

运用近红外光谱法对青霉素 V 钾片一致性检验的研究

刘伟¹, 范可青^{*}, 包艳春¹, 唐松²

(1. 湖北省襄樊市药品检验所, 襄樊 441021; 2 襄樊市药品监督管理局, 襄樊 441021)

摘要 目的: 运用近红外漫反射光谱分析技术建立青霉素 V 钾片的一致性检验模型。方法: 将收集的 5 个厂家共 30 批青霉素 V 钾片扫描近红外光谱图和高效液相色谱法检验后, 用一致性检验方法将高效液相色谱的实验结果与近红外光谱图结合, 建立一致性检验模型。结果: 一致性检验模型对测试集中的样品做出准确无误的判别分类。结论: 用近红外漫反射光谱分析技术对青霉素 V 钾片建立的一致性检验模型具有方法稳定可行、简单易操作、准确率高等特点, 适用于药品检测车对青霉素 V 钾片一致性的快速筛查。

关键词: 近红外光谱法; 青霉素 V 钾片; 一致性检验模型

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)01-0125-03

Research of conformity test on penicillin V potassium tablets by near infrared absorption spectrometry

LIU Wei¹, FAN Ke-qing^{*}, BAO Yan-chun¹, TANG Song²

(1. Hubei Province Xiangfan Municipal Institute for Drug Control Xiangfan 441021, China

2. Xiangfan City Drug Administration Xiangfan 441021, China)

Abstract Objective To apply near infrared absorption spectrometry to establish conformity test model of penicillin V potassium tablets. **Method** 30 batches of penicillin V potassium tablets were collected from 5 factories scanned its near infrared light spectrogram and examined by HPLC, followed by conformity test to consider together near infrared light spectrogram and the result of HPLC. **Results** Made up conformity test model conformity test model unambiguously distinguished the classification of samples of test collection. **Conclusion** Conformity test model of penicillin V potassium tablets which established by near infrared absorption spectrometry is feasible, simple to operate, accurate rate, and suitable for the drugs examination vehicle to check the conformity of penicillin V potassium tablets.

Key words near-infrared spectroscopy; penicillin V potassium tablets; conformity test model

青霉素 V 钾片由青霉素 V 钾、淀粉、硬脂酸镁等组成。作为青霉素 V 钾片有效成分的青霉素 V 钾是青霉烷酸的衍生物, 无臭或微臭, 味微苦, 在三氯甲烷、乙醚或液体石蜡中不溶, 在水中易溶, 在潮湿的条件下易被水解, 碱、酶和温度升高均能促进水解, 因此那些未密封遮光后贮藏在凉暗处的青霉素 V 钾片会水解, 导致含量降低, 有关物质增加, 易于形成劣药。

在 2005 年版中国药典二部青霉素 V 钾片项下明确指出需要检查有关物质和含量测定, 而药品检测车现有的近红外模型无法辨别出青霉素 V 钾片的劣药。针对这一情况我们用 OPUS 软件对青霉素

V 钾片做了一致性检验模型。该模型经过大量的实验数据验证, 证实该方法稳定可行, 简单易操作, 准确率高, 适用于药品检测车对青霉素 V 钾片一致性的快速筛查。

1 仪器与试剂

Matrix-F 型近红外光谱仪 (布鲁克光谱仪器公司), Laballiance series III 高效液相色谱仪 (美国科学系统公司), Kromasil-C₁₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱 (大连依利特有限公司), 202 型电热恒温干燥箱 (上海浦东天欣科学仪器厂)。

33 批青霉素 V 钾片来自长春海外制药集团有限公司、河北平安行药业有限公司、长春新安药业集

* 通讯作者 Tel: (0710) 3520319 E-mail: fankeqing777@sina.com

团有限公司、长春银诺克药业有限公司、湖南迪诺制药有限公司共 5 个厂家。

2 青霉素 V 钾片一致性检验方法的建立

一致性检验是通过测试 NIR 光谱偏差是否在限定范围内的简便办法来达到对特定产品的质量的控制。首先它需要计算参考光谱在每个波长点 λ 处吸收度的平均值和 SD, 然后将每个波长点的平均值加減多少倍的 SD 作为该波长点的可信区间 (confidence band), 待测光谱在该波长点处的吸收度与平均值的差值除以 SD, 得到的就是一致性指数 (Conformity Index CI)。一致性检验就是将待测光谱的 CI 与之前设定的 CI 限度 (CI limit) 进行比较, 从而快速简单地判断待测光谱与参考光谱是否具有—致性。如果该值不在所设定的范围内, 则表示没有通过—致性检验, 为不合格药品; 反之, 则通过—致性检验, 为合格药品。

