

# 近红外光谱法快速鉴别三九胃泰颗粒及其水分定量分析

闫 研\*,殷 果,刘凯双,王 珏,王铁杰\*(深圳市药品检验研究院/深圳药品质量标准研究重点实验室,深圳 518057)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)18-2551-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.35

**摘要** 目的:建立快速鉴别三九胃泰颗粒及其水分定量分析的方法。方法:采用近红外光谱法。采集38批三九胃泰颗粒,用积分球漫反射法测定近红外光谱,通过一致性指数(CI)值和CI限度比较法建立一致性检验模型,通过偏最小二乘法(PLS)建立水分定量模型。结果:当CI值 $<6$ 时,所建模型能够将三九胃泰快速鉴别出来,该模型经验证可行;水分定量模型相关系数( $r^2$ )为97.44,交叉验证均方差(RMSECV)为0.453,预测均方根误差(RMSEP)为0.748。结论:该方法方便、快捷、不破坏样品,可用于三九胃泰颗粒的现场快速筛查和水分含量的快速测定。

**关键词** 三九胃泰颗粒;近红外光谱;一致性检验模型;水分定量模型

## Rapid Identification of Sanjiu Weitai Granule and Quantitative Analysis of Moisture by Near-infrared Spectroscopy

YAN Yan, YIN Guo, LIU Kaishuang, WANG Jue, WANG Tiejie (Shenzhen Institute for Drug Control/Shenzhen Key Laboratory of Drug Quality Standard Research, Shenzhen 518057, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for the rapid identification of Sanjiu weitai granule and quantitative analysis of moisture. METHODS: Near-infrared (NIR) spectroscopy was adopted. 38 batches of Sanjiu weitai granule were collected, NIR spectrum was determined by integrating sphere diffuse-reflectance. Conformity test model was performed by comparing consistency index (CI) value and CI limit, and quantitative model of moisture was established using partial least squares (PLS) algorithm. RESULTS: When CI value was less than 6, the established model can accurately distinguish Sanjiu weitai granule, the model was proven feasible; the correlation coefficient ( $r^2$ ) of quantitative model was 97.44, the root mean square error of cross validation (RMSECV) was 0.453, the root mean square error of prediction (RMSEP) was 0.748. CONCLUSIONS: The method is simple and rapid without destroying, which can be applied to fast screening of Sanjiu weitai granule in site and fast determination of moisture content.

**KEYWORDS** Sanjiu weitai granule; Near-infrared spectroscopy; Conformity test model; Quantitative model of moisture

渗液形成水泡<sup>[10]</sup>,既可通过皮肤组织对药物有效成分的吸收,发挥药理效应,又可借助经络腧穴对药物刺激作出较强反应,将药物作用放大,从而达到治疗疾病的目的<sup>[11]</sup>。本研究采用HPLC法测定了生、炒白芥子饮片中白芥子苷的含量,结果表明生白芥子中白芥子苷含量明显低于炒白芥子。生白芥子中含有芥子酶,白芥子苷遇水在芥子酶的作用下酶解为芥子油,皮肤刺激性强;炒白芥子经过高温炒制后杀酶保苷,其主要成分为白芥子苷而无芥子油,皮肤刺激性弱。因此,可考虑用炒白芥子替代生白芥子以减少对皮肤的刺激。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:149-150.
- [2] 杜丽娜,朱伟南,刘晓妍,等.防治哮喘用白芥子涂法复方巴布剂的制备及体内外研究[J].中国中药杂志,2014,39(23):4 596.
- [3] 逢镇,张村,李丽,等.白芥子及其炮制品的HPLC鉴别[J].北京中医药大学学报,2008,31(10):699.

