

# 改进的 PLS-NIR 光谱法非破坏 定量分析 Norvasc 药片

刘名扬<sup>①</sup> 孟昱<sup>a</sup>

(吉林大学化学学院 长春市 130026)

<sup>a</sup>(辉瑞制药有限公司 辽宁省大连市 116600)

**摘要** 本文用改进的偏最小二乘法(PLS)解析 Norvasc 药片的近红外(NIR)漫反射光谱,实现了对其中的有效成分苯磺酸氨氯地平精确的非破坏定量分析。用样品的主成分得分趋势图选择 PLS 的最佳主成分数。分别讨论了最佳波长范围以及 NIR 原始光谱、NIR 一阶导数光谱、NIR 二阶导数光谱对测定结果的影响。用 HPLC 法的测定结果作标准,苯磺酸氨氯地平预测值的相对误差 RE(%) < 2.53%,可以满足 Norvasc 药片实际生产中的质量控制要求。

**关键词** 偏最小二乘,近红外漫反射光谱,主成分,非破坏定量分析, Norvasc 药片。

**中图分类号:** O657.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-8138(2006)04-0853-05

## 1 前言

随着近红外(Near Infrared, NIR)光谱及计算机软件技术的发展, NIR 光谱在制药工业中应用日趋广泛,在定性、定量测定中显示了巨大潜力<sup>[1]</sup>,包括从活性组分测定到固体药剂的非破坏表征,从生产过程各阶段(包括合成、混合、加工、制剂、压片和包装)的在线监控到原料和产品的快速鉴定<sup>[2-4]</sup>。NIR 光谱法测定药物中有效组分浓度的文献较多<sup>[5-7]</sup>。由于 NIR 光谱谱带宽,光谱间重叠严重,多属非线性干扰,无法直接分辨,必须用化学计量学方法进行光谱解析,才能实现浓度预测。

Norvasc(络活喜)是处方量最大的治疗高血压的世界品牌药物,其有效成分是苯磺酸氨氯地平,在每个片剂中含量为 4.869—5.142mg,精度要求高,采用 HPLC(高效液相色谱法)进行分析检测。HPLC 的仪器成本高,操作过程繁琐,分析时间比较长,需要有机溶剂溶样,再进行测定。而利用 NIR 光谱分析时,传统的化学计量学算法分辨如此高精度药品 NIR 光谱的误差比较大,实际生产中无法应用。

本文用改进的偏最小二乘(Partial Least Squares, PLS)法解析 Norvasc 药片的 NIR 漫反射光谱,直接快速、非破坏性地预测了苯磺酸氨氯地平的含量值。改进了 PLS 模型,用主成分的(Principal component, PC)得分趋势图结合预测值残差的平方和(Prediction Residual Error Sum of Square, PRESS)选择模型的最佳主成分数,讨论了最佳波长范围以及 NIR 导数光谱对预测结果的影响。用 HPLC 法测定值作标准,研究了本方法的准确度。

## 2 实验部分

### 2.1 仪器与试剂

UV-3100 型紫外-可见-近红外分光光度计(日本岛津公司),附件 ISR-3100 积分球;80 个批号

① 联系人,手机:(0)13134471018; E-mail: liumingvangs@sohu.com

作者简介:刘名扬(1968—),男,辽宁省盖州市人,博士,高级工程师,主要从事化学计量学与光谱分析的研究。

收稿日期:2006-04-05;接受日期:2006-04-17

Norvasc 药品(辉瑞制药有限公司), 苯磺酸氨氯地平含量值用HPLC 法测定。

## 2.2 实验方法

将Norvasc 药品放在仪器积分球的样品槽内, 选择NIR 光谱带宽 12nm, 扫描波长范围为 1100—2500nm, 每 1nm 记录一个吸光度值, 每个样品扫描 2 次, 取平均值。