2.1 青霉素 V 钾片 NIR 光谱的采集 利用车载型近红外光谱仪对 5 个厂家的 30 批青霉素 V 钾片采集 NIR 光谱。光谱采集条件: 波数范围 $4000 \sim 12000 \text{ cm}^{-1}$, 扫描次数 64 次, 分辨率为 8 cm^{-1} , 每批样品随机抽取 6 片, 每片扫描 1 次, 共得到 180 张原始光谱图。原始 NIR 光谱图见图 1。

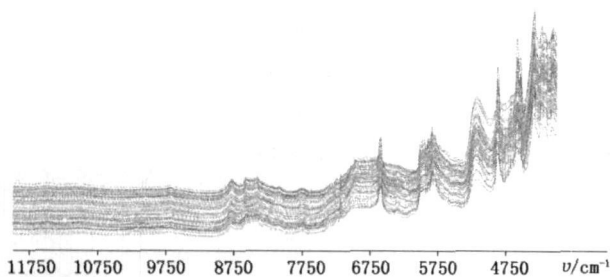


图 1 青霉素 V 钾片的原始 NIR 光谱图

Fig 1 The original NIR spectra of penicillin V potassium tablets

2.2 高效液相法检测青霉素 V 钾片的一致性 参照 2005 年版中国药典二部青霉素 V 钾片项下相关要求对实验中的 30 批青霉素 V 钾片进行有关物质和含量测定, 根据实验数据判定药品是否合格, 实验结果作为—致性检验样品的合格与不合格的判定依据。

2.3 建立青霉素 V 钾片—致性检验模型 将 5 个厂家的 30 批青霉素 V 钾片样品的 180 张 NIR 光谱图用—致性检验 (conformity test) 的分析方法建立定性分析模型。将挑选的 132 张光谱图作为检验集, 用于建立—致性检验模型; 其余的 48 张光谱图作为测试集, 用于考察模型的预测能力, —致性指数选择

为 3。分别采用原始光谱、矢量归一、—阶导数、二阶导数、—阶导数 + 矢量归一、二阶导数 + 矢量归一共 6 种分析方式在不同的波数范围内对 180 张图谱进行分析, 不同的分析方法对检验集和测试集样品的错判样品数见表 1。从表 1 可以看出, 采用任何一种分析方式对检验集和测试集的样品均有误判, 但经—阶导数 + 矢量归一处理后的光谱在 $5000 \sim 9000 \text{ cm}^{-1}$ 波数范围内建立的一—致性检验模型对验证集和测试集中的误判数较小, 且对测试集误判数为 0。因此在对青霉素 V 钾片建立定性模型时利用的是 OPUS 软件中的一—致性测试, 选用—阶导数 + 矢量归—光谱的 $5000 \sim 9000 \text{ cm}^{-1}$ 波数范围, 建立了一—致性检验模型。

表 1 不同的一—致性检验模型对检验集和测试集样品的错判样品数

Tab 1 Different qualification examination model to examine the collection and the test collection sample wrong sentences the sample number

处理方法 (processing method)	4000~ 12000 cm^{-1}		5000~ 9000 cm^{-1}	
	检验集 (examination collection)	测试集 (test collection)	检验集 (examination collection)	测试集 (test collection)
原始光谱 (primitive spectrum)	0	44	0	49
矢量归一 (vector normalization)	12	4	14	44
—阶导数 (first derivative)	68	11	12	17
二阶导数 (second derivative)	64	4	32	22
—阶导数 + 矢量归一 (first derivative + vector normalization)	7	3	5	0
二阶导数 + 矢量归一 (second derivative + vector normalization)	80	7	38	26

3 样品的加速性破坏实验

取样品 3 批 (长春海外制药集团有限公司生产, 批号为 061109, 070203, 070401), 按市售包装, 在温度 $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ 的条件下放置 1 个月, 分别扫描青霉素 V 钾片未加速和放置前后的近红外光谱图。比对近红外光谱图发现: 波数为 $5000 \sim 7500 \text{ cm}^{-1}$ 内峰高较加速前的峰高低, 而未加速样品的图谱与加速前的图谱基本—致, 未发生变化。其中批号为 070203 的样品放置前后的光谱图见图 2 其余 2 批样品放置前后的光谱图变化与批号为 070203 变化

