

近红外漫反射光谱法鉴别不同厂家注射用头孢他啶

潘颖¹ 沈漪¹ 项竞佐¹ 刘全²

1 上海市药品检验所抗生素室 200233

2 美国 Thermo Nicolet 仪器公司

摘要: 采用近红外漫反射光谱法对不同厂家注射用头孢他啶进行快速无损地鉴别分析。在不打开包装瓶的条件下,对来源于7个不同厂家和不同批次的61个样品分别采集了3次近红外漫反射光谱,并以其120条光谱组成校正集,用于建立判别分析模型,以其余63条光谱组成验证集,以检验判别模型的判别效果和准确性。结果表明,所建立的判别模型对验证集中的样品作出能够准确无误地判别分类。该方法方便快捷、准确有效,对打击市场上假药、劣药具有重要意义。

关键词: 近红外(NIR)漫反射光谱;注射用头孢他啶;判别分析

Identification of the Ceftazidime for injection by NIR Diffuse Reflectance Spectroscopy

Pan ying¹, Shen yi¹, Xiang jingzuo¹, Liuquan²

(1. Shanghai Institute for Drug Control, Shanghai 200233)

(2. Thermo Nicolet corporation, U.S.A)

Abstract To fast and nondestructively identify the Ceftazidime for injection by NIR diffuse reflectance spectroscopy. 61 samples from different batches of 7 factories were prepared and three spectra were collected of each sample. 120 out of all 183 spectra were used to form the calibration set to build the discrimination model, and the other 63 spectra were used to validate the performance of the model. The results show that the model can distinguish all samples from 7 different factories actually. The presented method is convenient, fast, and have a good performance. It is very important to beat the false and poor drugs on the market.

Key words Near Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy, Ceftazidime for injection, Discriminant analysis

近红外(Near Infrared, NIR)光谱是指介于可见光与中红外光之间的电磁波,波长范围是780~2500nm(12000~4000cm⁻¹),其主要谱峰为分子中C-H、N-H、O-H等含氢基团的倍频吸收和合频吸收,因此NIR光谱分析技术适合与这些基团有直接或间接关系的有效成分的定量和定性分析^[1]。随着化学计量学技术的发展和先进的近红外光谱仪器的出现,近几年来,NIR光谱分析技术已逐步被应用于药品的原料药、制剂^[2]、水分^[3]、药品包装材料及药物辅料^[4]的定性和定量分析。

头孢他啶为半合成的第三代头孢菌素,其制品为游离酸(五水化合物),并加有一定的无水碳酸钠,经溶酶结晶后制成注射用无菌粉末使用^[5]。其抗菌谱广,抗菌作用强,对多种β-内酰胺酶稳定;对绿脓杆菌具有高度活性,因此临床使用广泛,国内也有很多厂家生产。由于不同生产厂家的生产工艺

和原辅料组成均会存在差异,对其进行判别分析对于药检工作具有重要意义。本文采用近红外漫反射光谱法,无损、快速、准确、有效地对7个不同生产厂家的注射用头孢他啶进行了鉴别。

1 实验

1.1 仪器与试药

Antaris 傅立叶变换近红外光谱仪(美国 Thermo Nicolet 公司),配有积分球漫反射采样系统,Result 操作软件,TQ Analyst 6.2 光谱分析软件;

注射用头孢他啶分别来源于上海先锋药业公司、美国葛兰素威康制药股份有限公司、台湾礼来股份有限公司、哈药集团制药总厂、珠海丽康医药有限公司、云南善美制药有限公司及广州天心药业股份有限公司等7个厂家共61个样品。

1.2 NIR 光谱测量

利用积分球漫反射采样系统及Result操作软件采集样品的NIR光谱。光谱采集条件:将供试品除标签后,直接透过玻璃瓶测定,以仪器内置背景为参比,波数范围 $10000\sim 4000\text{ cm}^{-1}$,扫描次数40次,分辨率 8 cm^{-1} 。每个样品采集3次光谱,将61个样品的183条光谱一并纳入后续的模式。图1为7个不同厂家的样品的原始NIR光谱图。

