

# 盐酸地芬尼多片近红外光谱定量模型的建立

郭瑞锋<sup>1\*</sup>, 郟冰冰<sup>2</sup>, 张铨源<sup>3</sup>(1.河北省药品不良反应监测中心, 石家庄 050091; 2.河北省食品药品检验院, 石家庄 050011; 3.石家庄市食品药品检验所, 石家庄 050011)

中图分类号 R927.1; R975<sup>+</sup>.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2352-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.17

**摘要** 目的: 利用近红外光谱法建立盐酸地芬尼多片的定量分析模型。方法: 采集盐酸地芬尼多片近红外光谱, 采用偏最小二乘法(PLS)进行回归, 通过建立近红外光谱与高效液相色谱(HPLC)法测定值之间的多元校正模型, 预测盐酸地芬尼多片的含量。结果: 33批样品HPLC法含量范围为19.36~26.65(mg/mg), 近红外光谱谱段范围为7 502~6 800 cm<sup>-1</sup>, 定量模型的内部验证决定系数R<sup>2</sup>为93.1, 内部交叉验证均方根误差为0.51。结论: 本方法快速、简便、对样品无损, 结果准确, 适用于药品的现场筛查及样品在流通过程中的质量监控。

**关键词** 盐酸地芬尼多片; 近红外光谱; 偏最小二乘法; 定量模型

## Development of NIR Quantitative Models for the Determination of Difenidol Hydrochloride Tablets

GUO Rui-feng<sup>1</sup>, QIE Bing-bing<sup>2</sup>, ZHANG Cheng-yuan<sup>3</sup>(1.Hebei Center for ADR Monitoring, Shijiazhuang 050091, China; 2.Hebei Institute for Food and Drug Control, Shijiazhuang 050011, China; 3.Shijiazhuang Institute for Food and Drug Control, Shijiazhuang 050011, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To develop the near infrared (NIR) quantitative models for the determination of Difenidol hydrochloride tablets. METHODS: NIR diffuse reflectance spectra of the tablets were collected. Partial least square (PLS) was utilized to build the quantitative models with these spectra using HPLC as a reference method; multivariate calibration model was used to estimate the content of Difenidol hydrochloride tablets. RESULTS: The contents of 33 batches of the tablets were 19.36-26.65 (mg/mg) and the spectral ranges were 7 502-6 800 cm<sup>-1</sup>. The determination coefficients R<sup>2</sup> were 93.1, and RMSECV was 0.51. CONCLUSIONS: The method is rapid, simple and accurate, and doesn't damage the samples. It can be used for the field screening and quality control of the samples under circulation process.

**KEYWORDS** Difenidol hydrochloride tablets; Near infrared; Partial least square; Quantitative model

盐酸地芬尼多为镇吐药, 商品名为“眩晕停”, 用于多种疾病引起的眩晕与呕吐、手术麻醉后的呕吐, 对晕动病有预防和治疗作用。盐酸地芬尼多原料药及片剂为2010年版《中国药典》收载品种, 其含量采用高效液相色谱(HPLC)法测定<sup>[1]</sup>。本文通过建立盐酸地芬尼多片的定量分析模型, 以实现对该品种进行现场快速检测的目的, 也为药品流通领域对其进行质量监管提供技术支持<sup>[2]</sup>。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Matrix-F近红外光谱仪及OPUS 6.5分析软件(德国Bruker公司); LC-2010 HPLC仪(日本岛津公司); 电子天平(德国Sartorius公司)。

### 1.2 药品与试剂

盐酸地芬尼多对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100841-200501, 纯度: 按100.0%计); 33批盐酸地芬尼多片(分别来自经营单位、生产企业和医疗机构, 涉及4个生产厂家, 分别为①山东仁和堂药业有限公司、②湖南千金湘江药业股份有限公司、③北海阳光药业有限公司、④许昌奥森药业有限公

司; 均为糖衣片; 规格: 均为每片25 mg); 甲醇为色谱纯; 其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 盐酸地芬尼多片含量理论值的测定<sup>[2-3]</sup>及结果