基本一致。高效液相色谱法分别测定有关物质和青霉素 V 钾的含量。实验结果见表 2。

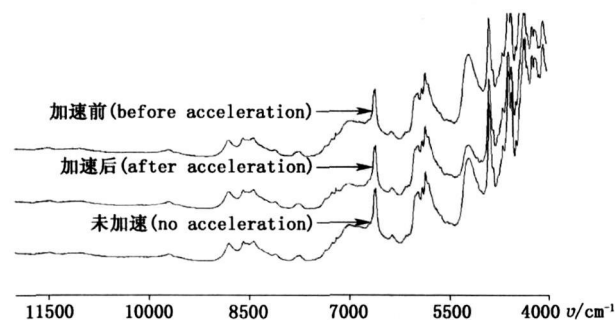


图 2 批号为 070203 的样品加速前后及未加速的近红外图谱
Fig 2 Batch number 070203 samples before and after near- infrared at-
las

表 2 3批青霉素 V 钾片的实验结果

Tab 2 The experimental result of 3 batches of penicillin V potassium tablets

批号 (Lot No.)	有关物质 (related substances)			青霉素 V 钾含量 (penicillin V potassium content) %		
	加速前 (before acceleration)	加速后 (after acceleration)	未加速 (no acceleration)	加速前 (before acceleration)	加速后 (after acceleration)	未加速 (no acceleration)
061109	不合格 (unqualified)	不合格 (unqualified)	不合格 (unqualified)	98.2	93.5	98.1
070401	合格 (qualified)	不合格 (unqualified)	合格 (qualified)	97.8	93.1	97.8
070203	合格 (qualified)	不合格 (unqualified)	合格 (qualified)	100.3	96.0	100.2

4.3 由于一个模型的质量依赖于参考光谱和检验光谱,所以要精心挑选数据集,剔除那些因采集方法而带来的图谱误差。

4.4 虽然依靠 5 个厂家的 30 批样品建立了青霉素 V 钾片的一致性检验和定量分析的模型,但在实际运用中由于各自厂家的辅料和制备工艺不同,可能会出现模型库中不一致的图谱,这需要在实际运用中不断地补充和完善青霉素 V 钾片的模型。

4.5 比对加速破坏性试验前后同一批青霉素 V 钾片的试验结果,很容易发现加速后的样品有关物质比值在增大,青霉素 V 钾含量降低;而未加速的样品的有关物质和青霉素 V 钾含量基本不变。根据青霉素 V 钾的理化性质,说明了青霉素 V 钾片有关物质和青霉素 V 钾含量的相关近红外图谱信息主

4 讨论

4.1 近红外光的谱区范围是 $4000 \sim 12000 \text{ cm}^{-1}$,该区域主要是 O-H、N-H、C-H、S-H 等含氢基团振动光谱的倍频及合频吸收。因此,药品经 1 次近红外的光谱扫描,就可以获得各类化学成分定性或定量的数据,具有同时分析多种化学成分的能力。

4.2 合格药品的近红外图谱比较固定单一,而假药近红外图谱与真的不一样,区别明显;而劣药的图谱与真的药品图谱仅在几个波数点上反映不同。一致性检验通过比对测试图谱与参照图谱中的每一个波数点的 CI 值,可以敏锐地发现不合格产品与合格产品之间的区别。

要反映在波数为 $5000 \sim 7500 \text{ cm}^{-1}$ 。证明了我们所建立的近红外模型波数段的选取具有科学性。

4.6 青霉素 V 钾片中青霉素 V 钾的含量与近红外图谱之间的关系在进一步研究当中。

4.7 该模型在药品检测车运用中效果良好,已经通过该模型筛查出 1 批劣药,还未发现有假阳性现象。

参考文献

- 1 ChP(中国药典). 2005. Vol II (二部): 310
- 2 LIU Zhi-qiang(刘志强), WANG Bin(王彬), GUO Ye(郭烨), et al Non-destructive analysis of phenoxymethylpenicillin potassium tablets by use of PLS and short-wavelength NIR spectroscopy(短波近红外光谱法非破坏分析青霉素 V 钾粉末药品). Life Sci Instrum (生命科学仪器), 2007, 5(2): 40

(本文于 2007 年 9 月 5 日收到)