

# 光纤传感技术结合紫外光谱相似度快速分析甲硝唑片

靳露, 李莉\*, 李新霞, 杨婷, 孔彬, 许萍萍

(新疆医科大学药学院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

**摘要:** 采用光纤传感技术, 建立一种光纤传感技术快速分析甲硝唑片的方法。将探头浸入简单处理的药物溶液中, 紫外光通过光纤传输到探头, 经溶液吸收后由探头反射回光纤, 最终由光纤传输到检测系统, 计算机显示扫描的紫外吸收光谱, 得出药物含量, 同时比较该法与药典方法的一致性。数据处理采用紫外全光谱相似度法对样品图谱与标准图谱的相似性, 探索一种新的鉴别药物真伪的方法。本研究结果表明, 本法可获得片剂的紫外光谱, 含量测定结果与药典方法比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 相似度可作为快速分析鉴别药物真伪的参数。

**关键词:** 光纤传感; 快速分析; 甲硝唑; 相似度; 片剂

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 02-0203-04

## Rapid analysis of metronidazole tablets by optic-fiber sensing technologies and the similarity of ultraviolet spectra

JIN Lu, LI Li\*, LI Xin-xia, YANG Ting, KONG Bin, XU Ping-ping

(School of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

**Abstract:** The paper is to report the development of an optic-fiber sensing technology method to analyze metronidazole tablets rapidly. In this fiber-optic sensing system, the light from source delivering to probe can be dipped into simple-handling sample solution, absorbed by the solution and reflected to the fiber-optic and detected in the detection system at last. Then the drug content can be shown in the screen from the ultraviolet absorption spectra and the consistency between that obtained by this method and that in China Pharmacopoeia can be compared. With regard to data processing, a new method is explored to identify the authenticity of drugs using the similarity between the sample map and the standard pattern by full ultraviolet spectrum. The results indicate that ultraviolet spectra of tablets can be obtained from this technology and the determination results showed no significant difference as compared with the method in China Pharmacopoeia ( $P > 0.05$ ), and the similarity can be a parameter to identify the authenticity of drugs.

**Key words:** optic fiber sensing; rapid analysis; metronidazole; similarity; tablet

近年来, 药品快速检验作为识别假劣药的一种简便有效的技术手段在全国广泛应用, 以提高基层药品质量监督检查的效率。药品快速检验利用药品快检箱, 药品快检车等设备, 采用外观鉴别、薄层色谱、化学鉴别、仪器分析等方法, 对药品质量进行快

速鉴定, 但这些方法需要不断的发展和完善<sup>[1]</sup>。本课题组多年来一直研究光纤传感技术在药物检测方面的应用<sup>[2-4]</sup>, 光纤具有体积小、可弯曲、方便携带、传输损耗低等特点, 适用于现场分析及药品的快速检验<sup>[5]</sup>。本文采用光纤传感技术建立甲硝唑片的快速鉴别及含量测定方法, 得到样品紫外吸收光谱, 并与数据库中收录的对照品紫外光谱信息进行定性、定量分析。为了从紫外光谱上得到更多的信息参数, 本文将中药特征图谱的思路应用到药品快检中紫外光谱

收稿日期: 2010-08-23.

基金项目: 新疆维吾尔自治区科技计划项目 (200910107); 新疆医科大学硕士研究生创新基金 (MC2010-25).

\*通讯作者 Tel: 86-991-4362505, E-mail: llxjmu@163.com

的对比,采集样品紫外光谱与对照品紫外光谱上全光谱数据,通过相似度计算,全面量化评价两张图谱的相似程度,为紫外光谱鉴别药物的真伪提供一个新思路。

本文采用的光纤传感装置(图1)以氙灯为光源,氙灯发出的光经平移聚焦进入石英光纤,通过石英光纤到达浸入样品溶液的结构特殊探头,光信号经样品溶液吸收,经石英光纤传输到达电荷耦合二极管阵列检测器(CCD),得到紫外吸收全光谱。紫外吸收光谱遵循 Lambert-Beer 定律,  $A = \lg(I_0/I_t)$ 。根据不同药物选择不同类型的探头测定药物溶液。