\* 主管药师,硕士。研究方向:药物分析与药品质量控制。  
E-mail:yanyan198333@163.com

# 通信作者:主任药师,博士。研究方向:药品质量控制与质量标准。  
E-mail:wangtj88@163.com

- [4] 万军梅.中药白芥子研究进展[J].中国民族民间医药,2014(11):20.
- [5] 张村,李丽,肖永庆,等.白芥子饮片的质量评价研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(16):30.
- [6] 张青山,王卓,孔铭,等.芥子中芥子碱类和硫代葡萄糖苷类成分化学稳定性和质量评价研究进展[J].中草药,2015,46(1):148.
- [7] 杜松云,李其兰,余军.RP-HPLC法测定白芥子中芥子碱硫氰酸盐的含量[J].中国药房,2007,18(27):2 126.
- [8] 金禹彤,宣丽华.冬病夏治穴位贴敷理论及临床应用[J].长春中医药大学学报,2015,31(1):90.
- [9] Saqer H, Richard H. Determination of sinigr- in, sinalbin, allyland benzyl isothiocyanates by RP-HP- LC in mustard powder extracts[J]. LWT-FOOD SCI TECHNOL, 2012,47(2):293.
- [10] 郭思佳,孙增涛,刘恩顺.穴位贴敷治疗支气管哮喘临床应用现状[J].辽宁中医杂志,2011,38(1):138.
- [11] 胡晔,张红星,周利,等.三九天灸机理探微[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(8):155.

(收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-03-28)

(编辑:刘 柳)

三九胃泰颗粒收载于2015年版《中国药典》(一部),主要用于湿热内蕴,气滞血瘀所致的胃痛和浅表性胃炎<sup>[1]</sup>,为中药独家产品、国家中药保护品种,但市场上已出现其假冒伪劣产品<sup>[2]</sup>。另外,中成药颗粒分散度大,含浸膏、糖类吸湿性强的原辅料,水分含量容易偏高,极易出现发霉变质等现象<sup>[3-4]</sup>。目前,颗粒剂的鉴别方法有薄层色谱法、高效液相色谱法等<sup>[5]</sup>,水分测定的方法有烘干法、甲苯法等<sup>[6]</sup>,但均存在耗能耗时,操作复杂等缺点。近年来药物分析领域迅猛发展的近红外光谱法,操作简单,无需对样品进行前处理,无需消耗其他材料或试剂,是一种绿色环保的快速分析方法<sup>[7-9]</sup>。因此,本研究以国家药品评价性抽验为契机,采用近红外光谱法建立三九胃泰颗粒的一致性检验模型和水分定量模型,用于药品现场快速筛查,以满足控制该制剂质量的需要。

## 1 材料

### 1.1 仪器

VERTEX 70型傅里叶变换中近红外光谱仪、积分球装置(德国Bruker公司)。

### 1.2 药品

三九胃泰颗粒30批(编号1~30,均为国家药品评价性抽验样品)取其中4批样品做加湿试验,得到8批样品(编号31~38);三九胃泰颗粒(无糖)和溃疡颗粒、香砂养胃颗粒、胃灵颗粒、气滞胃痛颗粒(与三九胃泰颗粒成分相近、功能相似)各1批(编号39~43),详见表1。

表1 样品信息表

Tab 1 Table of sample information

编号	样品名称	样品批号	规格	生产企业
1	三九胃泰颗粒	1001181N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
2	三九胃泰颗粒	0912081N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
3	三九胃泰颗粒	1102251H	20 g/袋	三九医药股份有限公司
4	三九胃泰颗粒	1002041N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
5	三九胃泰颗粒	0911041N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
6	三九胃泰颗粒	1001191N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
7	三九胃泰颗粒	0912051N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
8	三九胃泰颗粒	0911191N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
9	三九胃泰颗粒	0911201N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
10	三九胃泰颗粒	1001021N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
11	三九胃泰颗粒	0912081N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
12	三九胃泰颗粒	0912181N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
13	三九胃泰颗粒	0912251N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
14	三九胃泰颗粒	1001231N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
15	三九胃泰颗粒	1001101N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
16	三九胃泰颗粒	0910161N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
17	三九胃泰颗粒	0912134H	20 g/袋	三九医药股份有限公司
18	三九胃泰颗粒	0912101N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
19	三九胃泰颗粒	1001151N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
20	三九胃泰颗粒	1001141N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
21	三九胃泰颗粒	1002121N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
22	三九胃泰颗粒	0912134H	20 g/袋	三九医药股份有限公司
23	三九胃泰颗粒	09091111	20 g/袋	三九医药股份有限公司
24	三九胃泰颗粒	0910231N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
25	三九胃泰颗粒	1001081N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
26	三九胃泰颗粒	1003011N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
27	三九胃泰颗粒	0910271N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
28	三九胃泰颗粒	1001041N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
29	三九胃泰颗粒	0912071N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
30	三九胃泰颗粒	0912141N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
31	三九胃泰颗粒	1001191N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
32	三九胃泰颗粒	1001021N	20 g/袋	三九医药股份有限公司