对33批样品均采用2010年版《中国药典》(二部)收载方法测定其含量。以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以0.5%三乙胺溶液(磷酸调节pH至4.0)-甲醇(44:56)为流动相, 检测波长210 nm。

测得样品含量范围为19.36~26.65(mg/mg, % )。

### 2.2 光谱采集

本品为糖衣片, 除去糖衣, 暴露片芯, 用光纤探头直接测定, 光谱扫描范围为12 000~4 000 cm<sup>-1</sup>, 分辨率8 cm<sup>-1</sup>, 扫描次数32次。每批样品扫描3片, 以吸光度平均值为纵坐标绘制近红外光谱见图1。

### 2.3 定量模型的建立方法

定量分析模型采用偏最小二乘法(PLS), 将样品集光谱矩阵(即测得的近红外光谱)和样品组分矩阵(即HPLC含量)相关联, 求其线性关系, 用所建立的线性函数来预测未知样品的含量。

以33批样品的光谱数据和HPLC含量数据作为校正集进

\* 副主任药师, 硕士。研究方向: 药品质量分析及其不良反应研究。E-mail: romnriquelme@163.com

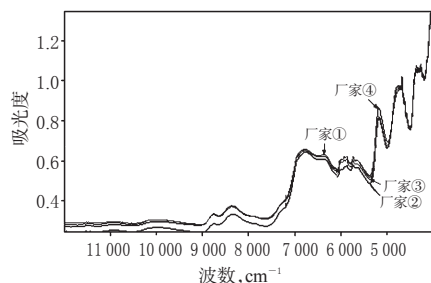


图1 4厂家样品原始近红外光谱图

Fig 1 Primary NIR of samples from 4 manufacturers

行内部交叉验证。在7502~6800 cm<sup>-1</sup>范围内,采用二阶导数预处理方法,内部交叉验证得最佳内部交叉验证均方根误差(RMSECV)为0.51,决定系数(R<sup>2</sup>)为93.1,主成分维数(Rank)为7,17点平滑。

## 2.4 定量模型的结果分析

2.4.1 预测值与HPLC含量理论值相关性<sup>[4]</sup>。内部交叉验证结果见图2。

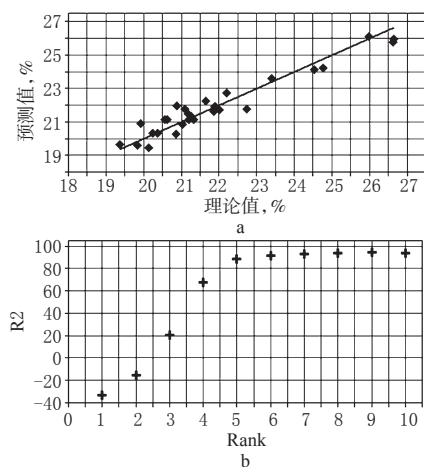


图2 内部交叉验证相关性结果

a. HPLC法含量理论值与预测值(mg/mg); b. R<sup>2</sup>与Rank

Fig 2 Relativity graph of cross validation

a. theoretical value of HPLC and predicted value (mg/mg); b. R<sup>2</sup> and Rank

其中图a显示含量理论值与预测值的相关性,其决定系数R<sup>2</sup>与统计学中的相关系数R意义相同,此处计算得R<sup>2</sup>为93.1,表明相关性较好,满足近红外测定的需要。图b为决定系数R<sup>2</sup>对主成分维数Rank做图并与RMSECV相辅相成,呈上行曲线,显示模型的稳定性良好。

2.4.2 准确度考察<sup>[5-7]</sup>。33批样品RMSECV为0.51。近红外光谱法预测结果值与HPLC法理论值相比,最大偏差为1.30 mg/mg(%),最大相对偏差为6.42%,结果见表1。

将预测值与理论值在95%置信区间进行配对t检验,结果无显著性差异。

2.4.3 模型的应用。分别采集样品近红外光谱并用HPLC法测定样品相应含量,在OPUS软件中调入光谱,并录入相应HPLC法含量值,在软件拟合过程中确定最佳波段、预处理方式、平滑点数及最佳RMSECV等,同时根据理论值与预测值的偏差确定最佳定量模型。抽验中遇到本品种时,首先在OPUS定量分析软件中调入建立的定量分析模型,后添加被测样品