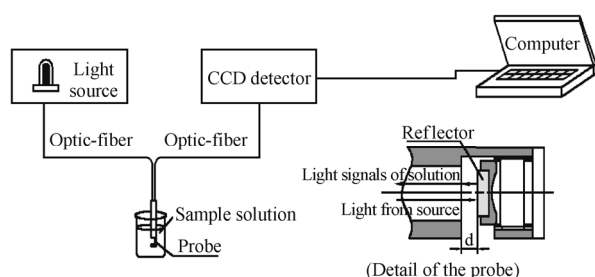


Figure 1 The appliance of optic-fiber sensing Charge coupled device (CCD)

## 材料与amp;方法

**实验仪器及试剂** 光纤传感装置(新疆医科大学研制);紫外/可见分光光度计(GBC Cintro-40澳大利亚GBC科学仪器公司)。甲硝唑对照品(中国生物制品检定所,批号:0191-9804);甲硝唑片(山西津华晖星制药有限公司,规格:200 mg,批号:100102,091109,091111)。

**储备液制备** 精密称取甲硝唑对照品 50.9 mg,置 50 mL 量瓶中,加盐酸溶液(9→1 000)约 40 mL,微温使甲硝唑溶解,加盐酸溶液(9→1 000)稀释至刻度,溶液浓度为 1.00 mg·mL<sup>-1</sup>。

**紫外光谱测定** 精密量取贮备液 5 mL,置 25 mL 量瓶中,加盐酸溶液(9→1 000)稀释至刻度,溶液浓度为 0.2 mg·mL<sup>-1</sup>。选择 0.5 mm 探头,扫描波长范围 220~500 nm,数据采集间隔 0.5 nm/个,得到紫外吸收光谱,按照软件要求输入甲硝唑对照品信息,并保存于标准图谱数据库,作为甲硝唑标准图谱。取一片甲硝唑片碾碎,置 1 L 量瓶中,加盐酸溶液(9→1 000)稀释至刻度,选择 0.5 mm 探头,扫描波长范围 220~500 nm,数据采集间隔 0.5 nm/个,得到紫外吸收光谱。测定结果显示,对照品和样品的吸收光谱  $\lambda_{\max}$  分别为 276.5 和 277.2 nm,  $\lambda_{\min}$  分别为 240.6

和 241.1 nm,均在中国药典<sup>[6]</sup>规定的最大吸收波长 277 nm 与最小吸收波长 241 nm 范围内。

**定量实验** 取一片甲硝唑片碾碎置 1 L 量瓶中,加盐酸溶液(9→1 000)稀释至刻度,在光纤传感装置上选择规格为 0.5 mm 的探头,输入样品信息,将探头插入甲硝唑溶液进行测定,在 277 nm 波长处测定,因为辅料吸收在各个波长处的吸收度相同,因此选择一个辅料有吸收、药物无吸收的波长作为第 2 测定波长即 550 nm 测定辅料的吸收度,根据双波长法扣除辅料干扰,得到溶液吸收度,使用软件系统调出甲硝唑标准图谱及溶液浓度,采用对照品法,得出溶液浓度。选择 3 个批号的甲硝唑片,每批分别测定 6 片,得出标示量含量结果。

## 方法学考察

**线性与范围** 分别精密量取对照品贮备液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 和 6.0 mL,置 25 mL 量瓶中,加盐酸溶液(9→1 000)稀释至刻度,制备系列浓度溶液 0.04、0.08、0.12、0.16、0.20 和 0.24 mg·mL<sup>-1</sup>。使用 0.5 mm 规格的探头,于光纤传感装置 277 nm 波长处测定,考察线性关系。回归方程:  $Y = 0.3158X + 0.0003$  ( $r = 0.9999$ )。

**专属性** 分别精密量取贮备液 2 份,各 5.0 mL,一份加盐酸(9→1 000)稀释至刻度,制成正常组,另一份加入 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液破坏,盐酸(9→1 000)稀释至刻度,制成破坏组。选择 0.5 mm 的探头,将以上 2 份溶液在仪器上测定,结果可见,正常组  $\lambda_{\max}$  与  $\lambda_{\min}$  分别是 277.0 和 241.5 nm,在药典规定的范围内,破坏组  $\lambda_{\max}$  与  $\lambda_{\min}$  分别是 321.0 和 264.1 nm,不在药典规定的范围内。

