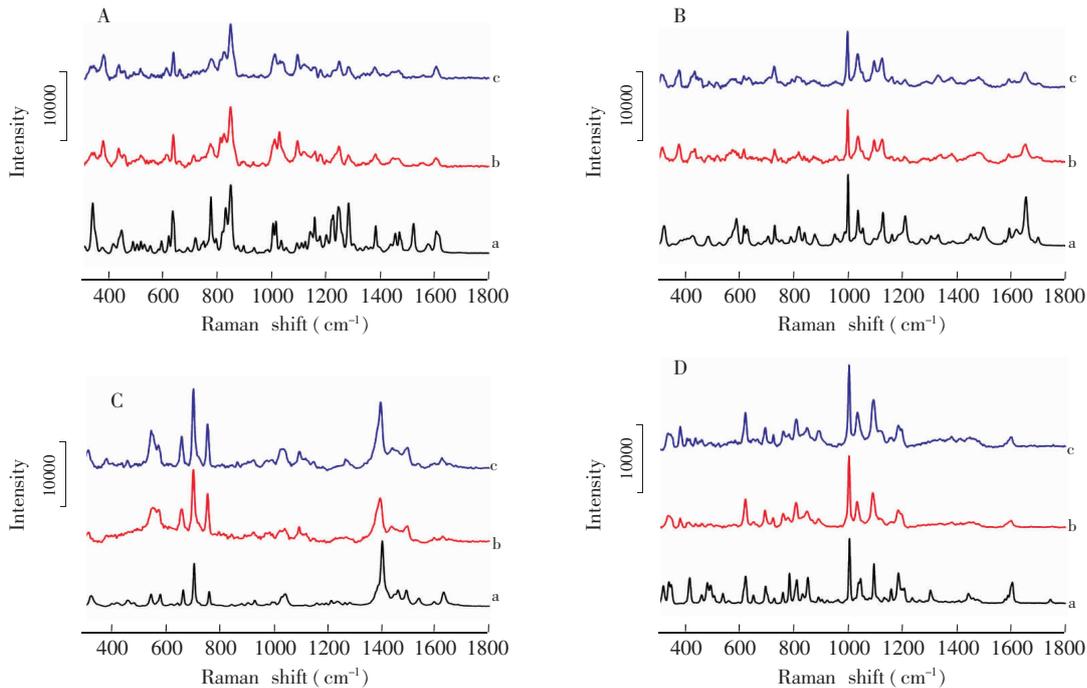


图 10 4 种弱主药信号药品的 NRS 谱(a 标准品)与 SERS 谱(b 样品、c 标准品)

Fig.10 Raman spectra (a: standard) and surface enhanced Raman scattering (SERS) spectra (b: sample, c: standard) of four weak API signal drugs

A: 阿司咪唑片; B: 苯磺酸氨氯地平片; C: 盐酸特拉唑嗪片; D: 盐酸西替利嗪片。

A: Astemizole tablet; B: Amlodipine besylate tablet; C: Terazosin hydrochloride tablet; D: Cetirizine hydrochloride tablet.

SERS 技术用于检测弱主药信号药品具有高灵敏性,此外为了进一步验证,对二者检测的特征峰进行比对,结果如表 1 所示。通常 SERS 位移容差范围在 3 个波数内($\leq 3\ \text{cm}^{-1}$) 可视为同一个峰^[16],上述 4 种药品与其标准品的 SERS 图谱特征峰匹配度极高,可知 SERS 技术具有很强的专属性。同时,经过分离提取后,弱主药信号药品 SERS 峰与其标准品 NRS 特征峰匹配度也很好。

3.4.2 SERS 方法精密度考察 为验证所用方法的可靠性,以盐酸西替利嗪片为例,对其样品与标准品平均检测 6 次,并计算两者相关系数分别为 $0.9598, 0.9773, 0.9868, 0.9568, 0.9398$ 和 0.9425 ,以相关系数差异大小为指标,考察方法的精密度。结果表明,其 RSD 为 1.9% ,能满足分析要求^[17],且本方法获得的 SERS 图谱的重复性和重现性良好,亦达到常规分析要求。