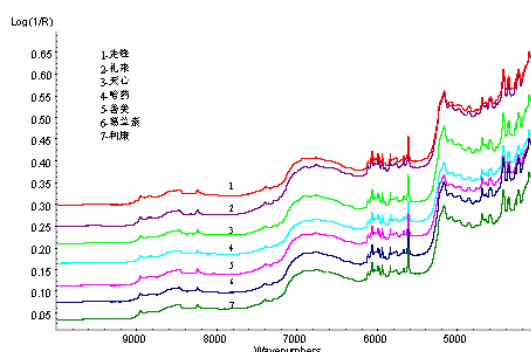


图1 样品的原始 NIR 漫反射光谱

Fig.1 Original NIR spectra

2 方法与结果

2.1 光谱预处理方法

NIR 光谱采集过程中,由于样品颗粒大小、均匀性、仪器状态等因素的影响,往往会导致光谱基线产生偏移或漂移,因此建模前原始光谱需经过预处理。常用的预处理方法有一阶导数、二阶导数、数据中心化等。按本方法测得的7个不同生产厂家的注射用头孢他啶的原始 NIR 光谱、一阶导数光谱和二阶导数光谱见图1~3。从图2、3可以看出,光谱数据经导数处理后,可消除基线偏移,扣除本底吸收,从而更能体现样品的光谱特征。

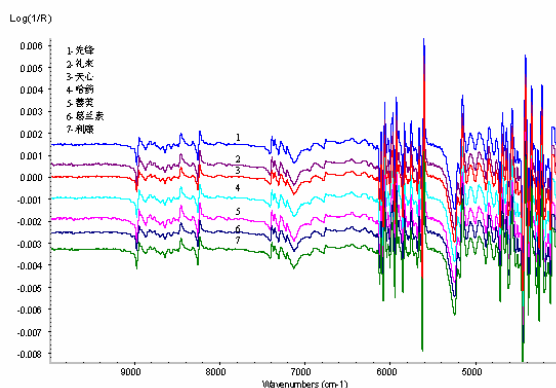


图 2 一阶导数光谱

Fig.2 First derivative spectra

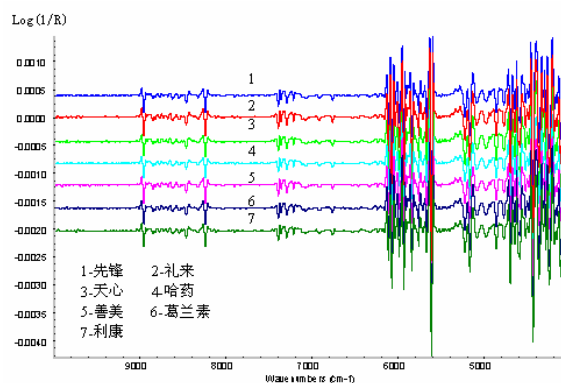


图 3 二阶导数光谱

Fig.3 Second derivative spectra

2.2 主成分分析

在利用校正集中的样品建立判别分析模型时，由于 NIR 光谱数据是一个高维数据矩阵，其中包含有许多无用信息和噪声信息，为了充分利用光谱信息建立有效的分析模型，必须对光谱数据进行降维。主成分分析（Principal Component Analysis, PCA）是最为常用和有效的降维方法。对一阶导数光谱数据作主成分分析。前两个主成分的累计贡献率为 90.8406。以第一主成分为横坐标，第二主成分为纵坐标绘图，如图 4 所示。

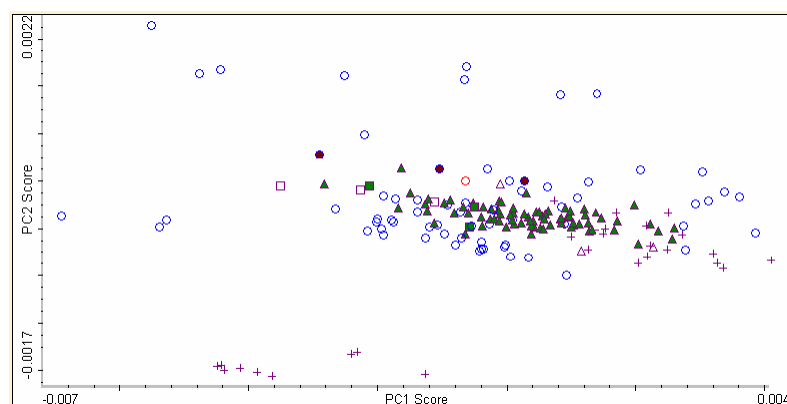


图 4 样品在前两个主成分构成的主成分空间中的分布

Fig. 4 Plot of scores for the first and second PC of 183 spectra

○为上海先锋药业公司；□为哈药集团制药总厂；▲为美国葛兰素威康制药股份有限公司；
△为广州天心药业股份有限公司；●为云南善美制药有限公司；■为珠海丽康医药有限公司；
△+为台湾礼来股份有限公司