**精密度** 精密称取甲硝唑对照品 50.0 mg,置 50 mL 量瓶中,加盐酸溶液(9→1 000)约 40 mL,微温使甲硝唑溶解,加盐酸溶液(9→1 000)稀释至刻度,溶液浓度为 1 mg·mL<sup>-1</sup>。分别精密量取以上溶液 1.0、4.0 和 6.0 mL 各 3 份,置 25 mL 量瓶中,加盐酸溶液(9→1 000)稀释至刻度,配制成低、中、高浓度溶液共 9 份,1 日内于光纤传感装置上测定 6 次,计算日内精密度,低、中、高浓度溶液的 RSD 分别为 1.16%、0.31% 和 0.40%;连续测定 6 天,计算日间精密度,低、中、高浓度溶液 RSD 分别为 0.83%、0.30% 和 0.23%。

**耐用性** 改变对照品溶液和样品溶液测定温度(由常温加热到 75 °C 时),测定结果显示溶液中甲硝唑含量均未发生显著性变化,证明温度对含量测定结

果影响较小; 当加入氨试液分别调节 pH 至 7.0 和 10.0 时, 测定结果显示溶液中甲硝唑的含量均减少了, 证明碱对含量测定结果有一定影响。

**回收率** 精密量取甲硝唑片溶液 12 份 (5 mL) 置 25.0 mL 量瓶中, 分成 4 组, 各组分别精密加对照品储备液 0、1.0、3.0 和 5.0 mL, 加盐酸溶液 (9→1 000) 至 25 mL, 制成本底溶液及浓度分别约为 0.04、0.08、0.16 和 0.24 mg·mL<sup>-1</sup> 等 4 组溶液, 将上述溶液在光纤传感装置上测定, 在波长为 277 nm 处测定吸收度, 平均回收率为 98.9%, RSD 为 0.45%。

**定量比较** 取本品 10 片, 精密称定, 研细, 精密称取适量, 置 1 L 量瓶中, 加盐酸溶液 (9→1 000) 稀释至刻度, 选择规格为 0.5 mm 的探头, 在光纤传感装置上直接将探头插入甲硝唑溶液中, 得到溶液吸收度, 使用软件系统, 可得到溶液浓度。同时将样品稀释 16 倍, 在紫外分光光度计上测定吸收度, 通过计算得到溶液浓度。分别测定 3 个批号各 6 份溶液的浓度, 计算得标示量含量后进行比较。

**紫外光谱相似度法鉴别真假劣药**

**样品制备** 分别取 5 片甲硝唑片, 置 1 L 量瓶中, 加盐酸溶液 (9→1 000) 稀释至刻度, 制成“合格药”样品溶液 5 份, 取甲硝唑药粉适量配置系列浓度溶液, 制成“劣药”样品溶液 5 份, 配置不含甲硝唑溶液, 制成“假药”样品溶液 5 份<sup>[7]</sup>。

**测定方法** 分别采用相关系数法<sup>[8]</sup>

$$\text{相关系数} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i \times Y_i - (\frac{\sum_{i=1}^n X_i \times \sum_{i=1}^n Y_i}{n})}{\sqrt{[\sum_{i=1}^n X_i^2 - (\frac{\sum_{i=1}^n X_i \times \sum_{i=1}^n X_i}{n})] \times [\sum_{i=1}^n Y_i^2 - (\frac{\sum_{i=1}^n Y_i \times \sum_{i=1}^n Y_i}{n})]}}$$

和相似度新算法<sup>[9, 10]</sup>  $S = 1 - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{X_i + Y_i}{X_i - Y_i} \right|$ , 其中  $X_i$  和  $Y_i$  分别表示在相同光谱扫描条件下同一波长处对照品与样品的吸收度,  $n$  表示扫描数据点个数。选择 0.5 mm 探头, 扫描波长范围 220~400 nm, 数据采集间隔 0.5 nm/个, 得紫外吸收光谱, 分别将样品溶液紫外光谱与甲硝唑标准紫外光谱的所有数据代入相似度计算公式, 得结果。

**结果**

**1 样品测定**

样品测定结果见表 1, 均在中国药典规定的标示量的 93%~107% 内。

**Table 1** Determination results of three batches of metronidazole tablets

Batch No.	1	2	3	4	5	6	RSD/%
100102	97.0	97.4	100	96	95.7	99.1	
091109	95.8	97.0	97.0	96.2	97.6	95.4	1.59
091111	98.6	96.3	101	96.6	96.2	97.6	