续表1

Continued Tab 1

编号	样品名称	样品批号	规格	生产企业
33	三九胃泰颗粒	0910161N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
34	三九胃泰颗粒	1001151N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
35	三九胃泰颗粒	1001191N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
36	三九胃泰颗粒	1001021N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
37	三九胃泰颗粒	0910161N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
38	三九胃泰颗粒	1001151N	20 g/袋	三九医药股份有限公司
39	三九胃泰颗粒(无糖)	0910151S	5 g/袋	三九医药股份有限公司
40	溃疡颗粒	9113947	10 g/袋	北京同仁堂科技发展股份有限公司
41	香砂养胃颗粒	9115015	5 g/袋	北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂
42	胃灵颗粒	1004001	5 g/袋	北京龙泰基药业有限责任公司
43	气滞胃痛颗粒	20100514	5 g/袋	北京医药集团辽宁本溪三药有限公司

## 2 方法与结果

### 2.1 近红外光谱的检测(定性检测)

2.1.1 光谱的采集 取样品约10 g,置于积分球装置的样品杯中,在温度(20.0±0.5)℃、相对湿度30%下,以积分球漫反射法采集近红外光谱。采集条件:分辨率为8 cm<sup>-1</sup>,扫描范围为12 000~4 000 cm<sup>-1</sup>,扫描累积次数为32次,每批样品重复测量5次,利用OPUS软件计算平均光谱。43批样品的近红外光谱叠加图见图1。

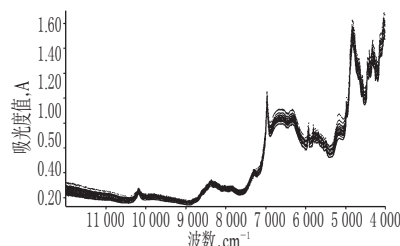


图1 43批样品的近红外光谱叠加图

Fig 1 The primitive NIR spectra of 43 batches of samples

2.1.2 近红外光谱模型建立与验证 采用一阶导数联合矢量归一法对原始光谱进行数学预处理<sup>[10]</sup>,详见图2。选取特征谱段(9 002~7 497.8 cm<sup>-1</sup>、6 903.8~5 596.4 cm<sup>-1</sup>、5 002.4~4 246.4 cm<sup>-1</sup>)数据,详见图3。当一致性指数(CI)值为6时,所有样品均能准确识别,验证结果见图4。

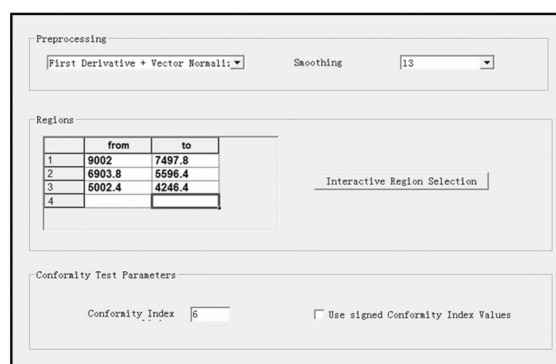


图2 一致性检验模型参数

Fig 2 Parameters of conformity test model

2.1.3 专属性考察 取编号30、39~43样品的平均光谱作为验证光谱,对三九胃泰颗粒一致性检验模型进行验证。结果,编号30样品的CI值在6以内,编号39~43样品的CI值均远大于6,表明验证样品与建模样品差异显著,说明该模型专属性好,能有效区分三九胃泰颗粒与其他同类样品。验证结果见图5。