表1 验证集样品预测结果

Tab 1 The prediction results of validation

批数	理论值,mg/mg(%)	预测值,mg/mg(%)	偏差,mg/mg(%)	相对偏差,%
1	20.14	19.45	-0.69	-3.43
2	20.86	20.27	-0.59	-2.83
3	20.24	20.32	0.08	0.40
4	21.27	21.31	0.04	0.19
5	20.37	20.33	-0.04	-0.20
6	21.91	21.92	0.01	0.05
7	22.21	22.71	0.50	2.25
8	21.88	21.93	0.05	0.23
9	22.01	21.72	-0.29	-1.32
10	21.04	20.86	-0.18	-0.86
11	24.77	24.21	-0.56	-2.26
12	21.32	21.15	-0.17	-0.80
13	24.53	24.14	-0.39	-1.59
14	19.84	19.59	-0.25	-1.26
15	21.19	21.46	0.27	1.27
16	20.57	21.15	0.58	2.82
17	21.21	21.12	-0.09	-0.42
18	21.86	21.60	-0.26	-1.19
19	26.65	25.94	-0.71	-2.66
20	26.62	25.76	-0.86	-3.23
21	21.66	22.26	0.60	2.77
22	20.88	21.95	1.07	5.12
23	22.74	21.78	-0.96	-4.22
24	21.09	21.76	0.67	3.18
25	25.99	26.09	0.10	0.38
26	19.93	20.88	0.95	4.77
27	19.36	19.62	0.26	1.34
28	20.62	21.15	0.53	2.57
29	23.41	23.59	0.18	0.77
30	20.25	21.55	1.30	6.42
31	21.02	22.02	1.00	4.76
32	21.46	20.98	-0.48	-2.24
33	22.10	21.11	-0.99	-4.48

近红外光谱,点击“分析”预测组分浓度,得到预测结果,再结合该品种标示量初步计算样品百分含量,对于初筛不合格的样品再经实验室法定方法检验后出具报告书。

## 3 讨论

(1)内部交叉验证指建模之前从样品矩阵中取出一个样品,这个样品用于检验模型,矩阵中其余样品用于建立校正模型,因此用于检验模型的样品不是建模样品的一部分;然后再从样品矩阵中拿出另一个样品,重复此过程,如此循环,直到全部样品都被用于检验过1次。交叉检验的优点在于使用较少的样品量,特别是样品量有限时,内部交叉验证比外部检验更优越<sup>[8]</sup>。

(2)评价模型预测效果时,主要考虑预测值和理论值的偏差是否能够接受,因此RMSECV最具意义,R<sup>2</sup>仅供参考。

(3)建立模型所涉及的样品均已经过实验室HPLC法检验,并且样品来源明确。近红外光谱法使用质量百分比(mg/mg)进行回归计算,而非标示量百分含量。

(4)近红外光谱测定法已被2010年版《中国药典》附录收载,但仍属二级检验方法,不作为出具法定检验报告的依据。本文所建立的方法主要用于药品监督抽验环节的现场快速筛查,对模型预测出的可疑样品应再通过实验室法定方法确认,

# UPLC-ESI-MS法分析美罗培南的降解产物

王晓雪\*, 赵铁, 赫军, 张相林<sup>#</sup>(中日友好医院药学部, 北京 100029)

中图分类号 R917;R978.1<sup>+1</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2354-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.18

**摘要** 目的:对美罗培南的降解产物进行结构分析。方法:采用超高效液相色谱-电喷雾-质谱联用技术(UPLC-ESI-MS)。色谱柱为Acquity UPLC<sup>®</sup> BEH-C<sub>18</sub>,流动相为0.1%甲酸水溶液-乙腈(梯度洗脱),流速为0.2 ml/min,柱温为40 ℃。质谱条件:电喷雾离子源(ESI),正负离子检测模式;毛细管电压为3.0 kV和-2.5 kV;锥孔电压为25 V和-20 V;离子源温度为350 ℃;全扫描模式,扫描范围 $m/z$  100~1 000。结果:初步鉴定美罗培南的8个降解产物M1~M8,其中M1和M8已知,其余6个化合物未见报道,推测出了其可能的结构,形成机制包括支链羟基甲基化和成环反应等。结论:本方法灵敏、快速、高效,可用于美罗培南降解产物的分析,并为其药品质量控制提供了有效手段。

