

基于近红外光谱测定复方盐酸阿米洛利片有效成分的含量

陈久艳^{1,2*}, 方敏³, 吴再珍¹, 杨宏¹, 周群刚^{1,3#}, 谢洪平^{1#}(1.苏州大学医学部药学院, 江苏苏州 215123; 2. 苏州市立医院, 江苏苏州 215002; 3. 苏州市中心血站, 江苏苏州 215006)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0828-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.21

摘要 目的:建立同时快速测定复方盐酸阿米洛利片中盐酸阿米洛利和氢氯噻嗪含量的方法。方法:在该复方制剂的近红外漫反射光谱与盐酸阿米洛利/氢氯噻嗪含量之间,利用偏最小二乘法分别建立该两组分的多元校正模型;根据模型结合该制剂的量测光谱,分别计算两组分的含量;同时与标准含量测定方法(高效液相色谱法)测定结果比较。结果:建立的盐酸阿米洛利和氢氯噻嗪的校正模型中,校正集相关系数均为0.996 2,预测集相关系数分别为0.990 2、0.990 3,校正集的均方根残差分别为0.025 2、0.173 5,预测集均方根残差分别为0.051 6、0.354 8。2种方法含量测定结果一致。结论:建立的方法简单、快速、准确,实现了该制剂中两组分含量的快速、同时、直接测定。

关键词 近红外光谱;偏最小二乘法;盐酸阿米洛利;氢氯噻嗪;含量测定

Content Determination of Effective Components in Compound Amiloride Hydrochloride Tablets by Near Infrared Spectroscopy

CHEN Jiu-yan^{1,2}, FANG Min³, WU Zai-zhen¹, YANG Hong¹, ZHOU Qun-gang^{1,3}, XIE Hong-ping¹(1.College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Jiangsu Suzhou 215123, China; 2.Suzhou Municipal Hospital, Jiangsu Suzhou 215002, China; 3.Suzhou Blood Center, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish an analytical method for the fast and simultaneous determinations of amiloride hydrochloride and hydrochlorothiazide contained in Compound amiloride hydrochloride tablet. METHODS: The multivariate calibration models of the two effective components were established using the partial least squares method between the near infrared diffuse reflectance spectra of the compound and the content of amiloride hydrochloride or hydrochlorothiazide in the compound. Based on these two models, the contents of the effective components could be calculated by using the measured spectra of the compound, and compared with the results by HPLC methods. RESULTS: For the calibration models of amiloride hydrochloride and hydrochlorothiazide, the correlation coefficients for calibration sample sets were both 0.996 2, and the correlation coefficients for prediction sample sets were 0.990 2 and 0.990 3, respectively. The root mean square errors were 0.025 2 and 0.173 5 for the calibration sample sets, and root mean square errors were 0.051 6 and 0.354 8 for the prediction sample sets, respectively. Results of 2 methods were same to each other. CONCLUSIONS: Established method is simple, rapid and accurate, and it could be applied to the fast, direct and simultaneous determination for 2 components.

KEY WORDS Near infrared spectroscopy; Partial least squares method; Amiloride hydrochloride; Hydrochlorothiazide; Content determination

复方盐酸阿米洛利片为盐酸阿米洛利及氢氯噻嗪的复方制剂,主要用于心力衰竭、肝硬化等引起的水肿及腹水与高血压病等的治疗。复方盐酸阿米洛利片的含量测定在2010年版《中国药典》中是采用高效液相色谱(HPLC)法^[1],文献^[2-4]也有采用HPLC法和紫外光谱法的报道。本文基于多元校正的偏最小二乘(PLS)法^[5],利用近红外光谱技术,在样本不经任何预处理的条件下,建立了一种将该复方制剂中两组分快速、同时测定的方法,实现了复方盐酸阿米洛利片的快速质量评价,具有简单、快速、准确的特点。

1 材料

傅立叶变换 NEXU 红外光谱仪,配有积分球漫反射采样

* 副主任药师。研究方向:药物分析。E-mail: xyn5899@sina.com

通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:药物分析。电话:0512-65884526。E-mail: hpxie@suda.edu.cn

系统(美国 Thermo Electron 公司)。

盐酸阿米洛利原料药(批号:11103001,纯度:100.3%)、氢氯噻嗪原料药(批号:11101002,纯度:98.7%)均来自江苏迪赛诺制药有限公司;复方盐酸阿米洛利片(某厂提供,批号:110801、110701、111101,规格:每片含盐酸阿米洛利 2.5 mg、氢氯噻嗪 25 mg)。