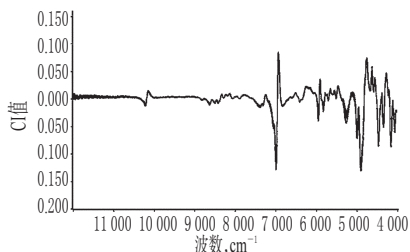


图3 43批样品近红外一阶导数联合矢量归一光谱图

Fig 3 NIR spectra processed by first derivation and vector normalization of 43 batch of samples

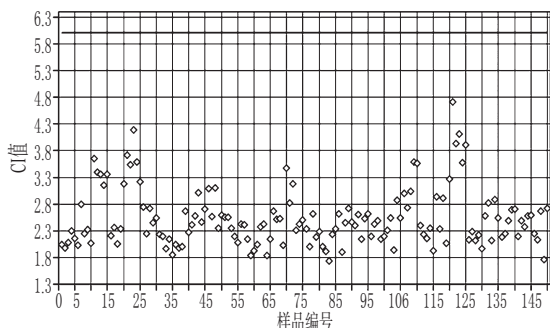


图4 CI值为6时三九胃泰颗粒一致性检验模型

Fig 4 The validation results of the conformity test model of Sanjiu weitai granule when CI value was 6

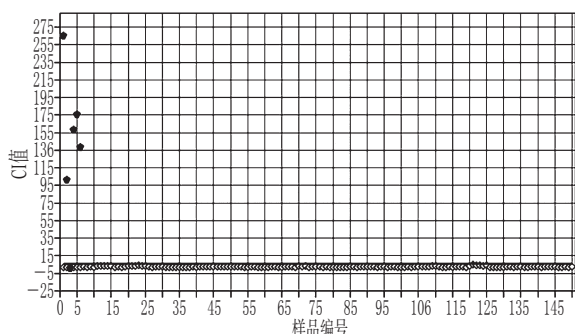


图5 不同企业样品模型验证结果

Fig 5 Model validate result of the different manufacturer

2.1.4 重现性考察 考察不同操作者、不同时间采集编号1~3号样品近红外光谱。结果,所得图谱均能通过该一致性检验模型检验,说明该模型重现性好。

## 2.2 水分定量分析(定量检测)

2.2.1 水分的测定 按2015年版《中国药典》(三部)水分测定法第一法操作<sup>[6]</sup>。结果,编号1~38样品水分范围为1.1%~3.5%,主要集中在1.3%~1.8%,平均值为1.8%。采用偏最小二乘法(PLS)对未知含量的样品进行准确定量分析。采用OPUS软件,将编号1~38样品按2:1的比例自动分为校正集和验证集。结果,校正集样品26批(批号1~26,编号A1~A26),水分范围为1.1%~3.5%,验证集样品12批(批号27~38,编号B1~B12),水分范围为1.2%~3.3%。

2.2.2 光谱范围的选择 水分子在近红外光谱区有较强的吸收峰,水—OH伸缩振动的一级倍频约在6944 cm<sup>-1</sup>,合频约在5155 cm<sup>-1</sup>附近<sup>[11]</sup>;根据建模经验,7500~6900 cm<sup>-1</sup>、5600~5000 cm<sup>-1</sup>左右反映—OH信号。以相关系数( $r^2$ )和交叉验证均方差(RMSECV)作为衡量指标( $r^2$ 越接近100、