**关键词** 美罗培南;降解产物;超高效液相色谱法;质谱;分析鉴定

## Analysis of Degradation Products of Meropenem by UPLC-ESI-MS

WANG Xiao-xue, ZHAO Tie, HE Jun, ZHANG Xiang-lin (Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analyze the structure of degradation products of meropenem. METHODS: UPLC-ESI-MS method was adopted. The determination was performed on Acquity UPLC<sup>®</sup> BEH-C<sub>18</sub> column with mobile phase consisted of 0.1% formic acid-acetonitrile (gradient elution) at the flow rate of 0.2 ml/min; the column temperature was 40 ℃. Mass spectrum condition was as follows: ESI ion source, positive and negative ion detection mode; capillary voltage of 3.0 kV and -2.5 kV; bore-hole voltage of 25 V and -20 V; ion temperature of 350 ℃; full scan pattern; mass range  $m/z$  100-1 000. RESULTS: 8 degradation products (M1-M8) of meropenem were detected preliminarily, M1 and M8 were known and other 6 compounds were not reported before. It estimated their potential structure and mechanism as branch chain hydroxyl methylation and annelation. CONCLUSIONS: The established method is sensitive, rapid and efficient, which can be used for the identification of degradation products of meropenem and provide effective way to control the quality of it.

**KEYWORDS** Meropenem; Degradation product; UPLC; MS; Identification and analysis

超高效液相色谱-质谱联用技术(Ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry, UPLC-MS)以其卓越的灵敏度、高选择性和快速的特点已成为药物中微量有关物质分析的首选技术。对于成分复杂的药物,使用UPLC-MS技术可以不经复杂的分离和纯化步骤即可同时获取样品的色谱和质

谱信息,进而获得化合物的丰富片段信息和分子组成信息,为药物中有关物质的结构鉴定提供了快速、准确的方法<sup>[1-4]</sup>。美罗培南是第二代碳青霉烯类抗生素,与第一代碳青霉烯类抗生素亚胺培南相比,美罗培南在1-β位上修饰的甲基增强了其对肾脱氢酶I(DHP-I)的稳定性,故不需与酶抑制剂合用,

这样可提高抽验的针对性,且操作简便,非检验人员也可利用模型进行初筛。

### 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, 2010:984.
- [2] 金少鸿. 药品检测车的研制及其应用[J]. 中国药事, 2007, 21(1):8.
- [3] 雷毅, 罗卓雅, 王彩媚. 近红外光谱快速检测痰液净中咖啡因的含量[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(6):1 041.
- [4] 刘绪平, 冯艳春, 胡昌勤, 等. 头孢拉定胶囊剂通用性近红

外定量分析模型的建立[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(5): 722.

- [5] 陈贵斌, 陶巧凤, 洪利娅, 等. 辛伐他汀片近红外漫反射光谱定量分析模型的建立[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(6): 989.
- [6] 陈贵斌, 杨伟峰, 陶巧凤, 等. 吡嗪酰胺片近红外定量分析通用性模型的建立[J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(10): 934.
- [7] 黄海, 武洋. 近红外光谱法快速测定卡托普利片含量[J]. 中国药事, 2011, 25(7):695.
- [8] 郗冰冰, 王润彪, 郭毅. 利用近红外光谱法测定洛伐他汀胶囊的含量[J]. 中国药事, 2011, 25(7):698.

(收稿日期:2013-09-22 修回日期:2013-12-12)

\* 药师, 博士。研究方向:利用质谱技术研究药物代谢产物。电话:010-84205563。E-mail:67671218@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、治疗药物监测。电话:010-84205370。E-mail:xianglin63@yahoo.com