## 2.3 数据处理及 PLS 软件

每个Norvasc 药品的NIR 光谱有1401 个吸光度数据, 分别用PLS 算法进行数据处理。PLS 算法为美国Thero Nicolet 公司TQ Analyst 6.1.1 中的软件, 其他软件自行编制。

# 3 结果与讨论

## 3.1 HPLC 法分析 Norvasc 药片的浓度值

按照国家药典标准, 用HPLC 法分析 80 个批号 Norvasc 药片中的有效成分苯磺酸氨氯地平的含量值, 含量测定结果如图 1。

图1 中的横坐标为Norvasc 药片的批号共 80 个, 纵坐标为对应的每个批号Norvasc 药片中苯磺酸氨氯地平的含量值(4.869—5.142mg), 这是用 NIR 法测定 Norvasc 药片浓度时的参考值, 也是期望得到的最佳含量预测值。共 80 个批号Norvasc 药片分为两组: 校正集(The calibration set) 包含 70 个样品, 其余 10 个作预测集(The prediction set), 见图 1。

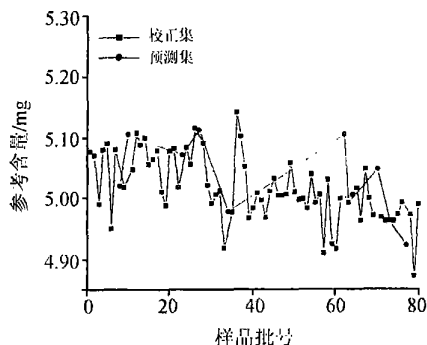


图 1 80 个批号 Norvasc 药片的参考含量

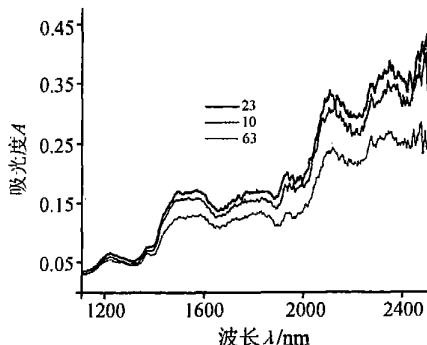


图 2 3 个批号 Norvasc 药片的 NIR 漫反射光谱

## 3.2 Norvasc 药片的 NIR 光谱

按实验方法 2.2, 对 80 个批号的 Norvasc 药片进行了 NIR 光谱扫描, 随机选择其中的 10、23、63 号样品的 NIR 光谱图见图 2。

由图 2 可见, Norvasc 药片的 NIR 光谱严重重叠, 无法直接分辨, 必须应用化学计量学方法进行光谱解析, 实现分辨和浓度测定。

## 3.3 NIR 光谱类型的选择

利用 PLS 算法分别处理 Norvasc 药片的 NIR 光谱、NIR 一阶导数光谱、NIR 二阶导数光谱, 分别建立 PLS 模型, 分别预测 Norvasc 药片中有效成分的含量值, 与 HPLC 法的测定值比较, 三种模型的有关参数见表 1。

表 1 不同 NIR 光谱预测结果的比较

	NIR	一阶导数 NIR	二阶导数 NIR
主成分数	1	1	3
RMSEP <sup>①</sup>	0.0634	0.0601	0.0546
$r^{\text{②}}$	0.252	0.3165	0.977

①  $RMSEP = \left[ \sum_{i=1}^n (c_{ip} - c_i)^2 / n \right]^{1/2}$ , 其中,  $c_{ip}$  为第  $i$  个样本的预测值,  $c_i$  为第  $i$  个样本的标准值,  $n$  为预测集的样本数;