RMSECV值越小,模型的精确度越高),选择下述4个谱区,对图谱不做预处理,进行内部交叉验证,结果见表2。

表2 不同光谱范围的比较

Tab 2 Comparison of different spectral ranges

模型	光谱范围, cm <sup>-1</sup>	$r^2$	RMSECV
1	12 000~4 000	98.39	0.081 7
2	7 500~6 900	96.73	0.117
3	5 600~5 000	97.26	0.107
4	7 500~6 900, 5 600~5 000	98.98	0.068 5

由表2可见,相同条件下,模型4的 $r^2$ 最接近100, RMSECV最小,因此选择建模光谱区为7500~6900 cm<sup>-1</sup>、5600~5000 cm<sup>-1</sup>。

2.2.3 预处理方法的优化 中成药颜色一般较深,对近红外有较强的吸收,因仪器自身不稳定和采集部分的不同等因素的影响,故需要对图谱进行预处理,以真实反映药品成分的性质。在7500~6900 cm<sup>-1</sup>和5600~5000 cm<sup>-1</sup>光谱范围内,采用OPUS软件进行图谱预处理,结果见表3。

表3 不同预处理方法的比较

Tab 3 Comparison of different preprocessing methods

模型	预处理方法	内部交叉验证		外部验证	
		$r^2$	RMSECV	$r^2$	预测均方根误差
1	Constant offset elimination	99.38	0.050 9	98.90	0.064 6
2	Vector normalization	99.24	0.056 4	98.25	0.081 4
3	MSC	98.41	0.081 3	97.15	0.104 0
4	First derivative+Vector normalization	98.14	0.088 0	96.91	0.108 0
5	First derivative+MSC	97.85	0.094 6	97.33	0.101 0

由表3可见,经消除常数偏移量预处理后,内部交叉验证的RMSECV最小, $r^2$ 最接近100,且外部验证的预测均方根误差(RMSEP)最小, $r^2$ 最大,各衡量指标较为理想,因此确定采用消除常数偏移量(模型1)对图谱进行预处理。

2.2.4 模型的建立 采用OPUS软件按上述优化参数,运用PLS建立水分定量模型。模型内部交叉验证的 $r^2$ 为99.38, RMSECV为0.050 9,维数为6;外部验证的 $r^2$ 为98.90, RMSEP为0.064 6,维数为5。

2.2.5 线性关系考察 在1.1%~3.5%的水分范围内,以药典方法测定值(x)为横坐标、模型预测值(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程为 $y=0.998 3x+0.048$  ( $r=0.996 9$ ),详见图6。

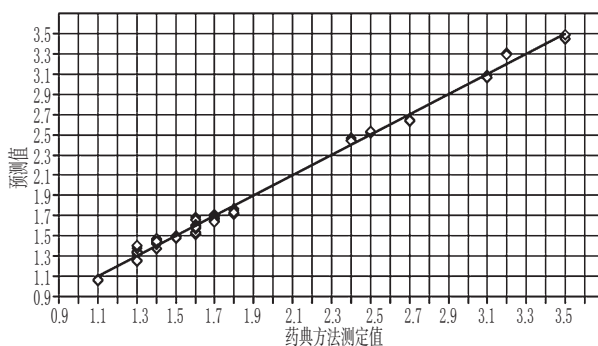


图6 预测值与药典方法测定值线性关系考察

Fig 6 Linear relation investigation of predicted value and reference value

2.2.6 验证集样品的测定 利用建立的水分定量模型对验

证集样品的水分含量进行预测,并与真实值进行比较,结果见表4。

表4 验证集样品水分定量模型预测结果

Tab 4 The prediction results of sample by the quantitative model of moisture

样品编号	药典方法测定值,%	水分模型预测值(n=5)		
		平均值,%	RSD,%	准确度,%
B1	1.7	1.6	0.49	94.1
B2	1.6	1.6	0.41	100.0
B3	1.3	1.3	0.39	100.0
B4	1.3	1.3	0.78	100.0
B5	1.2	1.2	0.97	100.0
B6	1.4	1.4	0.38	100.0
B7	1.9	1.8	0.42	94.7
B8	1.5	1.5	0.35	100.0
B9	2.5	2.5	0.74	100.0
B10	2.0	2.1	0.23	105.0
B11	3.3	3.3	0.99	100.0
B12	2.6	2.6	0.55	100.0