2 方法与结果

2.1 样本制备与近红外光谱测定

以处方为依据,将辅料与两组分(原料药)进行混合,制备成41个混合样本,在每个样本中两组分的含量均不同,盐酸阿米洛利为1.584 0%~2.568 2%、氢氯噻嗪17.122 3%~23.885 7%(以质量分数计)。上述含量范围为占标示量百分含量的80%~120%,包含了该制剂的法定含量范围(即占标示量百分含量的90%~110%)。分别将上述粉末混合样本直接装入普通的青霉素玻璃瓶中,充分振荡均匀,并在实验台面反复振

动使其尽可能紧密堆积,同时检测近红外光谱,若前后2次检测的光谱相关系数为1.000 0时,即得待测样本。

利用积分球漫反射技术测定待测样本的近红外光谱,以3次测定的平均光谱作为样本的光谱。光谱采集条件:扫描次数32次、分辨率8 cm⁻¹、光谱范围10 000~4 000 cm⁻¹、以聚四氟乙烯为光谱扫描背景材料。

2.2 光谱预处理

分别测定41个混合样本的近红外光谱,原始光谱见图1A。

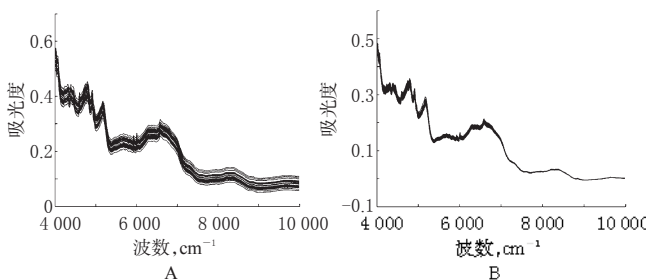


图1 41个样本近红外光谱

A.原始光谱;B.校正后光谱

Fig 1 NIR spectrums of 41 samples

A. original spectrum; B. adjusted spectrum

从图1A中无信息光谱区间9 000~10 000 cm⁻¹处可见该样本光谱明显发生了漂移,用基线校正的方法对光谱进行预处理,可有效地消除基线漂移,使光谱的变化仅反映样本组成和含量的变化,见图1B。

2.3 建立盐酸阿米洛利、氢氯噻嗪的PLS法定量分析多元校正模型

在41个混合样本中,以样本组分含量均匀分布为原则,用29个样本构建校正集,其余样本构建预测集。以“剔一”交互检验法确定最佳主因子数,得盐酸阿米洛利和氢氯噻嗪的定量分析多元校正模型的最佳主成分数均为9。以29个混合样本的近红外量测光谱在9 000~4 000 cm⁻¹范围内的吸光度为变量,利用PLS法在盐酸阿米洛利含量与多个吸光度之间建立校正模型,见图2A;同法建立氢氯噻嗪的校正模型,见图2B。

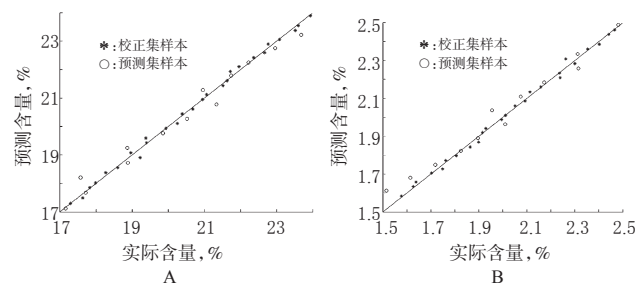


图2 实际含量与预测含量关系曲线

A.盐酸阿米洛利;B.氢氯噻嗪

Fig 2 Relationship curves of actual contents and predicted ones

A.amirolide hydrochloride;B.hydrochlorothiazide

以样本量测光谱的吸光度为变量,利用所建立的组分的校正模型,计算该样本中组分的含量。对于被测样本,据此即可实现组分的含量测定。对于建立模型的29个校正集样本,根据模型计算获得的含量与样本中的实际含量,即可计算获得他们之间的相关系数和均方根残差。计算得盐酸阿米洛利和氢氯噻嗪的相关系数均为0.996 2,均方根残差分别为0.025 2、

0.173 5。表明2个模型具有较为理想的拟合能力,能够良好地反映实际样本中含量的统计行为。而对于另外的12个预测集样本,盐酸阿米洛利和氢氯噻嗪的相关系数分别为0.990 2、0.990 3,均方根残差分别为0.051 6、0.354 8。从上述参数可知,所建立的2个模型具有良好的预测能力。