前 15 个主成分的累积贡献率变化见图 5。

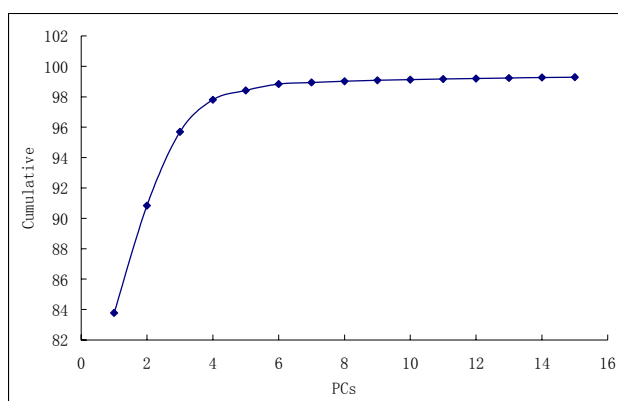


图 5 各主成分累积贡献率变化图

Fig. 5 Plot of variation for the pcs and comulative

2.3 判别分析模型的建立

利用 TQ Analyst 6.2 软件均匀选取 120 条光谱组成校正集，其余 63 条光谱组成验证集。校正集样本用于建立判别分析模型，验证集样本用于考察模型的性能和推广能力。分别采用原始光谱、一阶导数光谱、二阶导数光谱在不同波数范围内建立判别分析模型，不同判别分析模型对校正集与验证集样品的误判样品数见表 1。

表 1 采用不同光谱范围和光谱预处理方法所建立的判别分析模型的误判样品数比较

Table1 The influence of NIR spectra ranges on misclass

序号 No.	波数范围 (cm ⁻¹) Wavenumber Range (cm ⁻¹)	原始光谱 Original NIR spectra		一阶导数光谱 first derivative spectra		二阶导数光谱 Second derivative spectra	
		校正集	验证集	校正集	验证集	校正集	验证集
1	9879.5-4119.2	14	3	1	0	7	0
2	9116.8-7802.2	73	28	39	17	60	25
3	7537.6-5437.7	30	11	1	0	11	6
4	5437.7-4008.5	33	6	0	0	0	0

由表 1 可以看出，原始光谱及二阶导数光谱各波数范围的错判率均比一阶导数光谱各波数范围的错判率高。一阶和二阶导数光谱在 5437.7-4008.5cm⁻¹波数范围内建立的判别模型对校正集和验证集中样品的错判个数均为零，在仪器软件推荐的光谱范围 9879.5-4119.2cm⁻¹内采用一阶导数光谱建立的判别模型对校正集中样品有 1 个样品判错，而对验证集中样品的判错率为 0。考虑到波数 9879.5-4119.2 cm⁻¹的范围更宽，信息量更全，更有利于定性判别分析，因此本文选用一阶导数光谱的 9879.5-4119.2 cm⁻¹波数范围，用于建立最终的判别分析模型。

3 结论

3.1 本文实验结果表明，近红外光谱分析可以用于注射用头孢他啶的鉴别分析，方法操作简便，结果准确，对今后打击假药、劣药具有重要意义。

3.2 玻璃在近红外区内无吸收，因此，为简化实验操作，实验中采用在不打开玻璃瓶的情况下直接从侧面透过玻璃采集 NIR 光谱的方法，结果发现，建立的模型判别效果良好，可直接进行各个厂家的注射

用头孢他啶样品的定性分析，有力的证明了 NIR 光谱分析法可在不破坏样品的情况下进行无损、快速检测。

3.3 近红外光谱分析技术不仅适用于定性分析，同时还可用于定量分析，作者曾尝试用头孢他啶原料与碳酸钠辅料简单混合以配置样品用于建立定量模型，但发现如果建立校正模型图谱的样品生产条件和工艺过程与实际样品存在差异^[6]，则所建立的定量模型不能用于真实样品的测定；同时由于真实样品的浓度范围过于集中，不能满足建立近红外光谱分析定量校正模型的要求。因此，有关定量测定的研究工作将继续之中。

参考文献

- [1] 瞿海斌, 刘全, 程翼宇. 近红外漫反射光谱法测定黄连浸膏粉中生物碱含量 [J]. 分析化学, 已接受
- [2] John D.Kirsch, James K. Drennen. Determination of film-coated tablet parameters by near-infrared spectroscopy [J]. J Pharm Biomed Anal, 1995(13):1273-1281
- [3] Xiangji Zhou, Patricia Hines, Matthew W.Borer. Moisture determination in hygroscopic drug substances by near-infrared spectroscopy [J]. J Pharm Biomed Anal, 1998(17):219-225
- [4] A.Candolfi, R.De Maesschalk, D.L.Massart et. Identification of pharmaceutical excipients using spectroscopy and SIMCA [J]. J Pharm Biomed Anal, 1999(19):923-935
- [5] 陈新谦, 金有豫. 新编药理学 [M]. 人民卫生出版社, 1998, 58
- [6] 冯军文, 高集馥. 近红外光谱技术在制药工业中的应用 [J]. 中国药学杂志, 1998, 8 (33):497