②  $r$  为线性相关系数。

由表 1 可见, 二阶导数光谱的结果优于原始 NIR 光谱和 1 阶导数光谱, 因此选定 NIR 二阶导数光谱作为 PLS 分析光谱。

### 3.4 最佳波长范围的选择

Norvasc 药片的 NIR 光谱波长范围 1100—2500nm 内有 1401 个吸光度数据点, 计算量大。经 PLS 法对 NIR 光谱处理, 发现样品只在部分波长范围的吸光度值与其浓度变化有相关性, 即最佳波长范围: 2249—2446nm, 在此波长间隔内有 204 个波长点的吸光度值。

### 3.5 校正集样品的选择

PLS 法要求适当设计校正集样品, 以取得较好预测结果, 也就是说, 校正集样品的含量必须涵盖预测集, 结果才能可靠。每个样品的 NIR 光谱有 1401 个数据点, 80 个样品 NIR 光谱数据组成 80 个样本矩阵。先选择 1 个最高和 1 个最低浓度的样本, 然后随机选择 68 个样本作为 PLS 模型的校正集, 其余 10 个样本作为预测集。计算 Norvasc 药片的 NIR 光谱分别在 1—10 个主成分上的得分。在第 1 主成分和第 2 主成分上的得分分布见图 3。样品在其他任何两个相邻主成分上的得分分布情况类似。

由图 3 可见, 预测集和校正集样品均匀分布, 说明校正集样品有代表性, 即校正集样品的含量涵盖预测集, 建立的 PLS 模型合适。

### 3.6 样品最佳主成分数的选择

建立 PLS 数学校正模型, 关键是确定建模所使用的最佳主成分数。如果使用的主成分数过少, 就不能反映 Norvasc 药片的吸光度值变化规律, 模型预测的准确度就会降低, 称为不充分拟合 (Underfit); 如果使用的主成分数过多, 会将一些代表噪音的主成分加到模型中, 使模型的预测能力下降, 产生过拟合 (Overfit)。因此, 合理确定主成分数是充分利用期限信息和滤除噪音信号的有效方法。

PLS 法需要考察样品在各主成分上的得分, 用 PLS 模型分别计算主成分数为 1—10 时, 预测集 10 个样品的 NIR 二阶导数光谱分别在前 10 主成分上的得分, 考查在样品前 5 个主成分上的得分变化趋势, 如图 4。由图 4 可见, 当样品的主成分数是 3 时, 得分曲线的趋势变化最平缓, 认为此时样品预测结果最好, 因此选择 PLS 模型的最佳主成分数为 3。

### 3.7 样品最佳主成分数的验证

确定建模所使用的最佳主成分数常见方法是采用 PRESS 作为评价标准:

$$PRESS_j = \sum_{i=1}^n (c_{ip} - c_i)^2$$

$PRESS_j$  为主成分数是  $j$  时的 PRESS 值,  $PRESS_j$  最小, 说明模型的预测能力最好。即使用一定数目的主成分分别建立一个 PLS 模型, 然后用这个模型对样品进行预测, 报出每个 Norvasc 样品中有效组分的含量预测值, 分别求出 PRESS。