**2 新方法与药典方法比较**

**2.1 定性比较** 分别将试液过滤, 用盐酸 (9→1 000) 稀释 16 倍后在 GBC 上进行测定, 得到紫外吸收光谱。测定结果显示, 对照品和样品的吸收光谱  $\lambda_{\max}$  分别为 276.7 和 277.0 nm,  $\lambda_{\min}$  分别为 241.2 和 240.3 nm。

**2.2 定量比较** 经过配对  $t$  检验, 两组数据无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 二者均在中国药典含量测定结果规定的合格范围内 (表 2)。

**Table 2** Comparison of two methods for the assay of metronidazole tablets ( $n = 6$ )

Batch No.	New method	RSD	Traditional method	RSD
100102	96.1%	0.17%	96.5%	0.64%
91109	96.5%	0.62%	96.8%	0.82%
91111	97.2%	1.4%	97.1%	1.12%

**3 紫外光谱相似度法鉴别真假劣药**

测定结果见表 3 和表 4。

**Table 3** Similarity calculated from correlation coefficient

Sample	1	2	3	4	5
Qualified	0.999 9	0.999 9	0.999 9	0.999 9	0.999 9
Inferior	0.999 9	0.999 9	0.999 9	0.999 9	0.999 9
Fake	0.237 1	0.047 8	0.159 6	0.215 0	0.173 6

**Table 4** Similarity calculated by the new method

Sample	1	2	3	4	5
Qualified	0.954 9	0.954 8	0.959 1	0.952 0	0.956 0
Inferior	0.357 6	0.577 1	0.719 6	0.883 4	0.913 0
Fake	0.428 1	0.484 9	0.478 7	0.483 4	0.256 5

**讨论**

光纤传感装置检测时, 片剂溶解不需要过滤, 仪器的探头可直接插入溶液中进行测定, 采用数学方法——双波长法扣除辅料的吸收干扰, 不需对溶液进行多次稀释, 通过改变探头规格来改变光路长短, 实现对高浓度溶液的测定分析, 减少了稀释次数, 简便了操作。

本研究探索了紫外光谱相似度法鉴别西药的真伪。相关系数法计算相似度时,合格药与劣药相似度都是 0.999 9,假药相似度小于 0.9;系统理论法计算相似度时,合格药与劣药的相似度有明显的差异。因此,本研究选择了两种相似度计算方法相结合作为鉴别真药、假药及劣药参数之一。

## References

- [1] Lü CH. The current situation and prospection of drug rapid analysis [J]. Chin Pharm Aff (中国药事), 2006, 20: 652-653.
- [2] Li XX, Wang YW, Wang Y, et al. Optic-fiber chemical sensor on real-time monitoring of the dissolution of rifampicin capsules [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2002, 37: 721-723.
- [3] Li XX. Preparation of Fiber Optical Chemical Sensor, Development of Instrument System and Applied Techniques in Biologic Medicine and Environmental Monitoring (光纤化学传感器、仪器系统的研制及其在生物医药和环境监测中的应用) [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2002.
- [4] Nie K, Li L, Li XX, et al. *In situ* fiber-optic dissolution assisted by a mathematical separation model of dynamic three-wavelength k-ratio spectrophotometry [J]. Dissolution Technol, 2010, 17: 15-18.
- [5] Jia ZA, Wang J, Qiao XG, et al. Application of optical fiber sensing technology for gas detection [J]. Opt Commun Technol (光通信技术), 2009, (4): 55-58.
- [6] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [S]. 2005 ed. Vol II. Beijing: Chemical Industry Press, 2005: 123.
- [7] Sun Y, Li M, Zhang L. Near infrared reflectance spectroscopy of drug quality assessment of analgin [J]. Spectrosc Spectral Anal (光谱学与光谱分析), 1997, 17: 51-56.
- [8] Fu JF, Wu SF, Cao W, et al. The study on the similarity of ethanol extracts of propoli [J]. Apic China (中国蜂业), 2006, 57: 9-10.
- [9] Meng QH, Wang WB, Hong YZ, et al. Application of UV similarity in quality control of Chinese medical injection [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2007, 32: 206-210.
- [10] Mo ZJ. Prediction of UV absorption spectra of vegetable drugs and its potential application [J]. China Pharm (中国药房), 2008, 19: 2638-2640.