由表4可见,该模型得到的预测值与药典方法测定值较为接近,RSD在0.23%~0.99%之间,准确度在94.1%~105.0%之间,说明该模型精密度和准确度较高,可用于预测三九胃泰颗粒的水分含量。

### 3 讨论

近红外光谱分析技术是一种可以快速、高效地对样品进行定性和定量分析的低碳环保检测技术<sup>[9,12]</sup>,近年来被广泛应用于农业、化工、制药等行业中<sup>[13]</sup>。近红外光谱分析技术主要反映了有机分子中含氢基团(—OH、—NH、—CH)振动的基频与合频吸收,在快速鉴别中药、中成药真伪方面具有明显优势<sup>[14-15]</sup>。近红外一致性检验模型是通过CI值和CI限度比较法初筛样品,方便快捷、准确率高<sup>[10]</sup>;近红外定量模型是对已知含量的样品建立定量模型,通过PLS对未知含量的样品进行准确定量分析。

目前,尚无三九胃泰颗粒的近红外光谱研究报道,现行药检近红外光谱模型库也无三九胃泰颗粒的资料。本研究利用近红外光谱分析技术建立的三九胃泰颗粒近红外光谱一致性检验模型和水分定量模型专属性好,准确性高,可填补该品种近红外光谱研究空白,扩充近红外光谱模型库。

应用一致性检验模型可快速鉴别三九胃泰颗粒真伪;应用水分定量模型可快速测定水分含量,有效控制药品质量。本方法操作简单易掌握,样品无需特殊处理,可实现对大批量

样品的快速筛查,大大降低检测成本,减少工作量,可应用于药品生产企业日常自检,在药品现场监管中亦能发挥重要作用。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:488.
- [2] 赵忠勤.三九胃泰冲剂真伪鉴别[J].时珍国医国药,2000,11(8):708.
- [3] 杨辉.近红外定量模型在中成药颗粒剂水分测定中的应用[J].中国药师,2012,15(6):897.
- [4] 江燕,杨眉,张学博,等.中药饮片近红外光谱水分定量模型的研究[J].药物分析杂志,2013,33(9):1572.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:通则0104,0832.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:三部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:通则65.
- [7] 王海波,朱荣,朱建萍,等.头抱克肟片含量的近红外漫反射光谱法测定[J].中国药师,2013,16(8):1166.
- [8] 武洋,杨永刚,王跃卿,等.近红外一致性检验模型快速鉴别拉米夫定片[J].中国药师,2013,16(9):1437.
- [9] 朱静毅,应忠良,闻珺毓.近红外光谱分析技术在药品质量控制中的应用[J].中国药房,2009,20(7):550.
- [10] 马晓青,蔡皓,刘晓,等.近红外光谱在中药鉴别和质量控制中的应用[J].中国药房,2012,23(7):661.
- [11] 侯少瑞,冯艳春,胡昌勤.近红外光谱法快速分析注射用头抱曲松钠及其水分的含量[J].药物分析杂志,2008,28(6):936.
- [12] 阮治纲,李彬.近红外光谱分析技术的原理及在中药材中的应用[J].药物分析杂志,2011,31(2):408.
- [13] 陆婉珍.现代近红外光谱分析技术[M].北京:中国石化出版社,2006:120.
- [14] 张学博,尹利辉.近红外光谱一致性检验方法用于快速判断药品质量的研究[J].药物分析杂志,2011,31(3):603.
- [15] 耿仲乐,王静,张瑞.利用近红外图谱比对法及一致性检验模型鉴别健胃消食片[J].中国药事,2012,26(3):279.

(收稿日期:2015-11-21 修回日期:2016-02-04)

(编辑:张静)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