计算主成分数为 1—10 时, PLS 模型分别预测样品的 PRESS, 见表 2。

表 2 样品在前 10 个主成分上的 PRESS

主成分数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

PRESS 0.350 0.223 0.209 0.272 0.389 0.402 0.416 0.435 0.451 0.461

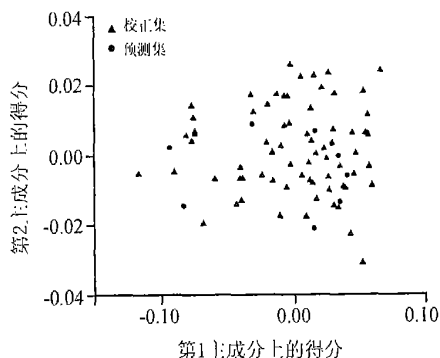


图 3 样品在前两个主成分的得分图

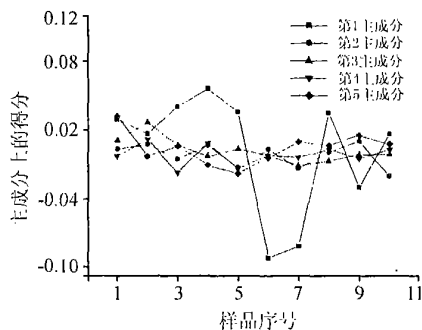


图 4 主成分数的选择

由表2可见,当样品的主成分数为3时,PRESS最小。样品的最佳主成分数是报出PRESS值最小时的主成分数,即选择Norvasc药片的最佳主成分数为3。

因此,验证了用主成分得分曲线的变化趋势图判断最佳主成分数的方法是正确的。

### 3.8 测试集Norvasc药片分析

各参数优化后,则建立了最佳PLS数学校正模型。用改进的最佳PLS模型对预测集中的10个Norvasc药片的NIR光谱分别进行含量预测,得到相应的预测值,与HPLC法的测定值比较,计算相对误差RE(%),结果见表3。

由表3可见,PLS模型的预测结果比较准确,相对误差RE(%) $<$ 2.53%。

表3 测试集样品的分析结果

样品	HPLC 测定值(mg)	PLS 计算值(mg)	RE(%)
8	5.020	5.030	0.193
10	5.105	5.024	-1.589
23	5.071	5.036	-0.682
27	5.112	5.037	-1.475
34	4.977	5.033	1.127
62	5.103	4.974	-2.520
63	4.990	4.980	-0.196
70	5.045	5.030	-0.307
73	4.960	5.003	0.859
77	4.920	5.026	2.144

## 4 结论

改进的PLS算法结合NIR漫反射光谱分析实际的Norvasc药片时,可以实现不经繁杂的分离处理、快速直接、非破坏定量测定其中有效成分苯磺酸氨氯地平的目的,和与HPLC法的测定值比较,相对误差RE(%) $<$ 2.53%,可以满足实际生产中的质量控制要求。

**致谢** 吉林大学化学院的任玉林教授在本实验中给予了无私的帮助,在此表示感谢。

## 参考文献

- [1] 陆婉珍,袁洪福,徐广通等.现代近红外光谱分析技术[M].北京:中国石化出版社,2000,243—247.
- [2] Dou Y, Sun Y, Ren Y Q, Ren Y L. Artificial Neural Network for Simultaneous Determination of Two Components of Compound Paracetamol and Diphenhydramine Hydrochloride Powder on NIR Spectroscopy[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2005, **528**(1): 55—61.
- [3] Dou Y, Sun Y, Ren Y Q, Ju P, Ren Y L. Simultaneous Non-Destructive Determination of Two Components of Combined Paracetamol and Amantadine Hydrochloride in Tablets and Powder by NIR Spectroscopy and Artificial Neural Networks[J]. *J. Pharm and Biom. Anal.*, 2005, **37**(3): 543—549.
- [4] 窦英,邱芳萍,刘培义等.扑热息痛片剂药品的近红外光谱法非破坏定量分析[J].高等学校化学学报,2004, **25**(1): 53—55.
- [5] 郭晔,苟玉慧,任玉林等.粉末药品磺胺甲氧基恶唑的非破坏定量分析[J].吉林大学自然科学学报,2001, **4**(2): 103—105.
- [6] 赵文萃,窦英,汤真等.偏最小二乘-近红外漫反射光谱法测定西米替丁药片[J].分析试验室,2004, **23**(10): 85—88.
- [7] 刘培义,任玉林,苟玉慧等.人工神经网络-近红外光谱法用于甲氧苄胺嘧啶粉末药品的非破坏定量分析[J].高等学校化学学报,2000, **21**(4): 544—546.