2.4 重复性试验

取同一待测样本重复测定6次,分别用建立的校正模型计算盐酸阿米洛利和氢氯噻嗪的含量。结果,盐酸阿米洛利、氢氯噻嗪的RSD分别为1.223 0%、0.991 6%,表明方法重复性良好。

2.5 稳定性试验

取同一待测样本连续测定5 d,分别用校正模型计算盐酸阿米洛利和氢氯噻嗪的含量。结果,盐酸阿米洛利、氢氯噻嗪的RSD分别为0.719 6%、0.369 8%,表明样本稳定性良好。

2.6 回收率试验

分别取高、中、低水平的3个样本,每个样本按“2.1”项下方法重复测定3次,分别用校正模型计算盐酸阿米洛利和氢氯噻嗪的含量。以实际含量为基础,计算该复方制剂中两组分的回收率,结果见表1(表中含量与回收率的“%”为质量百分比)。

表1 回收率试验结果(n=3)

Tab 1 Results of recovery tests of samples(n=3)

样本水平	盐酸阿米洛利					氢氯噻嗪				
	实际含量, %	检测含量, %	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %	实际含量, %	检测含量, %	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
低	1.821 1	1.946 2	106.87	106.06	1.0	19.247 1	19.209	99.80	98.93	0.8
	1.821 1	1.908 5	104.80			19.247 1	18.968	98.55		
	1.821 1	1.939 9	106.52			19.247 1	18.945	98.43		
中	2.036 6	2.146 4	105.39	105.23	0.4	20.777 8	20.074	96.61	96.70	0.3
	2.036 6	2.149 0	105.52			20.777 8	20.049	96.49		
	2.036 6	2.133 7	104.77			20.777 8	20.153	96.99		
高	2.259 4	2.266 7	100.32	101.39	0.9	22.258 4	21.440	96.32	96.76	0.6
	2.259 4	2.201 2	101.85			22.258 4	21.696	97.47		
	2.259 4	2.304 4	101.99			22.258 4	21.475	96.48		

从表1的回收率和相应的RSD结果可知,本方法有良好的准确度。

2.7 含量测定

取某厂的3批次样本,分别测定光谱,用建立的校正模型分别计算盐酸阿米洛利和氢氯噻嗪的含量。结果3批样本中盐酸阿米洛利占标示量的百分含量分别为104.14%、104.27%和103.53%。氢氯噻嗪分别为97.40%、97.28%和97.78%。

另按2010年版《中国药典》复方盐酸阿米洛利片“含量测定”项下^[1]的HPLC法,分别测定3个批次样本盐酸阿米洛利和氢氯噻嗪的含量,相应结果分别为:盐酸阿米洛利102.58%、102.01%和100.62%,氢氯噻嗪94.84%、96.04%和95.56%。与本方法的测定结果比较,两者之间存在1.24%~2.91%的偏差,从一般性原则分析,这样的方法学偏差范围是合理的。

3 讨论

3.1 粉末样本混合均匀程度与堆积紧密程度

在样本的制备过程中,每个样本中组分的混合均匀性以及样本间堆积紧密程度的一致性在保证测定准确性的主要因素。按41个样本设计的要求,分别将2个待测组分和辅料置于青霉素玻璃瓶中,在充分倒置混合后,不断振动使其粉末尽可能堆积紧密,并测定近红外漫反射光谱。若经2~3次重复操作后,样本光谱重叠,且光谱相关系数为1.000 0时,认为此时样本达到了混合均匀和尽可能紧密的程度,将此时的样本

火焰原子吸收光谱法测定脱氧胆酸钠中的钠含量

蒋玉辉*, 薛巧如, 梁蔚阳(广东省食品药品检验所, 广州 510180)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0830-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.22

摘要 目的:建立测定药用辅料脱氧胆酸钠中钠含量的方法。方法:采用火焰原子吸收光谱法。检测波长为589.0 nm,灯电流为7.5 mA,狭缝宽度为0.2 nm,燃气流量为1.1 L/min,燃烧器高度为7 mm。结果:钠检测质量浓度线性范围为0.16~1.2 mg/L($r=0.9997$),平均回收率为101.4%(RSD=1.4%)。结论:本方法准确、快速、灵敏度高、重复性好、实用性强。