综上所述,本研究制备的新型银胶纸可有效实现纸基-SERS 法对弱主药信号药品中主药成分的快速检测,其中银胶纸制备简单、携带方便、增强能力强,同时 SERS 图谱专属性强、准确性高,为药品监管部门检测此类药品提供有力保障,同时为此类药品厂家在生产过程中质量控制奠定良好基础,可见纸基-SERS 法在药品快检中对弱主药信号药品检测具有广阔的应用前景。

表 1 弱主药信号药品的特征峰

Table 1 Characteristic peaks of weak API signal drugs

阿司咪唑片 Astemizole tablet			苯磺酸氨氯地平片 Amlodipine besylate tablet			盐酸特拉唑嗪片 Terazosin hydrochloride tablet			盐酸西替利嗪片 Cetirizine hydrochloride tablet		
a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
1606	1605	1606	1652	1650	1648	1630	1626	1624	1604	1599	1600
1382	1381	1379	1591	1589	1590	1492	1495	1496	1183	1182	1183
1282	1281	1281	1496	1481	1478	1460	1436	1440	1157	1156	1157
1245	1246	1248	1383	1380	1381	1402	1394	1396	1093	1089	1091
1177	1177	1180	1209	1205	1208	1264	1269	1266	1044	1031	1032
1123	1117	1120	1160	1156	1160	930	926	926	888	889	890
1035	1028	1030	1127	1124	1124	761	755	755	809	806	807
848	848	848	1035	1035	1034	705	702	702	758	758	759
830	824	824	999	998	997	665	659	659	726	722	723
776	774	777	877	872	873	580	573	573	693	691	693
719	712	713	730	729	728	546	553	546	649	650	647
635	637	638	617	617	617						

a: 标准品 NRS 谱; b: 样品 SERS 谱; c: 标准品 SERS 谱。

a: Raman spectra of standards; b: SERS spectra of samples; c: SERS spectra of standards.

References

- XU Qi, MIAO Gang, GU Bing-Ren. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, **2010**, 4(9): 1-2
许奇, 缪刚, 顾炳仁. *中国现代药物应用*, **2010**, 4(9): 1-2
- SHENG Guo-Fang, LI Jiong, QIU Yi-Jing, ZHU Jian. *J. Pharm. Anal.*, **2014**, 31(1): 146-150
沈国芳, 励炯, 裘一婧, 朱健. *药物分析杂志*, **2014**, 31(1): 146-150
- Henson M J, Zhang L. *Appl Spectrosc.*, **2006**, 60(11): 1247-1255
- ZHANG Xue-Bo, MA Jin-Jin, CAO Li-Mei. *Chinese Journal of Spectroscopy Laboratory*, **2013**, 4(30): 2010-2015
张学博, 马金金, 曹丽梅, *光谱实验室*, **2013**, 4(30): 2010-2015
- Alcalà M, León J, Ropero J, Blanco M, Romañach R J. *J. Pharmac. Sci.*, **2008**, 97(12): 5318-5327
- Zhao Y, Ji N, Yin L H, Wang J. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **2015**, 4(16): 914-921
- Li L, ZANG H C, Li J, Chen D J, Li T, Wang F S. *Spectrochim. Acta A*, **2014**, 6(127): 91-97
- Zhang R, Xu B B, Liu X Q, Zhang Y L, Xu Y, Chen Q D, Sun H B. *Chem. Commun (Camb)*, **2012**, 48(47): 5913-5915
- Halvorson R A, Vikesland P J. *Environ. Sci. Technol.*, **2010**, 44(20): 7749-7755
- LI Dan, WANG Bing, LI Xiao, ZHANG Zhong-Hu, GONG Li-Ping, LU Feng, CHU Ke-Dan. *Journal of Pharmaceutical Research*, **2015**, 34(4): 202-205
李丹, 汪冰, 李晓, 张中湖, 巩丽萍, 陆峰, 褚克丹. *药学研究*, **2015**, 34(4): 202-205
- QU Gan, ZHANG Guan-Nan, SU Yan, XU Hui-Chun, ZHOU Xiao-Dong, SHEN Ai-Guo, HU Ji-Ming. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2014**, 42(7): 1022-1027
曲干, 张冠男, 苏艳, 徐回春, 周晓东, 沈爱国, 胡继明. *分析化学*, **2014**, 42(7): 1022-1027
- de Veij M, Vandenabeele P, de Beer T, Thomas Remon, Jean Paul Moens, Luc. *J. Raman Spectros.*, **2009**, 40(3): 297-307
- LI Xiao-Ling, JIA Hui-Ying, XU Wei-Qing, ZHANG Jun-Hu, ZHAO Bing. *Journal of Light Scattering*, **2004**, 16(1): 27-30
李心灵, 贾慧颖, 徐蔚青, 张俊虎, 赵冰. *光散射学报*, **2004**, 16(1): 27-30
- Lee P C, Meisel D. *J. Phy. Chem.*, **1982**, 86(17): 3391-3395
- QIN Jian-Hong. *Journal of Pharmaceutical Practice*, **2014**, 32(3): 206-230
秦剑红. *药学实践杂志*, **2014**, 32(3): 206-230
- Athalin H, Lefrant S. *J. Raman Spectros.*, **2005**, 36(5): 400-408
- YANG Xin, WANG Jun, MIAO Hong, ZHOU Ping-Ping. *Journal of Food Safety and Quality*, **2014**, 5(10): 3219-3222
杨欣, 王军, 苗虹, 周萍萍. *食品安全质量检测学报*, **2014**, 5(10): 3219-3222