## Nondestructive Quantitative Analysis of Norvasc in Tablets by Improved Partial Least Squares-NIR Spectroscopy

LIU Ming-Yang MENG Yu<sup>a</sup>

(College of Chemistry, Jilin University, Changchun 130026, P. R. China)

<sup>a</sup>(Prifz Pharmaceutical Co., Dalian, Liaoning 116600, P. R. China)

**Abstract** The improved partial least squares (PLS) method was used to analyze the near infrared (NIR) reflectance spectrum of norvasc in tablets. The contents of amlodipine besylate, which exist in Norvasc medicine, have been accurately nondestructive quantitatively predicted. The best numbers of principal components(PC) was designed by scores plot of samples in PC. The effect of the wavelength range, conventional spectra, first-derivative spectra and second-derivative spectra on the results were discussed, respectively. Compared with the results from HPLC, the relative errors (RE%) of amlodipine besylate were less than 2.53%. The analytical results could be applied to qualitative control of Norvasc in tablets for practical manufacture.

**Key words** Partial Least Squares (PLS), Near Infrared Reflectance Spectrum, Principal Components (PC), Nondestructive Quantitative Analysis, Norvasc in Tablets.

## 致本期及以往各期每篇论文的联系 人 拟赠《光电光谱分析》一书的通知

各有关同志:

《光电光谱分析》是我们编辑出版的一套丛书,共分4册(净重1.7kg),主要内容如下文所述。如果你认为对你有参考价值的话,可以赠送你一套(邮资自付,普通印刷品8元,挂号另加3元,请用邮票支付),有意者来信告知收件人和详细地址,同时将邮票放在信中挂号寄来。

《光谱实验室》编辑部

2006年7月25日

电话:(010)62452937,电邮:gpsys@263.net;gpsys81@citiz.net;gpsysh@public.sti.ac.cn,  
联系地址:北京市81信箱66分箱《光谱实验室》编辑部联络处 刘建林,邮编:100095

### 《光电光谱分析》主要内容如下:

本书(增刊)由周开亿主编,韦雅文、谢荣厚等为技术顾问。由《光谱实验室》编辑部编辑,已出版。1套4册,16开,共1236页,185万字。

第1册:光电光谱分析原理,30万字。论述了光电光谱分析的特点和应用范围、激发光源、分光系统、接收系统、计算机、定量分析方法、数据处理等。主要执笔者为南开大学翁永和教授。

第2册:光电光谱仪,70万字。介绍了国产的和进口的(美、英、日、德、瑞士等国)光电光谱仪的仪器结构,特点,功能,软件,日常操作等。由各个公司提供材料,主要执笔者有长城铝业公司金海泉高级工程师、贵阳钢厂李锦光高级工程师、华山机械厂郝庚民高级工程师、天津师范大学高宝岩副教授、本溪钢铁公司张宝森、周玉臣高级工程师、大连耐酸泵厂王春德高级工程师、钢铁研究总院谢荣厚教授等。

第3册:光电光谱分析方法和应用,65万字。其中有钢铁分析、有色金属分析、地质物料分析、化工环保试样分析,同位素分析等。主要执笔者由钢铁研究总院韦雅文高级工程师、本溪钢铁公司张宝森、周玉臣高级工程师、沈阳有色金属加工厂梁愚铃高级工程师、河南岩石矿物测试中心陈方伦高级工程师、北京铀矿地质研究所谭世源高级工程师、复旦大学杨之昌教授等。

第4册:附录.光电光谱分析简明手册,20万字。介绍了从事光电光谱分析常用的物理-化学常数,常用分析线波长,谱线和背景干扰状况,试样化学处理方法,计量单位的换算等。由沈阳有色金属加工厂梁愚铃高级工程师编写,中国科学院物理研究所赵玉珍研究员等审校。

本书(增刊)比较全面地总结了三十年来我国光电光谱分析工作的经验,比较集中地反映了各种高新技术和电子计算机在光谱分析中的应用,是理论与实际密切结合并兼有手册性的著作。

《光电光谱分析》1套4册,价值110元。