关键词 火焰原子吸收光谱法;脱氧胆酸钠;钠;含量测定

Content Determination of Sodium in Sodium Deoxycholate by Flame Atomic Absorption Spectrometry

JIANG Yu-hui, XUE Qiao-ru, LIANG Wei-yang (Guangdong Institute for Food and Drug Control, Guangzhou 510180, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of sodium in sodium deoxycholate. METHODS: Flame atomic absorption spectrometry was adopted. The detective wavelength was set at 589.0 nm; the electric current of the light was 7.5 mA; the slit-width was 0.2 nm; the flow rate of burning gas was 1.1 L/min; and the height of the burner was 7 mm. RESULTS: The linear range of sodium was 0.16-1.2 mg/L ($r=0.9997$) with an average recovery of 101.4% (RSD=1.4%). CONCLUSIONS: The method is accurate, rapid, sensitive, reproducible and practical.

KEY WORDS Flame atomic absorption spectrometry; Sodium deoxycholate; Sodium; Content determination

脱氧胆酸钠作为药用辅料可促进药物的转运吸收^[1],与磷脂组成混合胶束,形成一种生物相容性载体,可显著提高难溶

性药物的溶解度,增加药物的生物利用度,减少药品的不良反应^[2]。目前,国内外药典均未收载脱氧胆酸钠药用辅料质量标

作为待测样本。

3.2 青霉素玻璃瓶对样本光谱的影响

为了考察样品瓶的不均匀性对样本光谱的影响,对于同一样本先后采用不同的样品瓶按“2.1”项下方法混合并测定其光谱。结果发现不同样品瓶中的同一样本光谱能够达到完全重叠,光谱相关系数为1.000 0。由此可见,青霉素玻璃瓶之间的差异性对研究体系准确度不构成影响,可以将样本粉末直接装入此类瓶中测定。

3.3 近红外光谱快速分析与药典HPLC方法的比较

对于本文建立的复方盐酸阿米洛利片近红外光谱快速分析方法,从上述的方法学考察能够充分地说明该方法可准确测定两组分的含量。本方法的回收率(96.70%~106.06%)能够满足药品含量测定指导性原则对“回收率的一般要求”,即90%~110%。当然上述要求是对国家药品标准的一般要求。而近红外光谱药物分析方法在现阶段是不适宜作为“国家药品标准”方法,而适宜于生产过程和药房贮藏过程中对药品质量的常规检控,其显著特点是快速性和非破坏性。

为了进一步说明本文所建立方法的可靠性,按《中国药典》标准的HPLC法对3个批次样本进行了含量测定,结果两者之间存在1.24%~2.91%的偏差。虽然这种偏差的数值不大,但是其所表现的是“HPLC法的结果较近红外光谱偏小1.24%~2.91%”,这可能是由于2种方法的固有性质所决定的。HPLC法是在组分分离基础之上的分析方法,表现出高度

的专属性;而近红外光谱分析是在所有干扰组分共存条件下,利用多元校正分析建立多波长定量模型的分析方法,是由多波长下的多变量检测信号的组合而实现方法的专属性。上述偏小的结果预示着后者的专属性略微弱于前者,也正是由此决定了近红外光谱分析主要适用于药物的非破坏性快速分析,而不适宜作为国家药品标准分析。

基于PLS法,笔者利用近红外漫反射光谱分析技术建立了复方盐酸阿米洛利片中盐酸阿米洛利和氢氯噻嗪这2种有效成分含量的快速、简单、不经任何样本预处理过程的测定方法,实现了该复方片剂含量的直接测定。结果表明,该方法准确可靠,模型具有较强的预测能力、良好的稳定性和适应性,可用于该制剂质量的快速评价。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 2010年版. 北京:中国医药科技出版社, 2010:586-587.
- [2] 费培根, 杨水新. 高效液相色谱法测定复方盐酸阿米洛利片的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(1):33.
- [3] 王锋, 王伟佳. 高效液相色谱法测定复方盐酸阿米洛利血药浓度[J]. 今日药学, 2011, 21(2):81.
- [4] 吴军, 李新霞, 陈坚. 光纤药物在位溶出度/释放度监测仪实时监测复方盐酸阿米洛利片体外溶出度[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(2):238.
- [5] 梁逸曾, 俞汝勤. 化学计量学[M]. 北京:高等教育出版社, 2003:125-127.

(收稿日期:2012-05-07 修回日期:2012-06-28)

* 副主任药师。研究方向:药物分析。电话:020-81887684。E-mail:cindej@163.com