Rapid Detection of Active Pharmaceutical Ingredients in Weak Active Pharmaceutical Ingredient Signal Drugs by Paper Substrate-Surface Enhanced Raman Scattering Spectrometry

LI Xiao¹, CHEN Meng Yun², WANG Lei², ZHANG Qian Qian², FANG Fang², MIAO Li², LU Feng^{* 1}

¹(Fujian University of Traditional Chinese Medicine , Fuzhou 350122 , China)

²(Second Military Medical University , Shanghai 200433 , China)

Abstract A rapid detection method of active pharmaceutical ingredients(API) in weak API signal drugs by surface enhanced Raman scattering (SERS) technology combined with paper substrate was established in this work. By soaking the filter paper in silver nanoparticles solution (Ag NPs) to synthesize Ag NPs-paper as the substrate , and then the sample solution was dropping on the substrate with SERS detection. On the basis of strengthen ability of Ag NPs-paper , result of SERS detection and optimal preparation conditions , the fast identification method of weak API signal drugs was established. In this case , the SERS spectra of weak API signal drugs and their standards SERS spectra were obtained , where the correlation coefficient of weak API signal drug SERS spectra and its standard was more than 0.9. The result showed that by this method , the low content API in weak API signal drugs could be well investigated , and the deficiencies of the normal Raman spectroscopy efficiently was also overcome. In conclusion , the synthesize method of Ag NPs-paper was simple , and the strengthen effect of this Ag NPs-paper on the intensity was obviously observed. Paper substrate-SERS method was simple , rapid and sensitive , and could be used to detect weak API signal drugs , presenting broad application prospects in the rapid detection of weak API signal drugs.

Keywords Silver nanoparticles-paper; Surface enhanced Raman scattering; Weak active pharmaceutical ingredient signal drugs; Correlation coefficient

(Received 9 June 2015; accepted 20 August 2015)

This work was supported by the National Major Scientific Instruments and Equipments Special Project (No. 2012YQ180132)

《石油化工设计手册》(修订版)。(第三卷)化工单元过程(上、下册)

王子宗 主编

《石油化工设计手册》(修订版)共分四卷出版。第三卷“化工单元过程”分上下两册,上册内容有流体输送机械、非均相分离、搅拌与混合、制冷与深度冷冻、换热器、蒸发、工业结晶过程与设备设计、蒸馏;下册内容有气体吸收与解吸、液液萃取、吸附与变压吸附、气液传质设备、膜分离、干燥、化学反应器,并列举相应的实际应用实例。可以指导设计人员在相应的化工单元过程设计中正确选取运用。

化学工业出版社出版